

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

(21) **PI0618692-0 A2**

(22) Data de Depósito: 08/11/2006
(43) Data da Publicação: 06/09/2011
(RPI 2122)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 471/04
A61K 31/4453
A61K 31/4462
A61K 31/4465
A61P 3/04
A61P 3/10

(54) Título: COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÉM, MÉTODOS PARA O TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DE ENFERMIDADES QUE ESTÃO ASSOCIADAS COM A MODULAÇÃO DE RECEPTORES DE H3, USO DOS COMPOSTOS, TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE OBESIDADE E DE DIABETES DO TIPO II EM UM SER HUMANO OU ANIMAL

(57) Resumo: COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTEM, METODOS PARA O TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DE ENFERMIDADES QUE ESTÃO ASSOCIADAS COM A MODULAÇÃO DE RECEPTORES DE H3, USO DOS COMPOSTOS, TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE OBESIDADE E DE DIABETES DO TIPO II EM UM SER HUMANO OU ANIMAL. Refere-se a presente invenção a compostos da fórmula I em que R¹ a R⁵ são tais como definidos na descrição e nas reivindicações, e seus sais farmacêuticamente aceitáveis. Os compostos são de utilidade para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de H3.

(30) Prioridade Unionista: 18/11/2005 EP 05110949.4

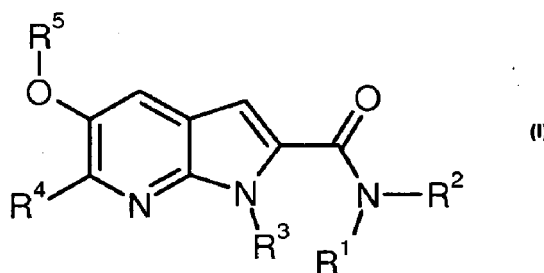
(73) Titular(es): F. Hoffmann-La Roche AG

(72) Inventor(es): Hans Richter, Jean-Marc Plancher, Matthias Nettekoven, Olivier Roche, Sven Taylor

(74) Procurador(es): Vieira de Mello Advogados

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006068206 de 08/11/2006

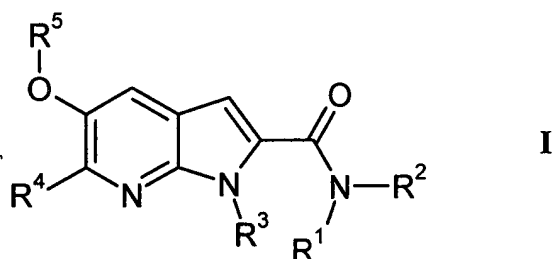
(87) Publicação Internacional: WO 2007/057329de 24/05/2007



COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, COMPOSIÇÕES
FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM, MÉTODOS PARA O TRATAMENTO
E/OU PREVENÇÃO DE ENFERMIDADES QUE ESTÃO ASSOCIADAS COM
A MODULAÇÃO DE RECEPTORES DE H3, USO DOS COMPOSTOS,
5 **TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE OBESIDADE E DE DIABETES DO**
TIPO II EM UM SER HUMANO OU ANIMAL

A presente invenção relaciona-se com novos derivados de azaindol-2-carboxamida, sua manufatura, composições farmacêuticas que os contêm e ao seu uso
10 como medicamentos. Os compostos ativos da presente invenção são de utilidade no tratamento de obesidade e de outros distúrbios.

Em particular, a presente invenção refere-se aos compostos da fórmula geral



15

em que

R¹ é selecionado a partir do grupo que consiste de
alquila inferior, alquênica inferior, alquênica in-
ferior,
20 cicloalquila, cicloalquilalquila inferior,
hidroxialquila inferior,
alcoxialquila inferior,
alquilsulfanilalquila inferior,
dialquilaminoalquila inferior,

dialquilcarbamoilalquila inferior,
 fenil não-substituído ou substituído com um ou dois
 grupos selecionados independentemente a partir
 de alquila inferior, halogenalcóxila inferior e
 5 hidroxialquila inferior,
 fenilalquila inferior em que o anel de fenil pode
 ser não-substituído ou substituído com um ou dois
 grupos selecionados independentemente a partir
 de alquila inferior, halogênio, alcóxila inferior
 10 e hidroxialquila inferior,
 heteroarilalquila inferior em que o anel de hetero-
 arila pode ser não-substituído ou substituído com
 um ou dois grupos selecionados independentemente
 a partir de alquila inferior, halogênio, alcóxila
 15 inferior e hidroxialquila inferior, e
 heterociclilalquila inferior, em que o anel de he-
 terociclil pode ser não-substituído ou substituí-
 do com um ou dois grupos de alquila inferior;
 R² é selecionado a partir do grupo que consiste de hi-
 20 drogênio,
 alquila inferior, alquenila inferior, alquinila in-
 ferior,
 cicloalquila, cicloalquilalquila inferior,
 hidroxialquila inferior, alcóxialquila inferior,
 25 alquilsulfanilalquila inferior,
 dialquilaminoalquila inferior,
 dialquilcarbamoilalquila inferior,

- fenil não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogenalcóxila inferior e hidroxialquila inferior,
- 5 fenilalquila inferior em que o anel de fenil pode ser não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, alcóxila inferior e hidroxialquila inferior,
- 10 heteroarilalquila inferior em que o anel de heteroaril pode ser não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, alcóxila inferior e hidroxialquila inferior, e
- 15 heterociclilalquila inferior em que o anel de heterociclil pode ser não-substituído ou substituído com um ou dois grupos de alquila inferior; ou R^1 e R^2 em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão vinculados formam um anel heterocíclico
- 20 saturado ou parcialmente insaturado de 4-, 5-, 6- ou 7-elementos, que contém opcionalmente outro heteroátomo selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, um grupo de sulfinil ou um grupo de sulfonil,
- 25 sendo o dito anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado não-substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogê-

- nio, halogenálquila, hidroxila, hidroxialquila inferior, alcoxila inferior, oxo, fenil, benzil, piridil e carbamoil, ou
 sendo condensado com um anel de fenil, sendo o dito anel de fenil não-substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, alcoxila inferior e halogênio;
- 5 R^3 é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila inferior, hidroxialquila inferior, alcoxialquila inferior, halogenálquila inferior, cicloalquilalquila inferior, alcanóila inferior, cianoalquila inferior, alquil-sulfonil inferior,
- 10 fenilsulfonil em que o anel de fenil pode ser não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, alcoxila inferior, halogenálcoxila inferior e hidroxialquila inferior;
- 15 fenil não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, alcoxila inferior, halogenálcoxila inferior e hidroxialquila inferior;
- 20 fenilalquila inferior, em que o anel de fenil pode ser não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, alcoxila inferior,
- 25

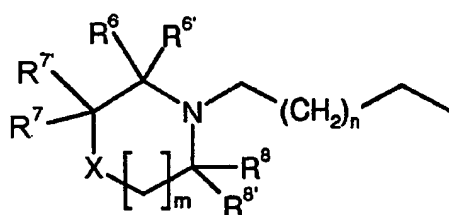
halogenalcoxila inferior e hidroxialquila inferior;
or; e

heteroaril não-substituído ou substituído com um ou
dois grupos selecionados independentemente a par-
tir de alquila inferior ou halogênio;

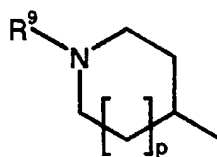
5

R^4 é hidrogênio ou halogênio;

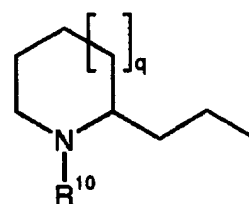
R^5 é um grupo selecionado a partir de



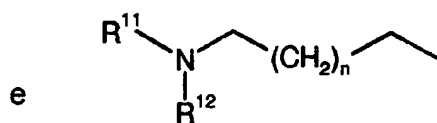
Het 1



Het 2



Het 3



Het 4

em que

10 m é 0, 1 ou 2;

n é 0, 1 ou 2;

X é selecionado a partir de $CR^{13}R^{13'}$, O e S;

R^6 , $R^{6'}$, R^7 , $R^{7'}$, R^8 , $R^{8'}$, R^{13} e $R^{13'}$ independentemente

uns dos outros são selecionados a partir do

15 grupo que consiste de hidrogênio, alquila inferior, hidroxila, halogênio e dialquilamino, ou
 R^7 e R^{13} em conjunto formam uma ligação dupla;

p é 0, 1 ou 2;

R^9 é selecionado a partir de alquila inferior, cicloalquila, cicloalquilalquila inferior e fenilalquila inferior;

q é 0, 1 ou 2;

5 R^{10} é alquila inferior;

R^{11} é alquila inferior;

R^{12} é alquila inferior;

e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Os compostos da fórmula I são antagonistas
10 e/ou agonistas inversos no receptor de histamina 3 (receptor H3).

A histamina (2-(4-imidazolil)etilamina) é um dos neurotransmissores aminérgicos que se encontra amplamente distribuído por todo o corpo, por exemplo,
15 no trato gastrintestinal (Burks 1994 em Johnson L.R. ed., Physiology of the Gastrointestinal Tract, Raven Press, NY, pp.211-242). A histamina regula uma variedade de eventos patofisiológicos digestivos, tais como a secreção ácida gástrica, a mobilidade intestinal
20 (Leurs et al., Br J. Pharmacol. 1991, 102, pp. 179-185), respostas vaso motoras, respostas inflamatórias intestinais e reações alérgicas (Raithel et al., Int. Arch. Allergy Immunol. 1995, 108, 127-133). No cérebro dos mamíferos, a histamina é sintetizada em corpos celulares histaminérgicos que são encontrados centralmente no núcleo tuberomamilar do hipotálamo basal posterior. Dali, os corpos celulares histaminérgicos projetam-se para várias regiões do cérebro (Panula et al.,

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1984, 81, 2572-2576; Inagaki *et al.*, J. Comp. Neurol 1988, 273, 283-300).

De acordo com o conhecimento atual, a histamina promove a mediação de todas as suas ações tanto no CNS quanto na periferia, através de quatro receptores de histamina distintos, os receptores de histamina H1, H2, H3 e H4.

Os receptores de H3 ficam predominantemente localizados no sistema nervoso central (CNS). Como um auto-receptor, os receptores de H3 inibem constitutivamente a síntese e secreção de histamina proveniente de neurônios histaminérgicos (Arrang *et al.*, Nature 1983, 302, 832-837; Arrang *et al.*, Neuroscience 1987, 23, 149-157). Como hetero-receptores, os receptores de H3 também modulam a liberação de outros neurotransmissores tais como acetilcolina, dopamina, serotonina e norepinefrina, entre outros, tanto no sistema nervoso central quanto nos órgãos periféricos, tais como pulmões, sistema cardiovascular e trato gastrointestinal (Clapham & Kilpatrick, Br. J. Pharmacol. 1982, 107, 919-923; Blandina *et al.*, em The Histamine H3 Receptor (Leurs RL and Timmermann H eds, 1998, pp. 27-40, Elsevier, Amsterdam, The Netherlands)). Os receptores de H3 são constitutivamente ativos, tendo com isto o significado de que mesmo sem histamina exógena, o receptor é tonicamente ativado. No caso de um receptor inibidor tal como o receptor de H3, esta atividade inerente provoca uma inibição tônica da liberação de neuro-

transmissor. Conseqüentemente, poderá ser importante que um antagonista de H3R seja também dotado de atividade agonista inversa para bloquear os efeitos de histamina exógena e para deslocar o receptor a partir da sua forma constitutivamente ativa (inibidora) para um estado neutro.

A ampla distribuição de receptores de H3 no CNS de mamíferos indica a função fisiológica deste receptor. Conseqüentemente, foi proposto o potencial terapêutico de um objetivo de desenvolvimento de nova droga em várias indicações.

A administração de ligantes de H3R - como antagonistas, agonistas inversos, agonistas ou agonistas parciais - pode influenciar os níveis de histamina ou a secreção de neurotransmissores no cérebro e na periferia e, assim, pode ser de utilidade no tratamento de diversos distúrbios. Esses distúrbios incluem obesidade, (Masaki et al.; Endocrinol. 2003, 144, 2741-2748; Hancock et al., European J. of Pharmacol. 2004, 487, 183-197), distúrbios cardiovasculares tais como infarto do miocárdio agudo, demência e distúrbios cognitivos, tais como distúrbio de hiperatividade de déficit de atenção (ADHD) e doença de Alzheimer, distúrbios neurológicos, tais como esquizofrenia, depressão, epilepsia, mal de Parkinson, e acessos ou convulsões, distúrbios do sono, narcolepsia, dor, distúrbios gastrointestinais, disfunção vestibular tal como Morbus Meniere, abuso de drogas e náusea de movimento (Timmermann,

J. Med. Chem. 1990, 33, 4-11).

Constitui, portanto, um objetivo da presente invenção proporcionar antagonistas respectivamente agonistas inversos receptores de H3 seletivos, que atuam diretamente. Esses antagonistas/agonistas inversos são de utilidade como substâncias terapeuticamente ativas, com particularidade no tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de H3.

Na presente descrição, o termo "alquila", isoladamente ou em combinação com outros grupos, refere-se a um radical de hidrocarboneto alifático saturado monovalente de cadeia normal ou ramificada, de um a vinte átomos de carbono, preferentemente de um a dezesseis átomos de carbono, com maior preferência de um a dez átomos de carbono.

O termo "alquila inferior" ou "C₁-C₈-alquila", isoladamente ou em combinação, significa um grupo de alquila de cadeia normal ou cadeia ramificada com de 1 a 8 átomos de carbono, preferentemente um grupo de alquila de cadeia normal ou ramificada com de 1 a 6 átomos de carbono e particularmente preferido um grupo de alquila de cadeia normal ou ramificada com de 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos de grupos de C₁-C₈-alquila de cadeia normal e ramificada são metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, tert-butil, os pentilos isoméricos, os hexilos isoméricos, os heptilos isoméricos e os octilos isoméricos, preferentemente me-

til e etil, e com maior preferência metil.

O termo "alquenila inferior" ou "C₂₋₈-alquenila", isoladamente ou em combinação, significa um radical de hidrocarboneto de cadeia normal ou ramificada que compreende uma ligação olefínica e até 8, preferentemente até 6, particularmente preferido até 4 átomos de carbono. Exemplos de grupos de alquenila compreendem etenil, 1-propenil, 2-propenil, isopropenil, 1-butenil, 2-butenil, 3-butenil e isobutenil. Um exemplo preferido é 2-propenil.

O termo "alquinila inferior" ou "C₂₋₈-alquinila", isoladamente ou em combinação, significa um resíduo de hidrocarboneto de cadeia normal ou ramificada que compreende uma ligação tripla e até 8, preferentemente até 6, particularmente preferido até 4 átomos de carbono. Exemplos de grupos de alquinil são etenil, 1-propinil, ou 2-propinil. Um exemplo preferido é 2-propinil.

O termo "cicloalquila" ou "C₃₋₇-cicloalquila" indica um grupo carbocíclico saturado que contém de 3 a 7 átomos de carbono, tais como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, cicloexilo ou cicloeptilo. Especialmente preferidos são ciclopropilo, ciclopentilo e cicloexilo.

O termo "cicloalquilalquila inferior" ou "C₃₋₇-cicloalquila-C₁₋₈-alquila" refere-se aos grupos de alquila inferior tais como definidos anteriormente em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo de

alquila inferior é substituído por cicloalquila. Um exemplo preferido é ciclopropilmetil.

O termo "alcoxila" refere-se ao grupo R'-O-, em que R' is alquila inferior e o termo "alquila inferior" tem o significado anteriormente indicado. Exemplos de grupos de alcoxila inferior são, por exemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec.butoxi e tert.butoxi, preferably metoxi e etoxi e com a maior preferência metoxi.

O termo "alcoxialquila inferior" ou "C₁₋₈-alcoxila-C₁₋₈-alquila" refere-se aos grupos de alquila inferior tais como definidos anteriormente em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio dos grupos de alquila inferior é substituído por um grupo de alcoxila, preferentemente metoxi ou etoxi. Entre os grupos de alcoxialquila preferidos estão 2-metoxietil ou 3-metoxipropil.

O termo "alquilsulfanil" ou "C₁₋₈-alquilsulfanil" refere-se ao grupo R'-S-, em que R' é alquila inferior e o termo "alquila inferior" tem o significado dado anteriormente. Exemplos de grupos de alquilsulfanil são, por exemplo, metilsulfanil ou etilsulfanil.

O termo "alquilsulfanilalquila inferior" ou "C₁₋₈-alquilsulfanil-C₁₋₈-alquila" refere-se aos grupos de alquila inferior tais como definidos anteriormente, em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio dos grupos de alquila inferior é substituído por um

grupo de alquilsulfanil, preferentemente metilsulfanil. Um exemplo para um grupo de alquilsulfanilalquila inferior preferido compreende 2-metilsulfaniletil.

O termo "alquilsulfonil" ou "alquilsulfonil inferior" refere-se ao grupo $R'-S(O)_2$, em que R' é alquila inferior e o termo "alquila inferior" tem o significado dado anteriormente. Exemplos de grupos de alquilsulfonil são, por exemplo, metilsulfonil ou etilsulfonil.

O termo "halogênio" refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo, em que o fluoro, cloro e bromo são preferidos.

O termo "halogenalquila inferior" ou "halogênio- C_{1-8} -alquila" refere-se aos grupos de alquila inferior tais como definidos anteriormente, em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo de alquila inferior é substituído por um átomo de halogênio, preferentemente fluoro ou cloro, com maior preferência fluoro. Entre os grupos de alquila inferior halogenado preferidos encontram-se trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo e clorometilo, com o trifluorometilo sendo especialmente preferido.

O termo "halogenalcóxido inferior" ou "halogênio- C_{1-8} -alcóxido" refere-se aos grupos de alcóxido inferior tais como definidos anteriormente, em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo de alcóxido inferior é substituído por um átomo de halogênio, preferentemente fluoro ou cloro, com maior preferência

fluoro. Entre os grupos de alquila inferior halogenado preferidos encontram-se trifluorometoxilo, difluorometoxilo, fluorometoxilo e clorometoxilo, com o trifluorometoxilo sendo especialmente preferido.

5 O termo "hidroxialquila inferior" ou "hidroxi-C₁₋₈-alquila" refere-se aos grupos de alquila inferior tais como definidos anteriormente em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo de alquila inferior é substituído por um grupo hidroxila. Exemplos de grupos de hidroxialquila inferior são hidroximetil ou hidroxietil.

 O termo "dialquilamino" refere-se ao grupo -Número de Reynolds'R", em que R' e R" são alquila inferior e o termo "alquila inferior" tem o significado
15 dado anteriormente. Um grupo de dialquilamino preferido é dimetilamino.

 O termo "dialquilaminoalquila inferior" ou "C₁₋₈-dialquilamino-C₁₋₈-alquila" refere-se aos grupos de alquila inferior tais como definidos anteriormente em
20 que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupos de alquila inferior é substituído por um grupo de dialquilamino, preferentemente dimetilamino. Um grupo de dialquilaminoalquila inferior preferido compreende 3-dimetilaminopropil.

25 O termo "alcanoil inferior" refere-se ao grupo -CO-R', em que R' é alquila inferior e o termo "alquila inferior" tem o significado dado anteriormente. Preferido é um grupo -CO-R', em que R' é metil,

tendo como significado um grupo de acetil.

O termo "carbamoil" refere-se ao grupo -CO-NH₂.

O termo "dialquilcarbamoil" ou "C₁₋₈-dialquilcarbamoil" refere-se ao grupo -CO-NR'R", em que R' e R" são alquila inferior e o termo "alquila inferior" tem o significado dado anteriormente. Um grupo de dialquilcarbamoil preferido é dimetilcarbamoil.

O termo "dialquilcarbamoilalquila inferior" ou "C₁₋₈-dialquilcarbamoil-C₁₋₈-alquila" refere-se aos grupos alquila inferior tais como definidos anteriormente em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupos de alquila inferior é substituído por um grupo de dialquilcarbamoil tal como definido anteriormente neste contexto. Um grupo de dialquicarbamoilalquila inferior preferido é dimetilcarbamoilmetil.

O termo "fenilalquila inferior" ou "fenil-C₁₋₈-alquila" refere-se a grupos de alquila inferior tais como definidos anteriormente em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo de alquila inferior é substituído por um grupo de fenil. Grupos de fenilalquila inferior preferidos são benzil ou fenetil.

O termo "heteroaril" refere-se a um anel de 5- ou 6-elementos aromáticos que podem compreender um, dois ou três átomos selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre. Exemplos de grupos de heteroaril compreendem, por exemplo, furil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, tienil, isoxazo-

lil, tiazolil, isotiazolil, oxazolil, imidazolil, ou pirrolil. Especialmente preferidos são furilo e piri-
dil.

O termo "heteroarilalquila inferior" ou
5 "heteroaril-C₁₋₈-alquila" refere-se a grupos de alquila inferior tais como definidos anteriormente em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo de alquila inferior é substituído por um grupo de heteroaril tal como definido anteriormente.

10 O termo "heterociclil" refere-se a um anel de 5- ou 6-elementos saturados ou parcialmente não-saturados que pode compreender um, dois ou três átomos selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre. Exemplos de anéis de heterociclil incluem piperidinil, piperazinil, azepinil, pirrolidinil, pirazolidinil, imidazolinil, imidazolidinil, piridinil, piridazinil, pirimidinil, oxazolidinil, isoxazolidinil, morfolinil, tiazolidinil, isotiazolidinil, tiadiazolilidinil, diidrofuril, tetraidrofuril, diidropiranil, te-
15 traidropiranil, e tiamosfolinil. Um grupo de heterociclil preferido é piperidinil.

O termo "heterociclilalquila inferior" ou
"heterociclil-C₁₋₈-alquila" refere-se aos grupos de alquila inferior tais como definidos anteriormente em que
25 pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo de alquila inferior é substituído por um grupo de heterociclilo tal como definido anteriormente.

O termo "forma um anel heterocíclico satu-

rado de 4-, 5-, 6- ou 7-elementos opcionalmente contendo um outro heteroátomo selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre" refere-se a um anel N-heterocíclico saturado, que poderá opcionalmente conter
5 um outro átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, tal como azetidínil, pirrolidínil, imidazolidínil, pirazolidínil, oxazolidínil, isoxazolidínil, tiazolidínil, isotiazolidínil, piperidínil, piperazínil, morfolínil, tiomorfolínil, ou azepanil. Um "anel heterocíclico
10 parcialmente não-saturado de 4-, 5-, 6- ou 7-elementos" significa um anel heterocíclico tal como definido anteriormente que contém uma aglutinação dupla, por exemplo, 2,5-diidropirrolil ou 3,6-diidro-2H-piridínil. O anel heterocíclico pode ser não-substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados indepen-
15 dentemente a partir de alquila inferior, alcoxilo inferior e oxo. O anel heterocíclico também pode ser condensado com um anel de fenilo, sendo o dito anel de fenilo não-substituído ou substituído por um, dois ou
20 três grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, alcoxilo inferior e halogênio. Um exemplo para esse anel heterocíclico condensado compreende 3,4-diidro-1H-isoquinolina.

O termo "oxo" significa que um átomo-C do
25 anel heterocíclico pode ser substituído por =O, significando deste modo que o anel heterocíclico pode conter um ou mais grupos de carbonil (-CO-).

O termo "sais farmaceuticamente aceitá-

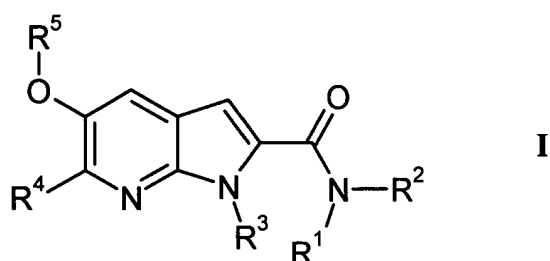
veis" refere-se àqueles sais que retêm a eficiência e propriedades biológicas das bases livres ou ácidos livres, que não são biologicamente ou de outro modo indesejáveis. Os sais são formados com ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e assemelhados, preferentemente ácido clorídrico; e ácidos orgânicos, tais como ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxílico, ácido maléico, ácido malônico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico, N-acetilcisteína e assemelhados. Além disso, estes sais podem ser preparados a partir da adição de uma base inorgânica ou uma base orgânica para o ácido livre. Os sais derivados de uma base inorgânica incluem, sendo que não ficam a eles limitados, sais de sódio, potássio, lítio, amônio, cálcio, magnésio e assemelhados. Os sais derivados de bases orgânicas incluem, sendo que não se fica limitado aos mesmos, sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas incluindo aminas substituídas que se apresentam naturalmente, aminas cíclicas e resinas de permuta iônica básicas, tais como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, polimina, e asse-

melhadas. O composto da fórmula I também pode estar presente na forma de zwitterions. Sais farmacologicamente aceitáveis particularmente preferidos de compostos da fórmula I são os sais de cloridrato.

5 Os compostos da fórmula I também podem ser solvatados, por exemplo, hidratados. A solvatação pode ser realizada no decorrer do processo de manufatura ou poderá ocorrer, por exemplo, como uma consequência das propriedades higroscópicas de um composto de fórmula I
10 inicialmente anídrico (hidratação). O termo sais farmacologicamente aceitáveis também incluem solvatos fisiologicamente aceitáveis.

"Isômeros" significa compostos que são dotados de fórmulas moleculares idênticas, mas que diferem na natureza ou na sequência de aglutinação de seus
15 átomos ou então na disposição de seus átomos no espaço. Os isômeros que diferem na disposição de seus átomos no espaço são denominados "estereoisômeros". Os estereoisômeros que não são imagens especulares uns dos outros,
20 são chamados de "diastereoisômeros", e os estereoisômeros que são imagens especulares não suscetíveis de serem superpostas, são chamados de "enantiômeros", ou por vezes isômeros ópticos. Um átomo de carbono aglutinado a quatro substituintes não idênticos é chamado um "cen-
25 tro quiral".

Em detalhe, a presente invenção refere-se aos compostos da fórmula geral



em que

R¹ é selecionado a partir do grupo que consiste de
alquila inferior, alquênica inferior, alquênica in-
5 ferior,

cicloalquila, cicloalquilalquila inferior,

hidroxialquila inferior,

alcoxialquila inferior,

alquilsulfanilalquila inferior,

10 dialquilaminoalquila inferior,

dialquilcarbamoilalquila inferior,

fenil não-substituído ou substituído com um ou dois

grupos selecionados independentemente a partir

de alquila inferior, halogenalcóxila inferior e

15 hidroxialquila inferior,

fenilalquila inferior em que o anel de fenil pode

ser não-substituído ou substituído com um ou dois

grupos selecionados independentemente a partir

de alquila inferior, halogênio, alcóxila inferior

20 e hidroxialquila inferior,

heteroarilalquila inferior em que o anel de hetero-

arila pode ser não-substituído ou substituído com

um ou dois grupos selecionados independentemente

a partir de alquila inferior, halogênio, alcóxila

25 inferior e hidroxialquila inferior, e

heterociclilalquila inferior, em que o anel de heterociclilil pode ser não-substituído ou substituído com um ou dois grupos de alquila inferior;

R² é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio,

alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior,

cicloalquila, cicloalquilalquila inferior,

hidroxialquila inferior, alcoxialquila inferior,

alquilsulfanilalquila inferior,

dialquilaminoalquila inferior,

dialquilcarbamoilalquila inferior,

fenil não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir

de alquila inferior, halogenalcóxila inferior e hidroxialquila inferior,

fenilalquila inferior em que o anel de fenil pode ser não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir

de alquila inferior, halogênio, alcóxila inferior e hidroxialquila inferior,

heteroarilalquila inferior em que o anel de heteroaril pode ser não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, alcóxila inferior e hidroxialquila inferior, e

heterociclilalquila inferior em que o anel de heterociclil pode ser não-substituído ou substituído com um ou dois grupos de alquila inferior; ou

R^1 e R^2 em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual

5 eles estão vinculados formam um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 4-, 5-, 6- ou 7-elementos, que contém opcionalmente outro heteroátomo selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, um grupo de sulfinil ou um grupo

10 de sulfonil,

sendo o dito anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado não-substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio,

15 nio, halogenalquila, hidroxila, hidroxialquila inferior, alcoxila inferior, oxo, fenil, benzil, piridil e carbamoil, ou

sendo condensado com um anel de fenil, sendo o dito anel de fenil não-substituído ou substituído

20 por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, alcoxila inferior e halogênio;

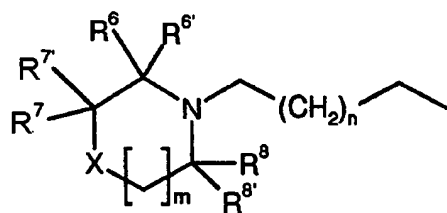
R^3 é selecionado a partir do grupo que consiste de

hidrogênio, alquila inferior, hidroxialquila inferior,

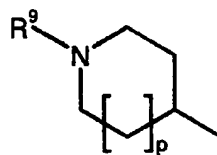
25 alcoxialquila inferior, halogenalquila inferior, cicloalquilalquila inferior,

alcanoila inferior, cianoalquila inferior, alquil-sulfonil inferior,

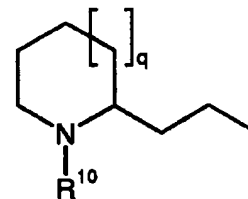
- fenilsulfonil em que o anel de fenil pode ser não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, alcoxila inferior, halogenalexila inferior e hidroxialquila inferior;
- 5 fenil não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, alcoxila inferior, halogenalexila inferior e hidroxialquila inferior;
- 10 or;
- fenilalquila inferior, em que o anel de fenil pode ser não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, alcoxila inferior,
- 15 halogenalexila inferior e hidroxialquila inferior; e
- heteroaril não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior ou halogênio;
- 20 R^4 é hidrogênio ou halogênio;
- R^5 é um grupo selecionado a partir de



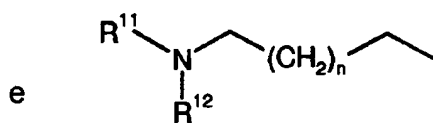
Het 1



Het 2



Het 3



Het 4

em que

m é 0, 1 ou 2;

n é 0, 1 ou 2;

5 X é selecionado a partir de CR¹³R^{13'}, O e S;
 R⁶, R^{6'}, R⁷, R^{7'}, R⁸, R^{8'}, R¹³ e R^{13'} independentemente
 uns dos outros são selecionados a partir do
 grupo que consiste de hidrogênio, alquila infe-
 rior, hidroxila, halogênio e dialquilamino, ou
 10 R⁷ e R¹³ em conjunto formam uma ligação dupla;

p é 0, 1 ou 2;

R⁹ é selecionado a partir de alquila inferior, ci-
 cloalquila, cicloalquilalquila inferior e feni-
 lalquila inferior;

15 q é 0, 1 ou 2;

R¹⁰ é alquila inferior;

R¹¹ é alquila inferior;

R¹² é alquila inferior;

e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Compostos preferidos da fórmula I da presente invenção são compostos da fórmula I, em que:

R¹ é selecionado a partir do grupo que consiste de

alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior,
5 ferior,

cicloalquila, cicloalquilalquila inferior,

hidroxialquila inferior, alcoxialquila inferior,

alquilsulfanilalquila inferior,

dialquilaminoalquila inferior, dialquilcarbamoilal-
10 quila inferior,

fenil não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogenalcoxila inferior ou hidroxialquila inferior,

15 fenilalquila inferior em que o anel de fenil pode ser não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, alcoxila inferior ou hidroxialquila inferior,

20 heteroarilalquila inferior em que o anel de heteroaril pode ser não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, alcoxila inferior ou hidroxialquila inferior, e

25 heterociclilalquila inferior em que o anel de heterociclil pode ser não-substituído ou substituído com um ou dois grupos de alquila inferior, e

R² é hidrogênio ou alquila inferior.

De maior preferência são os compostos da fórmula I, em que

R^1 é selecionado a partir do grupo que consiste de

alquila inferior,

5 cicloalquila, cicloalquilalquila inferior,

alcoxialquila inferior, e

fenilalquila inferior, em que o anel de fenil pode

ser não-substituído ou substituído com um ou dois

grupos selecionados independentemente a partir de

10 alquila inferior, halogênio, alcoxila inferior ou

hidroxialquila inferior, e

R^2 é hidrogênio ou alquila inferior.

Especialmente preferidos são aqueles compostos da fórmula I, em que R^1 é fenilalquila inferior

15 em que o anel de fenil pode ser não-substituído ou

substituído com um ou dois grupos selecionados indepen-

dentemente a partir de alquila inferior, halogênio, al-

coxila inferior ou hidroxialquila inferior, e R^2 é hi-

drogênio ou alquila inferior.

20 Igualmente preferidos são os compostos da

fórmula I, em que R^1 e R^2 são alquila inferior.

Além disso, são preferidos os compostos da fórmula I de acordo com a presente invenção em que R^1 e

R^2 em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles

25 estão vinculados formam um anel heterocíclico saturado

ou parcialmente não-saturado de 4-, 5-, 6- ou 7-

elementos que contém opcionalmente outro heteroátomo

selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxo-

fre, um grupo de sulfinil ou um grupo de sulfonil, sendo o dito anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado não-substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, halogenálquila, hidroxila, hidroxialquila inferior, alcoxila inferior, oxo, fenil, benzil, piridil e carbamoil, ou sendo condensado com um anel de fenil, sendo o dito anel de fenil não-substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, alcoxila inferior e halogênio.

De maior preferência são os compostos da fórmula I de acordo com a invenção, em que R^1 e R^2 em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão vinculados formam um anel heterocíclico selecionado a partir do grupo que consiste de morfolina, piperidina, 2,5-diidropirrol, pirrolidina, azepan, piperazina, azetidina, tiomorfolina e 3,6-diidro-2H-piridina, sendo o dito anel heterocíclico não-substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, halogenálquila, hidroxila, alcoxila inferior, oxo, fenil, benzil, piridil e carbamoil, ou sendo condensado com um anel de fenil, sendo o dito anel de fenil não-substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, alcoxila inferior e halogênio.

Ainda com maior preferência, R^1 e R^2 em

conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão vinculados formam um anel heterocíclico selecionado a partir do grupo que consiste de morfolino, piperidina, 4,4-difluoropiperidina e pirrolidina.

5 Além disso, são preferidos os compostos da fórmula I de acordo com a presente invenção em que R^3 é selecionados a partir do grupo que consiste de

 hidrogênio, alquila inferior, hidroxialquila infe-
 rior, alcoxialquila inferior, halogenalquila infe-
10 rior, cicloalquilalquila inferior, cianoalquila in-
 ferior,
 alquilsulfonil inferior, e
 fenil não-substituído ou substituído com um ou dois
 grupos selecionados independentemente a partir de
15 alquil inferior, halogênio, alcoxila inferior, ha-
 logenalcoxila inferior e hidroxialquila inferior.

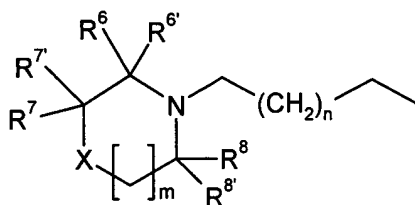
 De maior preferência são aqueles compostos da fórmula I, em que R^3 é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila inferior, halogen-
20 alquila inferior, cicloalquilalquila inferior e ciano-
 alquila inferior, com aqueles compostos em que R^3 é hi-
 drogênio sendo especialmente preferidos.

R^4 é hidrogênio ou halogênio. Dá-se Pre-
 ferência aos compostos da fórmula I, em que R^4 é sele-
25 cionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio,
 cloro e bromo.

 Compostos da fórmula I de acordo com a invenção especialmente preferidos são aqueles em que R^4 é

hidrogênio.

Ainda outros compostos preferidos da fórmula I de acordo com a presente invenção são aqueles compostos em que R^5 significa



5

Het1 ,

em que m é 0, 1 ou 2; n é 0, 1 ou 2; X é selecionado a partir de $CR^{13}R^{13'}$, O e S; e

R^6 , $R^{6'}$, R^7 , $R^{7'}$, R^8 , $R^{8'}$, R^{13} e $R^{13'}$ independentemente uns

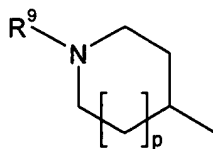
10 dos outros são selecionados a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila inferior, hidroxila, halogênio e dialquilamino, ou

R^7 e R^{13} em conjunto formam uma ligação dupla.

Dentro deste grupo, são preferidos aqueles compostos da fórmula I em que m é 0 ou 1, n é 1, X é

15 $CR^{13}R^{13'}$ e R^6 , $R^{6'}$, R^7 , $R^{7'}$, R^8 , $R^{8'}$, R^{13} e $R^{13'}$ são hidrogênio ou alquila inferior.

Igualmente preferidos são os compostos da fórmula I, em que R^5 significa:



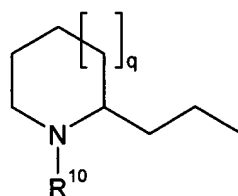
Het2 ,

20 em que p é 0, 1 ou 2, e R^9 é selecionado a partir de

alquila inferior, cicloalquila, cicloalquilalquila inferior e fenilalquila inferior.

Dentro deste grupo, são preferidos aqueles compostos em que R^9 é alquila inferior. Também preferidos encontram-se os compostos em que R^9 é cicloalquila. O inteiro de p é preferentemente 1.

Um outro grupo de compostos preferidos da fórmula I de acordo com a invenção compreende aqueles em que R^5 significa

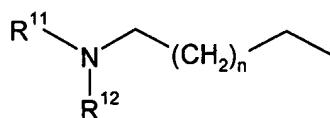


10

Het 3 ,

em que q é 0, 1 ou 2; e R^{10} é alquila inferior.

Compostos da fórmula I de acordo com a presente invenção, em que R^5 significa

**Het 4** , e

15 em que n é 0, 1 ou 2, R^{11} é alquila inferior e R^{12} é alquila inferior, são igualmente preferidos.

Exemplos de compostos preferidos da fórmula I são os seguintes:

morfolin-4-il-[5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metanona,
 20 piperidin-1-il-[5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metanona,

[5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]-
 piridin-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,
 4-fluoro-benzilamida de ácido 5-(3-piperidin-1-il-
 propoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-2-carboxílico,
 5 morfolin-4-il-[5-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-1H-
 pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metanona,
 piperidin-1-il-[5-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-1H-
 pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metanona,
 pirrolidin-1-il-[5-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-1H-
 10 pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metanona,
 4-fluoro-benzilamida de ácido 5-(3-pirrolidin-1-il-
 propoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-2-carboxílico,
 (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-{5-[3-((2R,5R)-2,5-
 dimetil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-pirrolo[2,3-
 15 b]piridin-2-il}-metanona,
 (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-{5-[3-((R)-2-metil-
 pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-
 il}-metanona,
 (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-{5-[3-((S)-2-metil-
 20 pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-
 il}-metanona,
 [5-(1-ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]-
 piridin-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
 (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-
 25 piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-
 metanona,
 4-fluoro-benzilamida de ácido 5-(1-isopropil-
 piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-2-

carboxílico,

[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]-
 piridin-2-il]-piperidin-1-il-metanona,

[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]-
 5 piridin-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]-
 piridin-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,

(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-
 piperidin-4-iloxi)-1-metanossulfonil-1H-pirrolo[2,3-
 10 b]piridin-2-il]-metanona,

(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-{1-metanossulfonil-5-[3-
 ((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-pirrolo[2,3-
 b]piridin-2-il}-metanona,

(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-{1-metanossulfonil-5-[3-
 15 ((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-pirrolo-[2,3-
 b]piridin-2-il}-metanona,

(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-
 piperidin-4-iloxi)-1-(2-metoxi-etil)-1H-pirrolo[2,3-
 b]piridin-2-il]-metanona,

20 (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1-isopropil-5-(1-
 isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-
 2-il]-metanona,

[1-ciclopropilmetil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-
 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-(4,4-difluoro-piperidin-
 25 1-il)-metanona,

[2-(4,4-difluoro-piperidina-1-carbonil)-5-(1-isopropil-
 piperidin-4-iloxi)-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]-
 acetonitrilo,

- (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metanona,
- (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1-(2-hidroxi-etil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metanona,
- (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-{1-isopropil-5-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}-metanona,
- {1-ciclopropilmetil-5-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-metanona,
- {2-(4,4-difluoro-piperidina-1-carbonil)-5-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il}-acetonitrilo,
- (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[5-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metanona,
- {1-(4-cloro-fenil)-5-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-metanona,
- [6-cloro-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-metanona,
- [6-cloro-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-metanona,
- [6-cloro-1-ciclopropilmetil-5-(1-isopropil-piperidin-4-

iloxi)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-2-il]-(4,4-difluoro-
piperidin-1-il)-metanona,

e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Compostos particularmente preferidos da
5 fórmula I da presente invenção são os seguintes:

(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-{5-[3-((R)-2-metil-
pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-2-
il}-metanona,

(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-
10 piperidin-4-iloxi)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-2-il]-
metanona,

(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1-isopropil-5-(1-
isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-
2-il]-metanona,

15 [1-ciclopropilmetil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-
1H-pirrólo[2,3-b]piridin-2-il]-(4,4-difluoro-piperidin-
1-il)-metanona,

[2-(4,4-difluoro-piperidina-1-carbonil)-5-(1-isopropil-
piperidin-4-iloxi)-pirrólo[2,3-b]piridin-1-il]-
20 acetonitrilo,

[6-cloro-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-
pirrólo[2,3-b]piridin-2-il]-(4,4-difluoro-piperidin-1-
il)-metanona,

[6-cloro-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-
25 trifluoro-etil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-2-il]-(4,4-
difluoro-piperidin-1-il)-metanona,

[6-cloro-1-ciclopropilmetil-5-(1-isopropil-piperidin-4-
iloxi)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-2-il]-(4,4-difluoro-

piperidin-1-il)-metanona,

e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Além disso, os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da fórmula I e os ésteres farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da fórmula I
5 individualmente constituem concretizações preferidas da presente invenção.

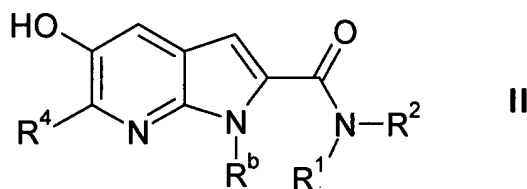
Os compostos da fórmula I podem formar sais de adição ácida, tais como os ácidos farmaceuticamente aceitáveis convencionais, por exemplo, cloridrato, bromidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, salicilato, sulfato, piruvato, citrato, lactato, mandelato, tartarato e metanossulfonato. Preferidos são os
10 sais de cloridrato. Da mesma forma, solvatos e hidratos de compostos da fórmula I e os seus sais fazem parte da presente invenção.
15

Os compostos da fórmula I podem conter um ou mais átomos de carbono assimétricos e podem estar presentes na forma de enantiômeros opticamente puros, misturas de enantiômeros tais como, por exemplo, racematos, diastereoisômeros opticamente puros, misturas de diastereoisômeros, racematos diastereoisoméricos ou misturas de racematos diastereoisoméricos. As formas opticamente ativas poderão ser obtidas, por exemplo,
20 por resolução dos racematos, por síntese assimétrica ou cromatografia assimétrica (cromatografia com adsorventes quirais ou eluente). A invenção abrange todas estas formas.
25

Será apreciado que os compostos da fórmula geral I nesta invenção podem ser derivados em grupos funcionais para proporcionarem derivados que são capazes de conversão de volta ao composto de origem *in vivo*. Derivados metabolicamente instáveis e fisiologicamente aceitáveis que são capazes de produzir os compostos de origem da fórmula geral I *in vivo* também se encontram dentro do escopo desta invenção.

Um outro aspecto da presente invenção consiste no processo para a manufatura de compostos da fórmula I tais como definidos anteriormente, processo esse que compreende:

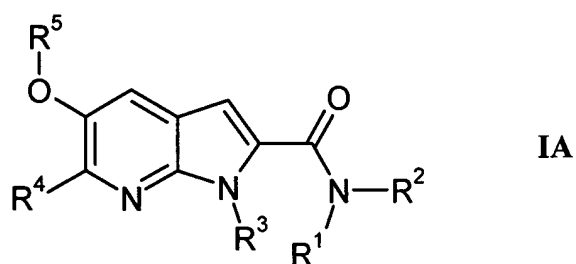
a) fazer reagir um composto da fórmula II:



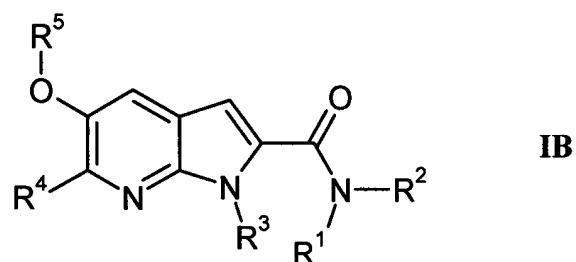
em que R^1 , R^2 e R^4 são tais como definidos anteriormente neste contexto e R^b é hidrogênio ou tert-butoxicarbonil, com um álcool da fórmula III



em que R^5 é tal como definido anteriormente neste contexto, na presença de uma trialquilfosfina ou trifenilfosfina e de um composto azo para obter-se um composto da fórmula IA



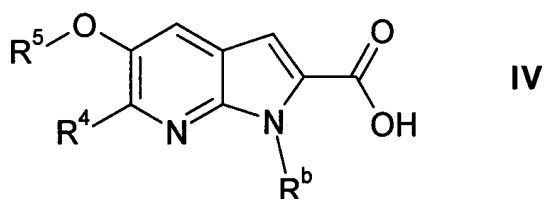
em que R^3 é hidrogênio, e opcionalmente transferir para um composto da fórmula IB



5 em que R^3 é um grupo tal como definido anteriormente neste contexto outro que não seja hidrogênio, e se desejado,

converter o composto obtido em um sal de adição ácida farmaceuticamente aceitável, ou alternativamente,

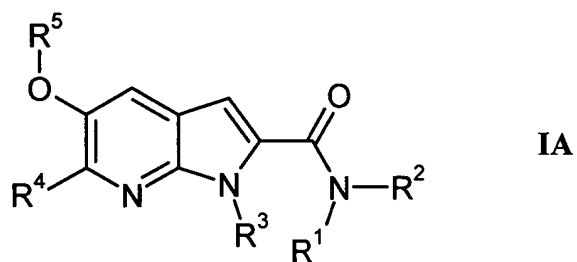
10 b) acoplamento de um composto da fórmula IV



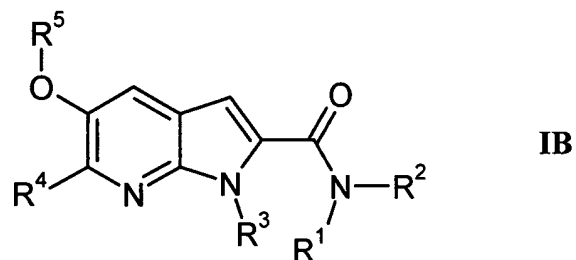
em que R^4 e R^5 são tais como definidos anteriormente neste contexto e R^b é hidrogênio ou tert-butoxicarbonil, com uma amina da fórmula V

15
$$\text{H-NR}^1\text{R}^2 \qquad \qquad \qquad \mathbf{V}$$

em que R^1 e R^2 são tais como definidos anteriormente neste contexto, sob condições básicas para obter-se um composto da fórmula IA



em que R^3 é hidrogênio, e opcionalmente transferir para um composto da fórmula IB



5 em que R^3 é um grupo tal como definido anteriormente neste contexto que não seja hidrogênio, e se desejado, converter o composto obtido para um sal de adição ácida farmaceuticamente aceitável.

10 Transferir-se para um composto da fórmula **IB** significa tratar-se o composto da fórmula **IA** com uma base adequada em um solvente adequado sob condições anídricas (por exemplo, hidreto de sódio em DMF) e fazer reagir o ânion intermediário com um agente de alquila-

15 ção ou acilação R^3-X , em que X significa um grupo retirante, tal como, por exemplo, iodeto, brometo, metanosulfonato ou cloreto, para obter-se um composto da fórmula **IB** em que R^3 significa alquila inferior, hidroxi-

20 alquila inferior, alcoxiálquila inferior, halogenálquila inferior, cicloalquilalquila inferior, alcanoil inferior, cianoalquil inferior, alquilsulfonil inferior

ou fenilsulfonil, ou alternativamente, transferir para um composto da fórmula **IB** significa fazer reagir um composto da fórmula **IA** com um ácido fenilborônico opcionalmente substituído utilizando-se um catalisador
5 apropriado (por exemplo, acetato de cobre(II)) e base (por exemplo, piridina) em um solvente adequado tal como, por exemplo, diclorometano, para obter-se um composto da fórmula **IB** onde R^3 significa um grupo de fenil ou fenil substituído.

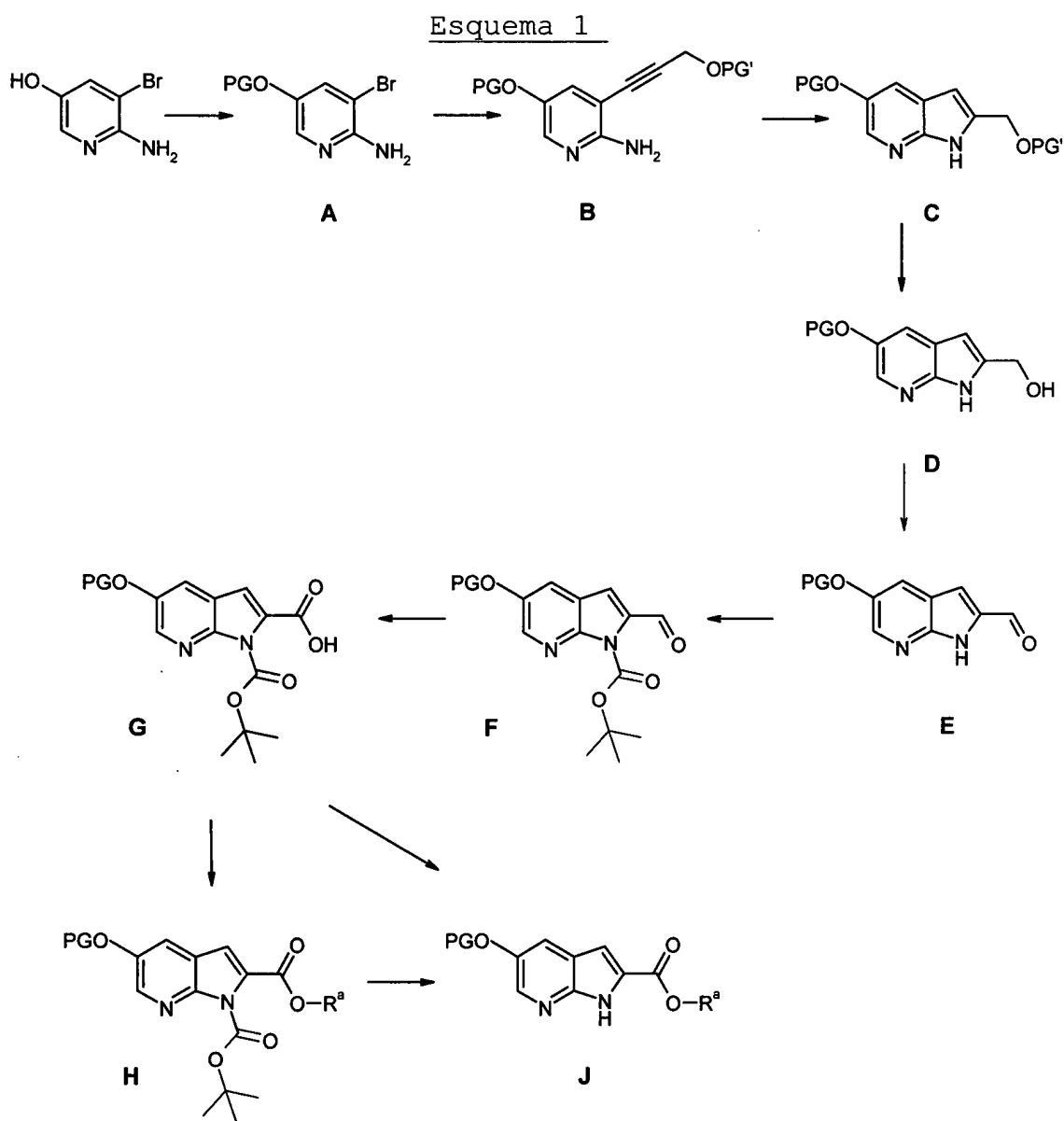
10 Exemplos típicos de um agente de alquilação ou acilação R^3-X são iodeto de metil, 2-bromopropano, 2,2,2-trifluoroetil-metanossulfonato, metanossulfonilcloreto ou fenilsulfonilcloreto.

A preparação de compostos da fórmula **I** da
15 presente invenção pode ser realizada através de vias sintéticas sucessivas ou convergentes. Sínteses da invenção encontram-se ilustradas nos esquemas seguintes. A destreza requerida para realizar-se a reação e purificação dos produtos resultantes é conhecida daqueles
20 versados na técnica. Os substituintes e índices usados na descrição exposta em seguida dos processos têm os significados apresentados anteriormente, a não ser que indicado em contrário.

De uma maneira mais detalhada, os compos-
25 tos da fórmula **I** podem ser manufaturados por meio dos métodos expostos adiante, por meio dos métodos dados nos exemplos ou por meio de métodos análogos. Condições de reação apropriadas para as etapas de reação in-

dividuais são conhecidas daqueles versados na técnica. Materiais de partida são ou encontrados disponíveis comercialmente ou podem ser preparados por meio de métodos análogos aos métodos fornecidos adiante, por meio

5 de métodos descritos nas referências citadas na descrição ou nos exemplos, ou por meio de métodos conhecidos na técnica.



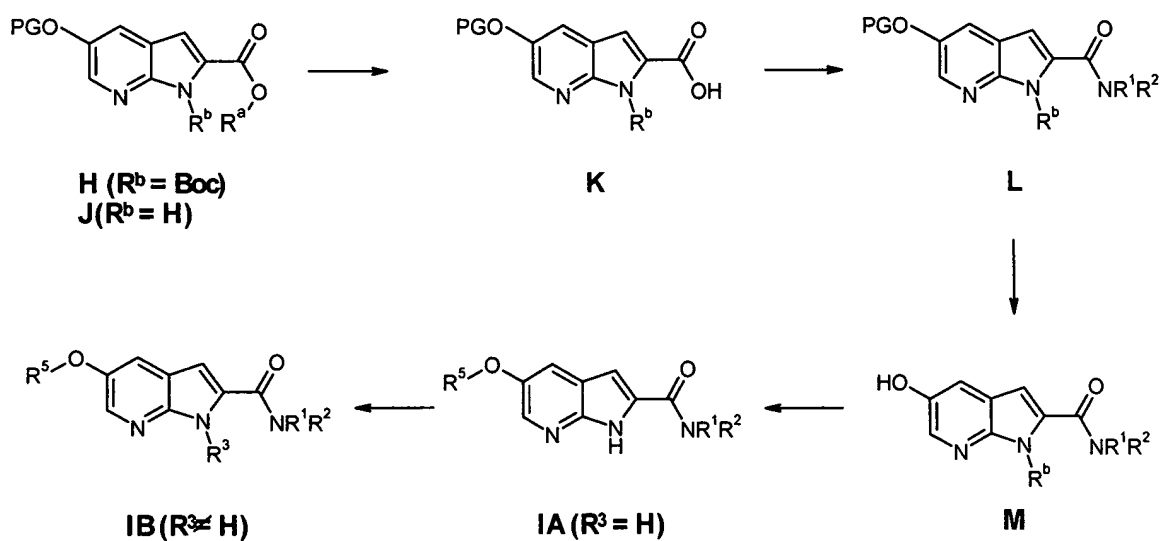
10

7-Aza-indol-2-carboxilatos da fórmula **J** podem ser preparados conforme ilustrado no esquema 1

partindo-se de 6-amino-5-bromo-piridin-3-ol (quando preparado de acordo com WO98/25920), que pode ser O-protegido com, por exemplo, um grupo de proteção benzílico mediante utilização, por exemplo, de brometo de benzil e uma base tal como, por exemplo, hidreto de sódio em um solvente apropriado tal como, por exemplo, DMF. Deste modo, PG significa um grupo de proteção de hidroxila, por exemplo, um grupo benzílico. A reação do intermediário **A** com derivados de carbinol opcionalmente protegidos (por exemplo, com um grupo de proteção de dimetiltexilsilil) conduz ao intermediário **B**. Desta forma, PG' significa um grupo de proteção hidroxílico, por exemplo, um grupo de proteção de silil, tal como dimetiltexilsilil. A reação prossegue na presença de um catalisador adequado (por exemplo, dicloreto de bistrifenilfosfina paládio e iodeto de cobre(I) como co-catalisador) em um solvente adequado (por exemplo, trietilamina). O intermediário **B** é tratado com um anidrido ácido tal como, por exemplo, anidrido trifluoroacético e a trifluoroacetamida resultante é ciclizada para o 7-aza-indol intermediário **C** mediante tratamento com um catalisador adequado (por exemplo, dicloreto de bistrifenilfosfina paládio e iodeto de cobre(I) como co-catalisador) in um solvente adequado tal como, por exemplo, N,N-diisopropiletilamina. A remoção do grupo de proteção de silil com, por exemplo, fluoreto de tetra-n-butilamônio em um solvente adequado tal como, por exemplo, THF proporciona o intermediário **D** que depois

de oxidação do álcool com, por exemplo, bióxido de manganês em, por exemplo, diclorometano proporciona o intermediário **E**. Proteção-Boc do indol nitrogênio utilizando-se, por exemplo, di-tert-butil bicarbonato em, por exemplo, diclorometano proporciona o **F** intermediário. Oxidação da funcionalidade de aldeído de acordo com métodos conhecidos daqueles versados na técnica e descritos na literatura (por exemplo, Amos B. Smith III et. al, J. Am. Chem. Soc. **1989**, 111 (15), 5761-5768) proporciona o intermediário **G**. O tratamento do intermediário **G** com ácido sulfúrico em metanol fornece o intermediário **J**. Neste caso, R^a significa um grupo de metil. O intermediário **J** também pode ser obtido através da remoção do grupo de proteção Boc do intermediário **H** sob condições ácidas (por exemplo, com ácido trifluoroacético em, por exemplo, diclorometano). Por sua vez, o intermediário **H** pode ser sintetizado a partir do intermediário **G** através de tratamento com uma base adequada em um solvente adequado sob condições anídricas (por exemplo, hidreto de sódio em DMF) e reação do ânion intermediário com um agente de alquilação R^a-X tal como, por exemplo, iodeto de metil. R^a no esquema 1 é um grupo de alquila, preferentemente um grupo de alquila inferior, preferentemente metil ou etil. X significa um grupo retirante, tal como, por exemplo, cloro, bromo ou trifluorometanossulfonato.

Esquema 2



Compostos da fórmula geral **IA** e **IB** podem ser preparados de acordo com o esquema 2. A funcionalidade de éster nos intermediários **H** ou **J** é separada sob condições básicas (por exemplo, com hidróxido de lítio em solventes polares, tais como, por exemplo, metanol, água ou THF ou misturas dos referidos solventes) ou sob condições ácidas (por exemplo, utilizando-se ácido clorídrico concentrado em THF) e os sais de lítio ou cloridrato resultantes do intermediário **K** são ainda levados a reagir com aminas para fornecer os intermediários de amida **L**. O acoplamento dos ácidos carboxílicos com aminas (sejam eles disponíveis comercialmente ou acessíveis pelos métodos descritos nas referências ou por métodos conhecidos na técnica) encontra-se amplamente descrito na literatura (por exemplo, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional grupo Preparations, 2nd Edition, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999) e pode ser realizado empregando-se o uso de acoplamento de reagentes tais como, por exemplo, N,N-carbonildiimidazol (CDI),

1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT) ou tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N,N-tetrametilurônio (TB-TU) em um solvente adequado tal como, por exemplo, dimetilformamida (DMF) ou dioxana na presença de uma base (por exemplo, trietilamina ou diisopropiletilamina). O grupo de proteção PG é separado por meio de métodos conhecidos por aqueles versados na técnica e conforme descrito na literatura (por exemplo, T.W. Greene and P.G.M. Wuts. Protective grupos in Organic Synthesis. 3rd Edition, 1999) para proporcionar o intermediário **M**. Por exemplo, um grupo de proteção benzílico é separado mediante, por exemplo, hidrogenólise utilizando-se um catalisador apropriado (por exemplo, paládio em carvão vegetal) em um solvente adequado ou mistura de solventes (por exemplo, etil acetato, metanol). Os compostos da fórmula geral **IA** podem ser preparados como se segue: No caso de Het **I** ou Het **II**, o fenol resultante é acoplado com álcoois do tipo HO-Het **I** ou HO-Het **II** (seja disponível comercialmente ou acessível por métodos descritos nas referências ou por métodos conhecidos na técnica) aplicando-se a chamada "reação de Mitsunobu" que é conhecida por aqueles versados na técnica e que se encontra amplamente descrita (por exemplo, D.L. Hughes. The Mitsunobu reaction. Organic Reactions (New York) (1992), 42, 335-656). Dessa forma o intermediário fenólico é acoplado com álcoois do tipo HO-Het **I** ou HO-Het **II** utilizando-se uma fosfina tal como, por exemplo, tributilfosfina ou trifenilfosfina, e seja um di-

alquil éster de ácido azodicarboxílico tal como, por exemplo, dietil azodicarboxilato (DEAD) ou diisopropilazodicarboxilato (DIAD) ou utilizando-se N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida em um solvente comumente usado nessas transformações, tal como, por exemplo, tetraidrofurano (THF), tolueno ou diclorometano. Nos casos onde os substituintes R⁶ ou R⁷ não estão já presentes nos álcoois do tipo HO-Het **I** ou HO-Het **II**, eles podem ser introduzidos por alquilação da funcionalidade de amina livre nos compostos da fórmula **IA** ou **IB** pelo emprego de métodos descritos nas referências ou por métodos conhecidos na técnica, tais como, por exemplo, aminação redutora (por exemplo, F. Zaragoza, et. al, J. Med. Chem. **2004**, 47, 2833-2838). Até esta extensão, os compostos da fórmula **IA** puderam ser protegidos primeiro com um grupo de proteção adequado tal como, por exemplo, um grupo de tert-butoxicarbonil, que depois da introdução de R⁶ ou R⁷ pode ser removido sob condições conhecidas por aqueles versados na técnica conforme descritas sob o esquema 1. A metodologia anteriormente mencionada também pode ser aplicada a álcoois do tipo HO-Het **III**, ou, alternativamente, o fenol intermediário é alquilado com α,ω -dialco-alcanos tal como, por exemplo, 1-bromo-3-cloropropano sob condições básicas (por exemplo, carbonato de potássio) em um solvente adequado (por exemplo, 2-butano) e fazendo-se reagir o composto de cloropropoxila intermediário com uma amina na presença de uma base tal como, por exemplo,

carbonato de potássio em um solvente apropriado tal como, por exemplo, acetonitrilo. No caso em que R^b significa um grupo de proteção tal como, por exemplo, um grupo de proteção de tert-butoxicarbonil, o grupo de

5 proteção é separado por meio de métodos conhecidos por aqueles versados na técnica e conforme descritos na literatura (por exemplo, T.W. Greene and P.G.M. Wuts. Protective grupos in Organic Synthesis. 3rd Edition, 1999) para proporcionar os compostos da fórmula geral

10 **IA**. Intermediários of fórmula **IB** podem ser obtidos, por exemplo, mediante tratamento dos intermediários da fórmula **IA** com uma base adequada em um solvente adequado sob condições anídricas (por exemplo, hidreto de sódio em DMF) e fazendo-se reagir o ânion intermediário

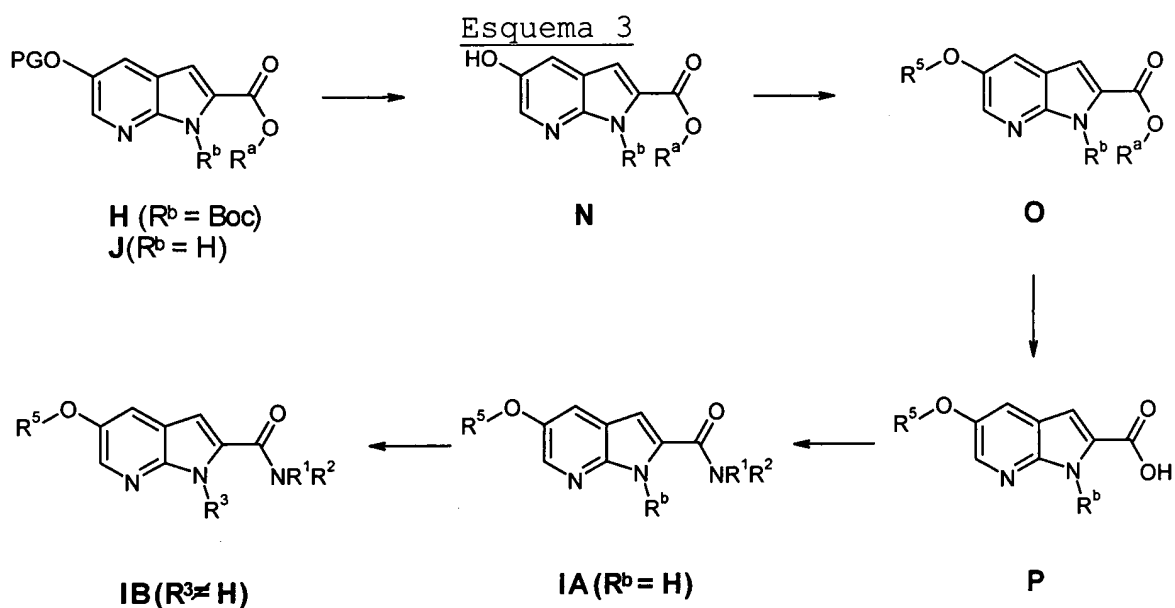
15 com um reagente de alquilação ou acilação R^3 -X tal como, por exemplo, metil iodeto, 2-bromopropano, 2,2,2-trifluoroetil-metanossulfonato, metanossulfonil- ou fenilsulfonilcloreto. Nesses casos R^3 significa um grupo de metil, trifluorometil, isopropil ou um grupo de al-

20 quil- ou arilsulfonil e X significa um grupo retirante tal como, por exemplo, iodeto, brometo, metanossulfonato ou cloreto. Os compostos da fórmula **IB** onde R^3 significa um grupo fenílico ou um grupo de fenil substituído podem ser sintetizados por processos conhecidos daqueles versados na técnica e descritos na literatura

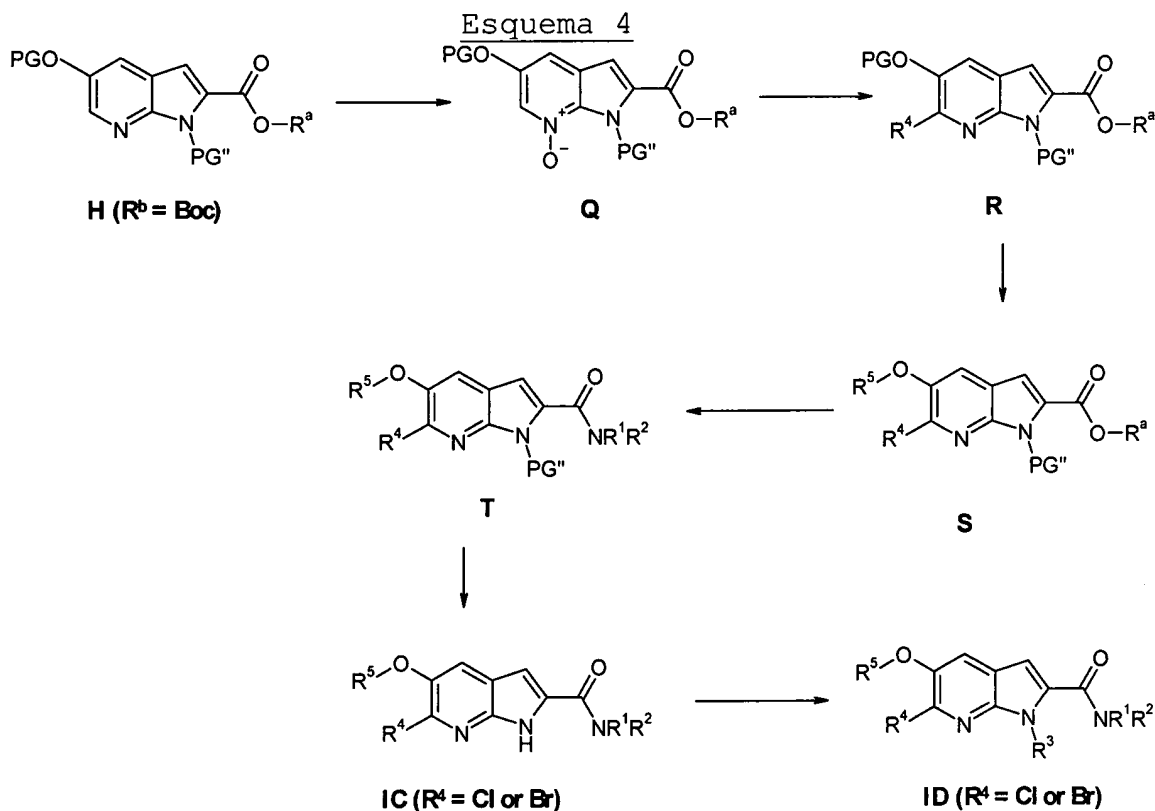
25 (por exemplo, W.W.K.R. Mederski et. al, Tetrahedron, 1999, 55, 12757). Por exemplo, fazem-se reagir intermediários da fórmula **IA** com ácido fenilborônico opcio-

nalmente substituído utilizando-se um catalisador apropriado (por exemplo, acetato de cobre(II)) e base (por exemplo, piridine) em um solvente adequado tal como, por exemplo, diclorometano. No esquema 2, R^a é um grupo de alquila, preferentemente um grupo de alquila inferior, preferentemente metil ou etil. R^b significa hidrogênio ou um grupo de proteção tal como, por exemplo, tert-butoxicarbonil. PG significa um grupo de proteção tal como, por exemplo, um grupo de proteção benzílico.

No esquema 2, R^a é compreendido por um grupo de alquila, preferentemente um grupo de alquila inferior, preferencialmente metil ou etil. R^b significa hidrogênio ou a grupo de proteção tal como, por exemplo, tert-butoxicarbonil. PG significa um grupo de proteção tal como, por exemplo, um grupo de proteção benzílico.



ser também preparados de acordo com o esquema 3 aplicando-se os métodos descritos e mencionados para o esquema 2. No esquema 3, R^a é um grupo de alquila, preferentemente um grupo de alquila inferior, preferentemente metil ou etil. R^b significa hidrogênio ou um grupo de proteção tal como, por exemplo, um grupo de tert-butoxicarbonil. PG significa um grupo de proteção tal como, por exemplo, um grupo de proteção benzílico.



10

Os compostos da fórmula geral **I** em que R^4 significa um átomo de cloro ou bromo podem ser preparados de acordo com o esquema 4. Opcionalmente 7-aza-indol-2-carboxilatos N,O protegidos (por exemplo, com um grupo de proteção de tert-butoxicarbonil no nitrogênio indol (PG'') e um grupo de proteção no oxigênio na posição 5 (PG)) da fórmula **H** são oxidados em piridina

15

nitrogênio para o N-óxido sob condições de oxidação apropriadas, tal como por exemplo, ácido metacloroperbenzóico em diclorometano. O intermediário **Q** resultante é então tratado com um sistema nucleófilo, tal como, por exemplo, etil cloroformato ou brometo de ácido benzóico na presença de uma base adequada tal como, por exemplo, hexametildissilazano em um solvente adequado, tal como, por exemplo, tetraidrofurano para fornecer o intermediário **R**. O intermediário **R** por sua vez pode ser ainda transformado por meio dos intermediários **S** e **T** em compostos da fórmula geral **IC** ou **ID** por métodos salientados anteriormente. No esquema 4, R^a é um grupo de alquila, preferentemente um grupo de alquila inferior, preferentemente metil ou etil. PG e PG" significam um grupo de proteção, tal como, por exemplo, um grupo de proteção benzílico para PG e, por exemplo, um grupo de proteção de tert-butoxicarbonil como PG".

Conforme se descreveu anteriormente, os compostos da fórmula I da presente invenção podem ser usados como medicamentos para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de H3.

Neste contexto, a expressão "enfermidades associadas com a modulação de receptores de H3" significa enfermidades que podem ser tratadas e/ou prevenidas por modulação dos receptores de H3. Essas enfermidades abrangem, sendo que não se fica limitado às mesmas, obesidade, síndrome metabólica (síndrome X), en-

fermidades neurológicas incluindo doença de Alzheimer, demência, disfunção de memória relacionada com a idade, debilitação cognitiva suave, déficit cognitivo, distúrbio de hiperatividade de déficit de atenção, epilepsia, dor neuropática, dor inflamatória, enxaqueca, doença de Parkinson, esclerose múltipla, choque, vertigem, esquizofrenia, depressão, vício, enjôo de movimento e distúrbios do sono incluindo narcolepsia, e outras enfermidades incluindo asma, alergia, respostas aéreas induzidas por alergia, congestão, enfermidade pulmonar obstrutiva crônica e distúrbios gastrintestinais.

Em um aspecto preferível, a expressão "enfermidade associada com a modulação de receptores de H3" refere-se a obesidade, síndrome metabólica (síndrome X), e outros distúrbios alimentares, com a obesidade sendo especialmente preferida.

Conseqüentemente, a invenção refere-se também a composições farmacêuticas que compreendem um composto tal como definido anteriormente e um carreador e/ou adjuvante farmacêuticamente aceitável.

Além disso, a invenção refere-se aos compostos tais como definidos anteriormente para o uso como substâncias terapeuticamente ativas, articularmente como substâncias ativas terapêuticas para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de H3.

Em outra concretização, a invenção refere-se a um método para o tratamento e/ou prevenção de en-

fermidades que estão associadas com a modulação de receptores de H3, método esse que compreende administrar uma quantidade terapeuticamente ativa de um composto da fórmula I a um ser humano ou animal. Prefere-se um método para o tratamento e/ou prevenção de obesidade.

A invenção refere-se ainda ao uso de compostos da fórmula I tais como definidos anteriormente para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que se encontram associadas com a modulação de receptores de H3.

Adicionalmente, a invenção refere-se ao uso de compostos da fórmula I tais como definidos anteriormente, para a preparação de medicamentos para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de H3. Prefere-se o uso de compostos da fórmula I, tais como definidos anteriormente, para a preparação de medicamentos para o tratamento e/ou prevenção de obesidade.

Além disso, a presente invenção refere-se ao uso de um composto da fórmula I para a manufatura de um medicamento para o tratamento e prevenção de obesidade em um paciente que também está recebendo tratamento com um inibidor de lípases e com particularidade em que o inibidor de lípases é orlistat.

Constitui um outro objetivo da presente invenção proporcionar um método para o tratamento ou prevenção de obesidade e distúrbios relacionados com obesidade que compreende a administração de uma quanti-

dade terapeuticamente efetiva de um composto de acordo com a fórmula **I** em combinação ou associação com uma quantidade terapeuticamente efetiva de outras drogas para o tratamento de obesidade ou distúrbios alimentares, de maneira tal que em conjunto eles proporcionam alívio efetivo. Outras drogas que são adequadas incluem, sendo que não se fica limitado às mesmas, agentes anoréticos, inibidores de lipases, inibidores de reapreensão de serotonina seletivos (SSRI) e agentes que estimulam o metabolismo da gordura do corpo. Combinações ou associações dos agentes mencionados anteriormente podem abranger administração separada, sucessiva ou simultânea.

O termo "inibidor de lipases" refere-se aos compostos que são capazes de inibir a ação de lipases, por exemplo, lipases gástricas e pancreáticas.

Por exemplo, orlistat e lipstatin conforme descritos na patente U.S. N° 4.598.089, são potentes inibidores de lipases. O lipstatin é um produto de origem microbiana natural, e o orlistat é o resultado de uma hidrogenação de lipstatin. Outros inibidores de lipases incluem uma classe de compostos comumente referidos como panciclinas. As panciclinas são análogos de orlistat (Mutoh et al., 1994). O termo "inibidor de lipases" refere-se também a inibidores de lipases de aglutinação de polímeros, por exemplo, descritos no Pedido de Patente Internacional WO99/34786 (Geltex Pharmaceuticals Inc.). Estes polímeros são caracterizados pelo fato de que e-

les foram substituídos com um ou mais grupos que inibem as lípases. O termo "inibidor de lípases" também compreende os sais farmacêuticamente aceitáveis destes compostos. O termo "inibidor de lípases" refere-se preferentemente a tetraidrolipstatin. A administração de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de acordo com a fórmula I em combinação ou associação com uma quantidade terapeuticamente efetiva de tetraidrolipstatin é especialmente preferida.

O tetraidrolipstatin (orlistat) é um composto conhecido de utilidade para o controle ou prevenção de obesidade e hiperlipidemia. Vide a patente U.S. Nº 4.598.089, concedida em 1 de julho de 1986, que também expõe processos para produzir orlistat e a patente U.S. Nº 6.004.996, a qual expõe composições farmacêuticas apropriadas. Outras composições farmacêuticas adequadas encontram-se descritas, por exemplo, por exemplo, nos Pedidos de Patente Internacionais WO 00/09122 e WO 00/09123. Processos adicionais adequados para a preparação de orlistat encontram-se expostos nas publicações dos Pedidos de Patente Internacionais Nos. 185.359, 189.577, 443.449 e 524.495.

Agentes anoréticos adequados de uso em combinação com um composto da presente invenção incluem, sendo que não se fica limitado aos mesmos, APD356, aminorex, anfecloral, anfetamina, axoquina, benzfetamina, bupropion, clorfentermina, clobenzorex, cloforex, clominorex, clortermina, CP945598, ciclexedrina,

CYT009-GhrQb, dexfenfluramina, dextroafetamina, dietilpropion, difemetoxidina, N-etilanfetamina, fenbutrazato, fenfluramina, fenisorex, fenproporex, fludorex, fluminorex, furfurilmetilanfetamina, levamfetamina, levofacetoperano, mazindol, mefenorex, metamfepramum, metanfetamina, metreleptina, norpseudofedrina, pentorex, fendimetrazina, fenmetrazina, fentermina, fenilpropanolamina, picilorex, rimonabant, sibutramina, SLV319, SNAP 7941, SR147778 (Surinabant), extrato de planta esteroidal (por exemplo, P57) e TM30338 e os seus e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Os agentes anoréticos de maior preferência são sibutramina, rimonabant e fentermina.

Inibidores de reapreensão de serotonina seletivos adequados de uso em combinação com um composto da presente invenção incluem: fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina, e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Agentes adequados que estimulam o metabolismo da gordura do corpo incluem, sendo que não se fica limitado aos mesmos, agonista de hormônio de crescimento (por exemplo, AOD-9604).

O uso de um composto da fórmula **I** na manufatura de um medicamento para o tratamento e prevenção de obesidade em um paciente que também está recebendo tratamento com um composto selecionado a partir do grupo que consiste de um inibidor de lipases, um agente anorético, um inibidor de reapreensão de serotonina se-

letivo, e um agente que estimula o metabolismo da gordura do corpo, também constitui um objetivo da presente invenção.

O uso de um composto da fórmula **I** na manufatura de um medicamento para o tratamento e prevenção de obesidade em um paciente que também está recebendo tratamento com um inibidor de lípases, preferentemente com tetraidrolipstatin, também constitui um objetivo da presente invenção.

Constitui outro objetivo preferido proporcionar um método de tratamento ou prevenção de diabetes do Tipo II (diabetes mellitus não dependente de insulina (NIDDM)) em um ser humano que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de acordo com a fórmula **I** em combinação ou associação com uma quantidade terapeuticamente efetiva de um inibidor de lípases, com particularidade em que o inibidor de lípases é tetraidrolipstatin. Também, um objetivo da invenção é o método tal como descrito anteriormente para a administração simultânea, separada ou sucessiva de um composto de acordo com a fórmula **I** e um inibidor de lípases, com particularidade tetraidrolipstatin.

Constitui ainda outro objetivo preferido proporcionar um método de tratamento ou prevenção de diabetes do Tipo II (diabetes mellitus não dependente de insulina (NIDDM)) em um ser humano que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente efeti-

va de um composto de acordo com a fórmula **I** em combinação ou associação com uma quantidade terapeuticamente efetiva de um agente anti-diabético.

O termo "agente anti-diabético" refere-se a compostos selecionados a partir do grupo que consiste de: 1) agonistas de PPAR γ tais como pioglitazona (actos) or rosiglitazona (avandia), e assemelhados; 2) biguanidas tais como metformina (glucofage), e assemelhadas; 3) sulfoniluréias tais como glibenclamida, glimepirida (amaril), glipizida (glucotrol), gliburida (Dia-Beta), e assemelhados; 4) nonsulfoniluréias, tais como nateglinida (starlix), repaglimida (prandin), e assemelhados; 5) agonistas de PPAR α/γ tais como GW-2331, e assemelhados; 6) DPP-IV- inibidores tais como LAF-237 (vildagliptin), MK-0431, BMS-477118 (saxagliptin) ou GSK23A e assemelhados; 7) ativadores de Glucokinase, tais como os compostos expostos na, por exemplo, WO 00/58293 A1, e assemelhados; 8) inibidores de α -Glucosidase, tais como acarbose (precose) ou miglitol (gliset), e outros assemelhados.

Também um objetivo da invenção é o método tal como descrito anteriormente para a administração simultânea, separada ou sucessiva de um composto de acordo com a fórmula **I** e uma quantidade terapeuticamente efetiva de um agente anti-diabético.

O uso de um composto da fórmula **I** na manufatura de um medicamento para o tratamento e prevenção de diabetes do Tipo II em um paciente que também está

recebendo tratamento com um agente anti-diabético também constitui um objetivo da presente invenção.

Constitui ainda um objetivo preferido proporcionar um método de tratamento ou prevenção de dislipidemias em um ser humano que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de acordo com a fórmula **I** em combinação ou associação com uma quantidade terapeuticamente efetiva de um agente de abaixamento de lipídeos.

O termo "agente de abaixamento de lipídeos" refere-se a compostos selecionados a partir do grupo que consiste de: 1) seqüestrantes de ácido de biliar, tais como colestiramina (questuran), colestipol (colestid), e assemelhados; 2) HMG-CoA inibidores de reductase, tais como atorvastatin (lipitor), cerivastatin (baycol), fluvastatin (lescol), pravastatin (pravachol), simvastatin (zocor) e assemelhados; 3) inibidores de absorção de colesterol tais como ezetimibe, e assemelhados; 4) inibidores de CETP, tais como torcetrapib, JTT 705, e assemelhados; 5) PPAR α -agonistas tais como beclofibrato, gemfibrozil (lopid), fenofibrato (lipidil), bezafibrato (bezalip), e assemelhados; 6) inibidores de síntese de lipoproteínas, tais como niacina, e assemelhados; e 7) agonistas receptores de niacina, tais como ácido nicotínico, e assemelhados.

Também um objetivo da invenção é o método tal como descrito anteriormente para a administração simultânea, separada ou sucessiva de um composto de a-

cordo com a fórmula **I** e uma quantidade terapeuticamente efetiva de um agente de abaixamento de lipídeos.

Constitui um outro objetivo preferido proporcionar um método de tratamento ou prevenção de hipertensão em um ser humano que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de acordo com a fórmula **I** em combinação ou associação com uma quantidade terapeuticamente efetiva de um agente anti-hipertensivo.

10

O termo "agente anti-hipertensivo" ou "agente de abaixamento de pressão sanguínea" refere-se a compostos selecionados a partir do grupo que consiste de: 1) Inibidores de Enzima Conversora de Angiotensão (ACE), incluindo benazepril (lotensin), captopril (capoten), enalapril (vasotec), fosinopril (monopril), lisinopril (prinivil, zestril), moexipril (univasc), perindopril (coversum), quinapril (accupril), ramipril (altace), trandolapril (mavik), e assemelhados; 2) Antagonistas Receptores de Angiotensão II, incluindo candesartan (atacand), eprosartan (teveten), irbesartan (avapro), losartan (cozaar), telmisartan (micadisc), valsartan (diovan), e assemelhados; 3) Bloqueadores Adrenérgicos (periféricos ou centrais), tais como os bloqueadores beta-adrenérgicos incluindo acebutolol (sectrol), atenolol (tenormin), betaxolol (kerlum), bisoprolol (zebeta), carteolol (cartrol), metoprolol (lo-

25

pressor; toprol-XL), nadolol (corgard), penbutolol (levatol), pindolol (visken), propranolol (inderal), timolol (blockadren) e assemelhados; bloqueadores alfa/beta adrenérgicos, incluindo carvedilol (coreg),
5 labetalol (normodyne), e assemelhados; bloqueadores adrenérgicos alfa-1, incluindo prazosin (minipress), doxazosin (cardura), terazosin (hytrin), fenoxibenzamina (dibenzylamine), e assemelhados; bloqueadores adrenérgicos neuronais periféricos, incluindo guanadrel (hylorel),
10 guanetidina (ismelin), reserpina (serpasil), e assemelhados; bloqueadores adrenérgicos alfa-2, incluindo a-metildopa (aldomet), clonidina (catapres), guanabenz (wytensin), guanfacina (tenex), e assemelhados;
4) Dilatadores de Vasos Sanguíneos (Vasodilatadores)
15 incluindo hidralazina (apresolina), minoxidil (lonitren), clonidina (catapres), e assemelhados; 5) Bloqueadores de Canla de Cálcio, incluindo amlodipina (norvasc), felodipina (plendil), isradipina (dynacirc), nifedipina (procardia, adalat),
20 nisoldipina (sular), diltiazem (cardizem), verapamil (isoptil), e assemelhados; 6) Diuréticos, tais como tiazidas e agentes semelhantes a tiazidas, incluindo hidroclorotiazida (hydrodiuril, microzida), clorotiazida (diuril), clortalido (hygroton), indapamida (lozol),
25 metolazum (mykrox), e assemelhados; diuréticos de alça, tais como bumetanida (bumex) e furosemida (lasix), ácido etacrínico (edecrin), torsemida (demadex), e assemelhados; diuréticos de restrição de potássio, incluindo

amilorida (midamor), triamterene (dyrenium), spironolactum (aldactum), e a tiamenidina (symcor) e assemelhados; 7) Inibidores de Tirosina Hidroxilase, incluindo metirosina (demser), e assemelhados; 8) Inibidores de Endopeptidase Neutros, incluindo BMS-186716 (omapatrilat), UK-79300 (candoxatril), ecadotril (sinorphan), BP-1137 (fasidotril), UK-79300 (sampatrilat) e assemelhados; e 9) Antagonistas de Endotélio, incluindo tezosentan (R00610612), A308165, e assemelhados.

10 Constitui também um objetivo da invenção um método tal como descrito anteriormente para a administração simultânea, separada ou sucessiva de um composto de acordo com a fórmula I e uma quantidade terapeuticamente efetiva de um agente anti-hipertensivo.

15 O uso de um composto da fórmula I na manufatura de um medicamento para o tratamento e prevenção de hipertensão em um paciente que também já está recebendo tratamento com agente anti-hipertensivo, também constitui um objeto da presente invenção.

20 Tal como descrito anteriormente, os compostos da fórmula I e seus sais farmacologicamente aceitáveis possuem propriedades farmacológicas valiosas. Especificamente, constatou-se que os compostos da presente invenção são bons antagonistas e/ou agonistas in-
25 versos receptores de histamina 3 (H3R).

 O teste exposto em seguida foi realizado com a finalidade de se determinar a atividade dos compostos da fórmula (I).

Ensaio de aglutinação com ^3H -(R) α -metil-histamina

Realizaram-se experiências de aglutinação por saturação utilizando-se membranas HR3-CHO preparadas conforme descrito em Takahashi, K, Tokita, S., Kotani, H. (2003) J. Pharmacol. Exp. Therapeutics 307, 213-218.

Incubou-se uma quantidade apropriada de membrana (60 a 80 μg proteína/cavidade) com concentrações crescentes de ^3H -(R) α -metil-histamina dicloridrato (0,10 a 10 nM). Aglutinação não específica foi determinada utilizando-se um excesso de 200 vezes de (R) α -Metil-histamina diidrobrometo frio (concentração final de 500 nM). A incubação foi realizada sob temperatura ambiente (em placas de cavidades profundas com agitação durante três horas). O volume final em cada cavidade foi de 250 μl . A incubação foi seguida por rápida filtração em filtros GF/B (pré-embebidos com 100 μl de 0,5% PEI em Tris 50 mM com agitação a 200 rpm durante duas horas). A filtração foi realizada utilizando-se um colhedor de células e as placas de filtro foram então lavadas cinco vezes com amortecedor de lavagem esfriado com gelo que continha 0,5 M NaCl. Depois da colheita, as placas foram secadas a 55°C durante 60 minutos, então adicionou-se fluido de cintilação (Microscint 40, 40 microl em cada cavidade) e a quantidade de radioatividade foi determinada em contador de topo Packard depois de agitação das placas durante duas horas a 200 rpm sob temperatura ambiente.

Amortecedor de Aglutinação: 50 mM Tris-HCl pH 7,4 e 5 mM $\text{MgCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ pH 7,4. Amortecedor de Lavagem: 50 mM Tris-HCl pH 7,4 e 5 mM $\text{MgCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ e 0,5 M NaCl pH 7,4.

5 Medição indireta de afinidade de agonistas inversos de H3R: doze concentrações crescentes (variáveis de 10 μM a 0,3 nM) dos compostos selecionados foram sempre testadas em experiências de aglutinação de competição utilizando-se membrana da linha de células
10 HR3-CHO humanas. Uma quantidade apropriada de proteína, por exemplo, aproximadamente 500 cpm de aglutinação de RAMH sob Kd, foram incubadas durante 1 hora sob temperatura ambiente em 250 μl volume final em placas de 96 cavidades na presença de ^3H -(R) α -metil-histamina (1
15 nM concentração final = Kd). Aglutinação não específica foi determinada utilizando-se um excesso de 200 vezes de (R) α -metil-histamina diidrobrometo frio.

Todos os compostos foram testados sob uma única concentração em duplicatas. Os compostos que
20 mostraram uma inibição de [^3H]-RAMH de mais de 50% foram testados novamente para se determinar IC_{50} em uma experiência de diluição em série. Calcularam-se K_i 's a partir de IC_{50} com base na equação de Cheng-Prusoff (Cheng, Y, Prusoff, WH (1973) Biochem Pharmacol 22,
25 3099-3108).

Os compostos da presente invenção exibem valores de K_i dentro da faixa de cerca de 1 nM até cerca de 1000 nM, preferentemente de cerca de 1 nM até

cerca de 100 nM, e ainda com maior preferência cerca de 1 nM até cerca de 30 nM. A tabela seguinte mostra valores medidos para alguns compostos selecionados da presente invenção.

	K_i (nM)
Exemplo 5	25,5
Exemplo 13	28,9
Exemplo 22	9,4

5 Demonstração de atividades biológicas adicionais dos compostos da presente invenção pode ser alcançada através de ensaios *in vitro*, *ex vivo*, e *in vivo* que são amplamente conhecidos na técnica. Por exemplo, para demonstrar a eficácia de um agente farmacêutico para o tratamento de distúrbios relacionados com obesi-

10 dade tais como diabetes, Síndrome X, ou enfermidade aterosclerótica e distúrbios relacionados, tais como hipertrigliceridemia e hipercolesteremia, podem utilizar-se os ensaios expostos em seguida.

15 **Método para Medir Níveis de Glicose no Sangue**

 Camundongos db/db (obtidos a partir da Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME) são sangrados (seja pelo olho ou por veia da cauda) e agrupados de acordo com níveis de glicose do sangue média. Eles são

20 dosados oralmente (por distribuição em um veículo farmacêuticamente aceitável) com o composto de teste uma

vez diariamente durante 7 a 14 dias. Neste ponto, os animais são sangrados novamente pelo olho ou veia da cauda e determinam-se os níveis de glicose do sangue.

Método para Medir Níveis de Triglicérides

5 Camundongos hApoA1 (obtidos a partir da Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME) são sangrados (seja pelo olho ou por veia da cauda) e agrupados de acordo com níveis de triglicérides de soro médio equivalentes. Eles são então dosados oralmente (por distribuição em um veículo farmacologicamente aceitável) com o composto de teste uma vez diariamente durante 7 a 14 dias. Os animais são sangrados novamente pelo olho ou veia da cauda e determinam-se os níveis dos triglicérides de soro.

Método para Medir Níveis de Colesterol HDL

Para se determinarem os níveis de colesterol-HDL, camundongos hApoA1 são sangrados e agrupados com níveis de colesterol-HDL de plasma equivalentes. Os camundongos são dosados oralmente uma vez diária com veículo ou composto de teste durante 7 até 14 dias, e então sangrados no dia seguinte. O plasma é analisado quanto ao colesterol-HDL.

Os compostos da fórmula (I) e os seus sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis podem ser usados como medicamentos, por exemplo, na forma de preparados farmacêuticos para administração entérica, parentérica ou tópica. Eles podem ser administrados, por exemplo, de forma peroral, por exemplo, na forma de comprimidos,

comprimidos revestidos, cápsulas de gelatina dura e macia, soluções, emulsões ou suspensões, de forma retal, por exemplo, na forma de supositórios, de forma parenteral, por exemplo, na forma de soluções de injeção ou
5 soluções de infusão, ou topicamente, por exemplo, na forma de ungüentos, cremes ou óleos.

A produção dos preparados farmacêuticos pode ser realizada de uma maneira que será familiar a qualquer pessoa versada na técnica, ao trazer os compostos de fórmula (I) descritos e os seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis a uma forma de administração galênica em conjunto com materiais carreadores sólidos ou líquidos terapeuticamente compatíveis e, se desejado, adjuvantes farmacêuticos usuais.

15 Materiais carreadores que são adequados são não apenas materiais carreadores inorgânicos, mas também materiais carreadores orgânicos. Assim, por exemplo, lactose, amido de milho ou seus derivados, talco, ácido esteárico ou os seus sais poderão ser utilizados como materiais carreadores para comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas e cápsulas de gelatina dura. Materiais carreadores adequados para cápsulas de
20 gelatina macia são, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras e polióis semi-sólidos e líquidos (entretanto, na dependência da natureza do ingrediente ativo, nenhum excipiente será requerido no caso das cápsulas de gelatina macia). Os materiais carreadores que são adequados para a produção de soluções e xaropes compreendem,

por exemplo, água, polióis, sacarina, açúcar invertido e outros assemelhados. Os materiais portadores que são adequados para soluções injetáveis compreendem, por exemplo, água, álcoois, polióis, glicerol e óleos vegetais. Os materiais portadores que são adequados para supositórios compreendem, por exemplo, óleos naturais ou endurecidos, ceras, gorduras e polióis semi-líquidos ou líquidos. Os materiais carreadores que são adequados para preparados tópicos compreendem glicerídeos, glicerídeos semi-sintéticos e sintéticos, óleos hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, álcoois graxos líquidos, esteróis, polietileno glicóis e derivados de celulose.

Estabilizadores, preservativos, agentes de umedecimento e emulsionamento, agentes de aperfeiçoamento de consistência, agentes de aperfeiçoamento de aroma, sais para variação de pressão osmótica, substâncias amortecedoras, solubilizantes, corantes e agentes dissimulantes e antioxidantes usuais entram em consideração como adjuvantes farmacêuticos.

A dosagem dos compostos da fórmula (I) poderá variar dentro de amplos limites, dependentes da enfermidade a ser controlada, da idade e da condição individual do paciente, bem como da modalidade de administração e será, naturalmente, ajustada aos requisitos individuais em cada caso particular. Para pacientes adultos, entra em consideração uma dosagem diária de cerca de 1 a 1000 mg, especialmente cerca de 1 a 100

mg. Na dependência da dosagem é conveniente administrar a dosagem diária em várias unidades de dosagem.

Convenientemente, os preparados farmacêuticos contêm cerca de 0,1-500 mg, de preferência 0,5-100 mg, de um composto da fórmula (I).

Os Exemplos seguintes servem para ilustrar a presente invenção de maneira mais detalhada. Não obstante, os mesmos não se destinam a limitar o seu escopo de forma alguma.

10

Exemplos

Exemplo 1

Morfolin-4-il-[5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metanona

À suspensão de 45 mg (0,13 mmol) de cloridrato de ácido 5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico em 0,6 ml de DMF, adicionaram-se 53 mg (0,16 mmol) de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio tetrafluoroborato, 14 ml (14 mg; 0,16 mmol) morfolina e 0,16 ml (0,12 g, 0,93 mmol) N,N-diisopropil-etilamina. Depois de 75 minutos, a mistura de reação foi vazada em solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e foi extraída três vezes com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas. O resíduo foi cromatografado instantâneo em silica gel com diclorometano : metanol : amônia (9 : 1 : 0,1 v/v) como eluente, para proporcionar 42 mg (85%) do composto desejado na forma

de um sólido castanho claro.

MS (ISP): 373,2 (M+H⁺)

Intermediários

a) Etil éster de ácido 5-(3-cloro-propoxi)-1H-

5 pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico

A suspensão consistindo de 0,5 g (2,4 mmol) 1-tert-butil éster 2-etil éster de ácido 5-hidroxi-pirrolo[2,3-b]piridina-1,2-dicarboxílico (conforme preparado em WO 05/000849), 0,4 g (2,6 mmol) de 10 carbonato de potássio e 0,29 ml (0,46 g, 2,9 mmol) 1-bromo-3-cloropropano em 10 ml de 2-butanona foi aquecida sob refluxo durante 23 horas. A mistura de reação foi vazada em solução de cloreto de amônio aquosa a 10% e foi extraída três vezes com etil acetato. As ca- 15 madas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas. O resíduo foi cromatografado por cromatografia instantânea em sílica gel com n-heptano : etil acetato (1 : 1 v/v) como eluente para proporcionar 0,22 g (32%) 20 do composto desejado, na forma de um sólido incolor.

MS (EI): 282,1 (M)

b) Etil éster de ácido 5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-
pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico

A suspensão consistindo de 0,20 g (0,71 25 mmol) de etil éster de ácido 5-(3-cloro-propoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico, 0,12 g (0,85 mmol) carbonato de potássio, 0,12 g (0,71 mmol) de iodeto de potássio e 84 ml (72 µg, 0,85 mmol) de piperi-

dina foi aquecida sob refluxo durante 17 horas. Depois de resfriamento para a temperatura ambiente a mistura de reação foi vazada em água e foi extraída três vezes com etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas. O resíduo foi cromatografado por cromatografia instantânea em sílica gel com diclorometano : metanol : ammonia (9 : 1 : 0,1 v/v) como eluente para proporcionar 0,16 g (68%) do composto desejado na forma de um sólido amarelo claro.

MS (ISP): 332,4 (M+H⁺)

c) Cloridrato de ácido 5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico

À solução de 0,18 g (0,54 mmol) 5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico ácido etil éster in 1,2 ml dioxan, 0,54 ml (0,64 g) concentrated hydrochloric acid were added. A mistura de reação foi aquecida sob refluxo durante 18 horas, evaporada e secada sob alto vácuo sobre pentóxido de fósforo para proporcionar 0,18 g (100%) do composto na forma de um sólido castanho claro.

MS (ISP): 304,4 (M+H⁺)

Exemplo 2

Piperidin-1-il-[5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metanon

O composto do título foi sintetizado em analogia ao exemplo 1 a partir de cloridrato de ácido 5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-

2-carboxílico e de piperidina para proporcionar o produto desejado na forma de um sólido castanho claro (75%).

MS (TIC): 371,1 ($M+H^+$)

5

Exemplo 3

[5-(3-Piperidin-1-il-propoxi)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona

O composto do título foi sintetizado em analogia ao exemplo 1 a partir de cloridrato de ácido 5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina-2-carboxílico e de pirrolidina para proporcionar o produto desejado na forma de um sólido incolor (70%).

MS (TIC): 357,1 ($M+H^+$)

Exemplo 4

15 4-Fluoro-benzilamida de ácido 5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina-2-carboxílico

O composto do título foi sintetizado em analogia ao exemplo 1 a partir de cloridrato de ácido 5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina-2-carboxílico e de 4-fluorobenzilamina para proporcionar o produto desejado na forma de um sólido castanho claro (55%).

MS (ISP): 411,2. ($M+H^+$)

Exemplo 5

25 Morfolin-4-il-[5-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-2-il]-metanona

O composto do título foi sintetizado em analogia ao exemplo 1 a partir de lítio 5-(3-

pirrolidin-1-il-propoxi)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina-2-carboxilato, tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio, morfolina e N,N-diisopropiletilamina para proporcionar o produto desejado na forma de um sólido amarelo claro (55%).

MS (TIC): 359,1 ($M+H^+$)

Intermediários

a) Etil éster de ácido 5-(3-pPirrolidin-1-il-propoxi)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina-2-carboxílico

10 O composto do título foi sintetizado em analogia ao exemplo 1, intermediário b), a partir de etil éster de ácido 5-(3-cloro-propoxi)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina-2-carboxílico, carbonato de potássio, iodeto de potássio e pirrolidina para proporcionar o produto desejado na forma de um sólido amarelo claro (75%).

MS (TIC): 318,0 ($M+H^+$)

b) Lítio 5-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina-2-carboxilato

20 A suspensão de 0,19 g (0,6 mmol) 5-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina-2-carboxílico ácido etil éster em 0,4 ml de água, 0,4 ml de metanol e 0,4 ml de tetraidrofurano foi refrigerada para para 0°C e tratada com 0,63 ml (0,63 mmol) de uma solução de solução de hidróxido de lítio aquosa 1M.

25 Depois de agitação durante 5 horas sob temperatura ambiente os componentes voláteis foram evaporados em um evaporador rotativo e o resíduo secado sob alto vácuo sobre pentóxido de fósforo para proporcionar 0,18 g

(100%) do composto na forma de um sólido amarelo claro (100%).

MS (TIC): 288,1 ($M-H^+$)

Exemplo 6

5 Piperidin-1-il-[5-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metanona

O composto do título foi sintetizado em analogia ao exemplo 1 a partir de lítio 5-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxilato, tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio, piperidina e N,N-diisopropiletilamina, para proporcionar o produto dese-

10 jado na forma de um sólido castanho claro (32%).

MS (TIC): 357,2 ($M+H^+$)

15 Exemplo 7

Pirrolidin-1-il-[5-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metanona

O composto do título foi sintetizado em analogia ao exemplo 1 a partir de 5-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxilato de lítio, tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio, pirrolidina e N,N-diisopropiletilamina para proporcionar o produto dese-

20 jado na forma de um sólido amarelo claro (53%).

25 MS (TIC): 343,0 ($M+H^+$)

Exemplo 8

4-Fluoro-benzilamida de ácido 5-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico

O composto do título foi sintetizado em analogia ao exemplo 1 a partir de 5-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina-2-carboxilato de lítio, tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio, 4-fluorobenzilamina e N,N-diisopropiletilamina para proporcionar o produto desejado na forma de um sólido amarelo claro (29%).

MS (TIC): 397,0 ($M+H^+$)

Exemplo 9

10 (4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-{5-[3-((2R,5R)-2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-2-il}-metanona

O composto do título foi sintetizado em analogia ao exemplo 1, intermediário a), a partir de 15 [5-(3-cloro-propoxi)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-2-il]-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-metanona, (2R,5R)-(-)-trans-2,5-dimetilpirrolidina (disponível comercialmente) e carbonato de potássio em acetonitrilo para proporcionar 23 mg (6%) do produto desejado na forma de um 20 sólido amarelo claro.

MS (TIC): 421,1 ($M+H^+$)

Intermediários

a) tert-Butil éster de ácido 5-benziloxi-2-(4,4-difluoro-piperidina-1-carbonil)-pirrólo[2,3-b]piridina-1-carboxílico

À solução de 2,3 g (6,2 mmol) 1-tert-butil éster de ácido 5-benziloxi-pirrólo[2,3-b]piridina-1,2-dicarboxílico (intermediário G), 2,5 g (7,8 mmol) de

tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio e 1,2 g (7,8 mmol) cloridrato de 4,4-difluoropiperidina em 30 ml DMF, adicionaram-se 6,4 ml (4,8 g, 37,4 mmol) de N,N-diisopropiletilamina. Depois de 40 minutos de agitação sob temperatura ambiente a solução límpida foi vazada em solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e foi extraída três vezes com etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas três vezes com água e com salmoura, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas. O resíduo foi re-cristalizado a partir de diclorometano e n-heptano para proporcionar 2,8 g (95%) do composto desejado na forma de um sólido incolor.

MS (TIC): 472,0 (M+H⁺)

15 b) tert-Butil éster de ácido 2-(4,4-difluoro-piperidina-1-carbonil)-5-hidroxi-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxílico

À solução de 0,3 g (0,64 mmol) de tert-butil éster de ácido 5-benziloxi-2-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxílico em 3 ml metanol e 4 ml etil acetato 45 mg de paládio em carvão vegetal ativado (10%) foi adicionado e a suspensão foi hidrogenada sob 1,3 bar durante 15 minutos. A suspensão foi filtrada sobre dicalite speed plus® (Aldrich), a torta de filtro foi lavada com etil acetato e metanol e o filtrado evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna instantânea em sílica gel com etil acetato : n-heptano (2 :

1) como eluente para proporcionar 0,19 g (78%) do composto desejado na forma de um sólido incolor.

MS (TIC): 382,0 ($M+H^+$)

c) tert-Butil éster de ácido 5-(3-cloro-propoxi)-2-(4,4-difluoro-piperidina-1-carbonil)-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxílico

O composto do título foi sintetizado em analogia ao exemplo 1, intermediário a), a partir de *tert*-butil éster de ácido 2-(4,4-difluoro-piperidina-1-carbonil)-5-hidroxi-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxílico, carbonato de potássio e 1-bromo-3-cloropropano em 2-butanona para proporcionar o produto desejado na forma de uma espuma incolor (63%).

MS (TIC): 458,2 ($M+H^+$)

d) [5-(3-Cloro-propoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-metanona

A solução de 1,3 g (2,8 mmol) *tert*-butil éster de ácido 5-(3-cloro-propoxi)-2-(4,4-difluoro-piperidina-1-carbonil)-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxílico em 15 ml diclorometano foi refrigerada para 0°C, então adicionaram-se 4,2 ml (6,3 g, 55,5 mmol) de ácido trifluoroacético e o banho de resfriamento foi removido. Depois de 1,5 horas a solução foi refrigerada novamente para 0°C e adicionaram-se lentamente 60 ml de uma solução de hidróxido de sódio 1M aquoso. A solução foi extraída três vezes com diclorometano, as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e adicio-

naram-se 50 ml n-heptano. O diclorometano foi evaporado em um evaporador rotativo e a suspensão resultante foi filtrada e lavada com n-heptano e o líquido incolor (0,92 g, 93%) foi secado sob alto vácuo.

5 MS (TIC): 358,0 (M+H⁺)

Exemplo 10

(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-{5-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}-metanona

10 O composto do título foi sintetizado em analogia ao exemplo 1, intermediário a), a partir de [5-(3-cloro-propoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-metanona, (R)-2-metil-pirrolidina cloridrato de (disponível comercialmente) e
15 carbonato de potássio em acetonitrilo para proporcionar o produto desejado na forma de um sólido castanho claro (53%).

MS (TIC): 407,2 (M+H⁺)

Exemplo 11

20 (4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-{5-[3-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}-metanona

O composto do título foi sintetizado em analogia ao exemplo 1, intermediário a), a partir de
25 [5-(3-cloro-propoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-metanona, cloridrato de (S)-2-metil-pirrolidina (disponível comercialmente) e carbonato de potássio em acetonitrilo para proporcionar

o produto desejado na forma de um sólido incolor (57%).

MS (TIC): 407,2 ($M+H^+$)

Exemplo 12

5 [5-(1-Ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-morfolin-4-il-metanona

A solução de 0,16 g (0,34 mmol) 5-(1-cyclopropil-piperidin-4-iloxi)-2-(morfolina-4-carbonil)-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxílico ácido-tert-butil éster in 2 ml diclorometano was cooled down
10 to 0°C e treated with 0,52 ml (0,8 g, 6,8 mmol) trifluoroacetic acid. O banho de refrigeração foi removido e depois de 1 hora sob temperatura ambiente a solução foi evaporada e o resíduo foi cromatografado instantâneo em silica gel com diclorometano : metanol : ammonia
15 (9 : 1 : 0,1 v/v) como eluente para proporcionar 0,1 g (83%) do composto desejado na forma de um sólido incolor.

MS (ISP): 371,4 ($M+H^+$)

Intermediários

20 a) tert-Butil éster de ácido 5-benziloxi-2-(morfolina-4-carbonil)-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxílico

O composto do título foi sintetizado em analogia ao exemplo 9, intermediário a), a partir de 1-tert-butil éster de ácido 5-benziloxi-pirrolo[2,3-b]piridina-1,2-dicarboxílico ácido (intermediário G),
25 tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio, morfolina e N,N-diisopropiletilamina em DMF para proporcionar o produto desejado na forma de

uma espuma incolor (70%).

MS (TIC): 438,1 (M+H⁺)

b) *tert*-Butil éster de ácido 5-hidroxi-2-(morfolina-4-carbonil)-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxílico

5 O composto do título foi sintetizado em analogia ao exemplo 9, intermediário b), através de hidrogenação de *tert*-butil éster de ácido 5-benziloxi-2-(morfolina-4-carbonil)-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxílico para proporcionar o produto desejado na
10 forma de uma espuma incolor (91%).

MS (TIC): 247,8. (M+H⁺)

c) *tert*-Butil éster de ácido 5-(1-ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-2-(morfolina-4-carbonil)-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxílico

15 À solução de 73 mg (0,5 mmol) de N-ciclopropil-4-piperidinol em 2 ml de tetraidrofurano, foram adicionados 0,15 g (0,43 mmol) de *tert*-butil éster de ácido 5-hidroxi-2-(morfolina-4-carbonil)-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxílico e 0,14 g (0,52
20 mmol) de trifenilfosfina e a suspensão foi refrigerada para 0°C. Então, adicionou-se 0,12 g (0,52 mmol) de diisopropil azodicarboxilato e a solução resultante submetida a agitação durante 20 horas sob temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e o resíduo cromatografado por cromatografia instantânea em sílica gel
25 com etil acetato : metanol (9 : 1 v/v) como eluente para proporcionar 0,16 g (81%) do produto na forma de uma goma incolor.

MS (ISP): 471,4 (M+H⁺)

Exemplo 13

(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metanona

5 O composto do título foi sintetizado em analogia ao exemplo 9, intermediário a), a partir de cloridrato de ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico, tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio, cloridrato de 4,4-difluoropiperidina e N,N-diisopropiletilamina (5 equivalentes) em DMF para proporcionar o produto desejado na forma de um sólido não-branco off-white solid (44%).

MS (TIC): 407,2 (M+H⁺)

15 Intermediários

a) 1-tert-Butil éster 2-etil éster de ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-pirrolo[2,3-b]piridina-1,2-dicarboxílico

À solução turva de 0,2 g (0,65 mmol) 1-tert-butil éster 2-etil éster de ácido 5-hidroxipirrolo[2,3-b]piridina-1,2-dicarboxílico (conforme preparado em WO 05/000849) e 1-isopropil-piperidin-4-ol (disponível comercialmente) em 6 ml de tetraidrofurano, adicionou-se 0,26 g (1,3 mmol) de tributilfosfina e a
20 mistura foi refrigerada para 0°C. Dentro de 60 minutos adicionaram-se 32,9 mg (1,3 mmol) de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina sob agitação e deixou-se
25 que a reação atingisse a temperatura ambiente. Depois

de 19 horas a suspensão de cor castanha foi filtrada e evaporada. O resíduo foi submetido a agitação em tert butil metil éter, filtrado e o filtrado límpido foi evaporado e cromatografado instantâneo em silica gel com
 5 diclorometano : metanol : ammonia (9 : 1 : 0,1 v/v) para proporcionar 60 mg (21%) do produto na forma de um óleo amarelo.

MS (TIC): 432,2 (M+H⁺)

b) Cloridrato de ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina-2-carboxílico
 10

A solução de 0,24 g (0,56 mmol) 1-tert-butil éster 2-etil éster de ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-pirrólo[2,3-b]piridina-1,2-dicarboxílico em 1,2 ml dioxan é tratada com 0,56 ml de
 15 ácido clorídrico concentrado e submetida a agitação durante 16 horas sob refluxo. Os componentes voláteis foram removidos em um evaporador rotativo e o resíduo foi secado sob alto vácuo para proporcionar 0,19 g (98%) do produto na forma de uma espuma de cor castanha
 20 que foi suficientemente pura para a etapa seguinte sem outra purificação.

MS (TIC): 302,2 (M-H)

Exemplo 14

4-Fluoro-benzilamida de ácido 5-(1-Isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina-2-carboxílico
 25

O composto do título foi sintetizado em analogia ao exemplo 9, intermediário a), a partir de cloridrato de ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-

1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico, tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio, 4-fluorobenzilamina e N,N-diisopropiletilamina (7 eq.) em DMF para proporcionar o produto desejado na
 5 forma de um sólido amarelo claro (37%).

MS (TIC): 411,2 (M+H⁺)

Exemplo 15

[5-(1-Isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-piperidin-1-il-metanona

10 O composto do título foi sintetizado em analogia ao exemplo 9, intermediário a), a partir de cloridrato de ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico, tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio,
 15 nio, piperidina e N,N-diisopropiletilamina (7 equivalentes) em DMF para proporcionar o produto desejado na forma de uma espuma de cor castanho claro (51%).

MS (TIC): 371,1 (M+H⁺)

Exemplo 16

20 [5-(1-Isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-morfolin-4-il-metanona

O composto do título foi sintetizado em analogia ao exemplo 9, intermediário a), a partir de cloridrato de ácido (1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico (exemplo 13, intermediário b)), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio, morfolina e N,N-diisopropiletilamina (7 eq.) em DMF para proporcionar o
 25

produto desejado na forma de um sólido amarelo (70%).

MS (TIC): 373,2 ($M+H^+$)

Exemplo 17

[5-(1-Isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona

O composto do título foi sintetizado em analogia ao exemplo 9, intermediário a), a partir de 1-tert-butoxicarbonil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina-2-carboxilato de lítio, tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio, pirrolidina e N,N-diisopropiletilamina em DMF para proporcionar o produto desejado na forma de um sólido amarelo claro (33%).

MS (TIC): 357,2 ($M+H^+$)

15 Intermediário

1-tert-Butoxicarbonil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina-2-carboxilato de lítio

O composto do título foi sintetizado em analogia ao exemplo 5, intermediário b), a partir de 1-tert-butil éster 2-etil éster ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-pirrólo[2,3-b]piridina-1,2-dicarboxílico (exemplo 13, intermediário a)) e hidróxido de lítio em água, metanol e tetraidrofurano, para proporcionar o composto na forma de um sólido amarelo (>100%).

MS (ISP): 404,4 ($M+H^+$)

Exemplo 18

(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-

piperidin-4-iloxi)-1-metanossulfonil-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-2-il]-metanona

A suspensão de 0,25 g (0,6 mmol) de (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-2-il]-metanona (exemplo 13) e 30 mg (0,68 mmol; dispersão a 55% em óleo mineral) hidreto de sódio em 3 ml DMF foi aquecida para 70°C. À solução resultante adicionaram-se 53 µl (77 mg, 0,67 mmol) de cloreto de metanossulfonil. Depois de 1,5 h o banho de aquecimento foi removido e a solução foi vazada em água e foi extraída três vezes com etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea em sílica gel com diclorometano : metanol : ammonia (9 : 1 : 0,1 v/v) para proporcionar 13 mg (44%) do produto na forma de uma espuma sde cor castanho claro.

MS (TIC): 485,2 (M+H⁺)

Exemplo 19

(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-{1-metanossulfonil-5-[3-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-2-il}-metanona

O composto do título foi sintetizado em analogia ao exemplo 18 a partir de (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-{5-[3-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-2-il}-metanona (exemplo 11), hidreto de sódio e cloreto de metanossulfonil,

para proporcionar o produto desejado na forma de um óleo amarelo claro (52%).

MS (TIC): 485,3 ($M+H^+$)

Exemplo 20

5 (4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-{1-metanossulfonil-5-[3-
((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-pirrolo[2,3-
b]piridin-2-il}-metanona

O composto do título foi sintetizado em analogia ao exemplo 18 a partir de (4,4-difluoro-
10 piperidin-1-il)-{5-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}-metanona (exemplo 10)), hidreto de sódio e cloreto de metanossulfonil, para proporcionar o produto desejado na forma de um óleo amarelo claro (53%).

15 MS (TIC): 485,3 ($M+H^+$)

Exemplo 21

(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2-metoxi-etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metanona

20 O composto do título foi sintetizado em analogia ao exemplo 18 a partir de (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metanona (exemplo 13), hidreto de sódio e 2-bromoetil metil éter para proporcionar o produto desejado na forma de um óleo amarelo claro (49%).

25 MS (TIC): 465,3 ($M+H^+$)

Exemplo 22

(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-[1-isopropil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metanona

O composto do título foi sintetizado em analogia ao exemplo 18 a partir de (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metanona (exemplo 13), hidreto de sódio e 2-bromopropano, para proporcionar o produto desejado na forma de uma espuma de cor castanho claro (13%).

MS (TIC): 449,2 (M+H⁺)

Exemplo 23

[1-Ciclopropilmetil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-metanona

O composto do título foi sintetizado em analogia ao exemplo 18 a partir de (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metanona (exemplo 13), hidreto de sódio e brometo de ciclopropilmetil, para proporcionar o produto desejado na forma de um óleo de cor castanho claro (51%).

MS (TIC): 461,1 (M+H⁺)

Exemplo 24

[2-(4,4-Difluoro-piperidina-1-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]-acetonitrilo

O composto do título foi sintetizado em

analogia ao exemplo 18 a partir de (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metanona (exemplo 13), hidreto de sódio e bromoacetonitrile, para proporcionar o
 5 produto desejado na forma de um óleo amarelo claro (61%).

MS (TIC): 446,1 (M+H⁺)

Exemplo 25

(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-
 10 piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-
pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metanona

O composto do título foi sintetizado em analogia ao exemplo 18 a partir de (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metanona (exemplo 13), hidreto de sódio e 2,2,2-trifluoroetil metanossulfonato, para proporcionar o produto desejado na forma de um óleo amarelo (48%).

MS (TIC): 489,2 (M+H⁺)

20

Exemplo 26

(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-[1-(2-hidroxi-etil)-5-(1-
isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-
2-il]-metanona

A solução de 55 mg (97 µmol) [1-[2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etil]-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metanona foi refrigerada para 0°C e adicionou-se 1 ml (1,49 g, 13 mmol) de ácido tri-

fluoroacético. O banho de refrigeração foi removido e prosseguiu-se com a agitação durante outra hora sob temperatura ambiente. A reação foi neutralizada com solução de hidróxido de sódio aquosa 1M e extraída três
 5 vezes com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea em sílica gel com diclorometano : metanol : ammonia (9 : 1 : 0,1
 10 v/v) como eluente para proporcionar 29 mg (66%) do produto na forma de um óleo amarelo claro.

MS (TIC): 451,1 (M+H⁺)

Intermediário

[1-[2-(tert-Butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-metanona
 15

O composto do título foi sintetizado em analogia ao exemplo 18 a partir de (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metanona (exemplo 13), hidreto de sódio e (2-bromoetoxi)-tert-butildimetil-silano, para proporcionar o produto desejado na forma de um sólido amarelo claro (29%).

MS (TIC): 565,5 (M+H⁺)

25

Exemplo 27

(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-{1-isopropil-5-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}-metanona

O composto do título foi sintetizado em analogia ao exemplo 18 a partir de (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-{1-metanossulfonil-5-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-2-il}-metanona (exemplo 20), hidreto de sódio e 2-bromopropane, para proporcionar o produto desejado na forma de um óleo incolor (26%).

MS (TIC): 449,2 (M+H⁺)

Exemplo 28

10 {1-Ciclopropilmetil-5-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-2-il}-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-metanona

O composto do título foi sintetizado em analogia ao exemplo 18 a partir de (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-{1-metanossulfonil-5-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-2-il}-metanona (exemplo 20), hidreto de sódio e brometo de ciclopropilmetil, para proporcionar o produto desejado na forma de um óleo amarelo claro (53%).

20 MS (TIC): 461,4 (M+H⁺)

Exemplo 29

{2-(4,4-Difluoro-piperidina-1-carbonil)-5-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-pirrólo[2,3-b]piridin-1-il}-acetonitrilo

25 O composto do título foi sintetizado em analogia ao exemplo 18 a partir de (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-{1-metanossulfonil-5-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-2-

il}-metanona (exemplo 20), hidreto de sódio e bromoacet-
 tonitrile, para proporcionar o produto desejado na for-
 ma de um óleo amarelo claro (3%).

MS (TIC): 446,3 (M+H⁺)

5

Exemplo 30

(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-[5-[3-((R)-2-metil-
pirrolidin-1-il)-propoxi]-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-
pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metanona

O composto do título foi sintetizado em
 10 analogia ao exemplo 18 a partir de (4,4-difluoro-
 piperidin-1-il)-{1-metanossulfonil-5-[3-((R)-2-metil-
 pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-
 il}-metanona (exemplo 20), hidreto de sódio e 2,2,2-
 trifluoroetil metanossulfonato, para proporcionar o
 15 produto desejado na forma de um óleo amarelo claro
 (62%).

MS (TIC): 489,1 (M+H⁺)

Exemplo 31

{1-(4-Cloro-fenil)-5-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-
 20 propoxi]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}-(4,4-difluoro-
piperidin-1-il)-metanona

À solução de 0,15 g (0,37 mmol) (4,4-
 difluoro-piperidin-1-il)-{1-metanossulfonil-5-[3-((R)-
 2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-pirrolo[2,3-
 25 b]piridin-2-il}-metanona (exemplo 20) em 5 ml de diclo-
 rometano, 0,13 g (0,74 mmol) acetato de cobre(II), fo-
 ram adicionados 0,17 g (1,1 mmol) ácido 4-
 clorofenilborônico e 0,12 ml (0,12 mg, 1,5 mmol) de pi-

ridina e a suspensão foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 18 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo foi cromatografado por cromatografia instantânea em sílica gel com diclorometano : metanol : ammonia (9 : 1 : 0,1 v/v) como eluente para proporcionar o composto na forma de um sólido amarelo claro (88%).

MS (TIC): 517,4 ($M+H^+$)

Exemplo 32

10 [6-Cloro-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-metanona

O composto do título foi sintetizado em analogia ao exemplo 1 a partir de cloridrato de ácido 6-cloro-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo [2,3-b]piridina-2-carboxílico, tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio, 4,4-difluoro-piperidina e N,N-diisopropiletilamina em DMF para proporcionar o produto desejado na forma de uma espuma de cor amarelo claro (40%).

MS (TIC): 441,2 ($M+H^+$)

Intermediários

a) 1-tert-Butil éster 2-metil éster de ácido 5-benziloxi-xi-7-oxi-pirrolo[2,3-b]piridina-1,2-dicarboxílico

25 À solução de 0,58 g (1,5 mmol) de 1-tert-butil éster 2-metil éster de ácido 5-benziloxi-pirrolo[2,3-b]piridina-1,2-dicarboxílico (intermediário H) em 6 ml diclorometano adicionou-se 0,75 g (3,0 mmol;

70%) ácido m-cloroperbenzóico. Depois de 3 h, adicionou-se outro 0,75 g de ácido m-cloroperbenzóico. Depois de 18 horas a reação foi vazada em solução de carbonato de potássio aquosa a 10% e foi extraída três vezes com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas. O resíduo foi submetido a agitação com etil acetato, filtrado e secado sob alto vácuo para proporcionar 0,26 g (43%) do produto desejado na forma de um sólido amarelo claro.

MS (ISP): 399,3 ($M+H^+$)

b) 1-tert-Butil éster 2-metil éster de ácido 5-benziloxi-6-cloro-pirrolo[2,3-b]piridina-1,2-dicarboxílico

À solução de 0,34 g (0,85 mmol) de 1-tert-butil éster 2-metil éster de ácido 5-benziloxi-7-oxipirrolo[2,3-b]piridina-1,2-dicarboxílico em 5 ml de tetraidrofurano, adicionaram-se 0,18 ml (0,14 g, 0,85 mmol) de hexametildissilazano e 0,16 ml (0,20 g, 2,14 mmol) de metil cloroformate. Depois de uma hora adicionou-se outro 0,16 ml de metil cloroformato e depois de 2 horas adicionou-se outro 0,16 ml de metil cloroformate para levar a reação à conclusão. O solvente foi evaporado e o resíduo cromatografado em sílica gel com diclorometano como eluente para proporcionar 0,22 g (61%) do composto do título na forma de um sólido branco.

MS (EI): 416,1 (M), 316,1 ($M-(CO_2+C_4H_8)$)

c) 1-tert-Butil éster 2-metil éster de ácido 6-cloro-5-

hidroxi-pirrolo[2,3-b]piridina-1,2-dicarboxílico

O composto do título foi sintetizado em analogia ao exemplo 9, intermediário b), através da hidrogenação de 1-tert-butil éster 2-metil éster de
 5 ácido 5-benziloxi-6-cloro-pirrolo[2,3-b]piridina-1,2-dicarboxílico para proporcionar the composto na forma de um sólido branco (62%).

MS (EI): 326,3 (M), 226,0 (M-(CO₂+C₄H₈))

d) 1-tert-Butil éster 2-metil éster de ácido 6-cloro-5-
 10 (1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-pirrolo[2,3-b]piridina-
1,2-dicarboxílico

O composto do título foi sintetizado em analogia ao exemplo 12, intermediário c), a partir de 1-tert-butil éster 2-metil éster de ácido 6-cloro-5-
 15 hidroxi-pirrolo[2,3-b]piridina-1,2-dicarboxílico, tri-fenilfosfina e di-tert-butil azodicarboxilato no lugar de diisopropil azodicarboxilato, para proporcionar o composto na forma de uma espuma de cor amarelo claro (68%).

20 MS (TIC): 452,1 (M+H⁺)

e) Cloridrato de ácido 6-cloro-5-(1-isopropil-piperidin
-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico

O composto do título foi sintetizado em analogia ao exemplo 13, intermediário b), a partir de
 25 1-tert-butil éster 2-metil éster de ácido 6-cloro-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-pirrolo[2,3-b]piridina-1,2-dicarboxílico e ácido clorídrico concentrado em dioxana depois de agitação sob temperatura de refluxo

durante 4 horas. O produto foi obtido na forma de um sólido castanho claro (>100%).

MS (TIC): 336,2 (M-H)

Exemplo 33

5 [6-Cloro-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-metanona

O composto do título foi sintetizado em analogia ao exemplo 18 a partir de cloridrato de ácido
10 6-cloro-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico, hidreto de sódio e 2,2,2-trifluoroetil methanesulfonate, para proporcionar o produto desejado na forma de um óleo amarelo claro (57%).

15 MS (TIC): 523,1 (M+H⁺)

Exemplo 34

[6-Cloro-1-ciclopropilmetil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-metanona

20 O composto do título foi sintetizado em analogia ao exemplo 18 a partir de cloridrato de ácido 6-cloro-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo [2,3-b]piridina-2-carboxílico, hidreto de sódio e brometo de ciclopropilmetil, para proporcionar o produto
25 desejado na forma de um óleo amarelo claro (46%).

MS (TIC): 495,4 (M+H⁺)

Intermediários

Intermediário A

1-tert-Butil éster 2-metil éster de ácido 5-benziloxi-
6-cloro-pirrolo[2,3-b]piridina-1,2-dicarboxílico

A solução de 17,2 g (91,0 mmol) 6-amino-5-bromo-piridin-3-ol (preparada de acordo com a WO98/25920) em 175 ml DMF foi refrigerada para 0°C e tratada em partes com 4,17 g (96,0 mmol; dispersão a 55% em óleo mineral) de hidreto de sódio. Outros 75 ml de DMF foram adicionados e depois de 30 minutos de agitação sob temperatura ambiente a mistura foi refrigerada para 0°C e adicionaram-se 11,4 ml (96,0 mmol) de brometo de benzil gota a gota. O banho de refrigeração foi removido e depois de 60 minutos sob temperatura ambiente a mistura de reação foi vazada em solução de cloreto de amônio aquosa a 10% e foi extraída três vezes com etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas sobre sulfato de magnésio e evaporadas. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna instantânea com n-heptano : etil acetato (1 : 1 v/v) como eluente. A suspensão formada durante a evaporação foi filtrada e a torta de filtro foi lavada com n-heptano para proporcionar 16,2 g (63%) do produto na forma de um sólido incolor. O licor mãe amarelo claro remanescente continha outros 4,2 g (16%) do produto que foram suficientemente puros para a etapa seguinte.

MS (EI): 278,0; 280,0 (M)

Intermediário B

5-Benziloxi-3-{3-[dimetil-(1,1,2-trimetil-propil)-

silaniloxi]-prop-1-inil)-piridin-2-ilamina

A mistura de 0,29 g (1,54 mmol) de iodeto de cobre e cloreto de bis(trifenilfosfina) paládio(II) em 215 ml trietilamina foram submetidos a agitação 15 minutos sob refluxo. A mistura foi refrigerada para 40°C, então adicionaram-se 21,5 g (77,0 mmol) de 1-tert-butil éster 2-metil éster de ácido 5-benziloxi-6-cloro-pirrolo[2,3-b]piridina-1,2-dicarboxílico e 18,6 g (94,0 mmol) de dimetil-prop-2-iniloxi-(1,1,2-trimetil-propil)-silano e a mistura de reação foi submetida a refluxo durante 19 horas. Depois de resfriamento para a temperatura ambiente a suspensão foi vazada em solução de ácido cítrico aquoso a 10% e extraída três vezes com etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de magnésio e evaporadas. O resíduo foi cromatografado por cromatografia instantânea em sílica gel com acetona : n-heptano (1 : 2 v/v) como eluente para proporcionar 13,7 g (45%) do produto na forma de um sólido castanho em conjunto com algum material de partida que não reagiu (cerca de 8,7 g) que pôde ser usado novamente para a mesma reação.

MS (EI): 396,3 (M); 311,1 (M-C₆H₁₃)

Intermediário C

25 5-Benziloxi-2-[dimetil-(1,1,2-trimetil-propil)-silaniloximetil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

A solução de 1,0 g (2,5 mmol) de 5-benziloxi-3-{3-[dimetil-(1,1,2-trimetil-propil)-

silaniloxi]-prop-1-inil}-piridin-2-ilamina em 25 ml de diclorometano a 0°C foi tratada com 0,39 ml (0,58 g, 1,10 mmol) de anidrido de trifluoroacético. O banho de refrigeração foi removido e depois de agitação durante 5 60 minutos sob temperatura ambiente os componentes voláteis foram removidos em um evaporador rotativo. O óleo castanho claro remanescente foi dissolvido em 25 ml de trietilamina e 14 mg (73,5 µmol) de iodeto de cobre(I) e adicionaram-se 18 mg (25,6 µmol) de cloreto de 10 bis(trifenilfosfina)paládio(II) e a mistura foi submetida a agitação sob temperatura de refluxo durante 20 horas. A mistura foi vazada em solução de cloreto de amônio aquosa a 10% e extraída três vezes com etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas 15 com água e salmoura, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea com acetona : n-heptano (1 : 3 v/v) como eluente para proporcionar 0,5 g (45%) do composto desejado na forma de um sólido amarelo.

20 MS (EI): 396,2 (M); 311,1 (M-C₆H₁₃)

Intermediário D

(5-Benziloxi-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-2-il)-metanol

À solução de 0,53 g (1,3 mmol) de 5-benziloxi-2-[dimetil-(1,1,2-trimetil-propil)- 25 silaniloximetil]-1H-pirrólo[2,3-b]piridina em 3 ml de tetraidrofurano adicionou-se 1,6 ml (1,6 mmol) de fluoreto de tetra-n-butilamônio fluoride (solução 1M em THF). Depois de 75 minutos, a solução foi vazada em

solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e foi extraída três vezes com etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas. O resíduo foi submetido a agitação em tert-butil metil éter, filtrado e lavado com tert-butil metil éter para proporcionar 0,3 g (88%) do produto na forma de um sólido castanho.

MS (EI): 254,1 (M)

10

Intermediário E

5-Benziloxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carbaldeído

A suspensão de 0,3 g (1,2 mmol) (5-benziloxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-metanol e 0,82 g (9,4 mmol) de bióxido de manganês em 15 ml de diclorometano foi submetida a agitação 3 horas sob temperatura ambiente. Depois de filtration sobre velocidade dicalite plus® (Aldrich) o solvente foi evaporado para proporcionar 0,22 g (74%) do composto desejado na forma de um sólido castanho claro.

20 MS (EI): 252,1 (M)

Intermediário F

tert-Butil éster de ácido 5-benziloxi-2-formil-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxílico

À suspensão de 0,42 g (1,7 mmol) de 5-benziloxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carbaldeído em 10 ml de diclorometano adicionaram-se 0,38 g (1,75 mmol) de di-tert-butil dicarbonate e 10 mg (82 µmol) de 4-(dimetilamino)piridina. Depois de 20 minutos formou-se

uma solução que foi evaporada. O resíduo foi cromatografado por cromatografia instantânea em sílica gel com n-heptano : etil acetato (2 : 1 v/v). Na evaporação formou-se uma suspensão, a qual foi refrigerada para 5°C e filtrada. A torta de filtro foi lavada com n-heptano e secada sob vácuo para proporcionar 0,4 g (69%) do produto na forma de um sólido castanho claro. MS (EI): 352,1 (M); 252,1 (M-(C₄H₈+CO₂))

Intermediário G

10 1-tert-Butil éster de ácido 5-benziloxi-pirrólo[2,3-b]piridina-1,2-dicarboxílico

À solução de 0,41 g (1,2 mmol) tert-butil éster de ácido 5-benziloxi-2-formil-pirrólo[2,3-b]piridina-1-carboxílico em 10 ml tert-butanol, 7 ml 2-metil-2-butenol e 20 ml acetonitrile, foi adicionada gota a gota a mistura que consistia de 1,2 g (10,6 mmol; 80%) de clorito de sódio e 0,97 g (8,1 mmol) de diidrogênio fosfato de sódio em 10 ml de água. A mistura de duas fases resultante foi submetida a agitação 1,5 h sob temperatura ambiente. Então os componentes orgânicos foram evaporados em um evaporador rotativo e a fase aquosa remanescente foi extraída três vezes com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de tiosulfato de sódio aquosa a 10% e salmoura, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea em sílica gel com etil acetato : n-heptano (1 : 1 v/v) como eluente para proporcionar

0,35 g (74%) do composto na forma de uma espuma amarela.

MS (TIC): 367,1 (M-H)

Intermediário H

5 1-tert-Butil éster 2-metil éster de ácido 5-benziloxi-pirrolo[2,3-b]piridina-1,2-dicarboxílico

A solução de 0,2 g (0,54 mmol) de 1-tert-butil éster de ácido 5-benziloxi-pirrolo[2,3-b]piridina-1,2-dicarboxílico em 2 ml DMF foi refrigera-
10 da para para 0°C e adicionaram-se 26 mg (0,54 mmol; dispersão em óleo mineral a 55%). Depois de 15 minutos, adicionaram-se 38 µl (85 mg, 0,6 mmol) de metil iodide e o banho de refrigeração foi removido. Depois de 5 horas a mistura de reação foi vazada em água e foi
15 extraída cinco vezes com diclorometano. As camadas orgânicas foram secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas para proporcionarem 0,19 g (93%) do composto na forma de um óleo amarelo claro que foi suficientemente puro para as etapas precedentes sem qual-
20 quer outra purificação.

MS (TIC): 383,0 (M+H⁺)

Intermediário J

Metil éster de ácido 5-benziloxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico

25 A suspensão de 0,2 g (0,54 mmol) de 1-tert-butil éster de ácido 5-benziloxi-pirrolo[2,3-b]piridina-1,2-dicarboxílico (intermediário G) e 30 µl de ácido sulfúrico concentrado em 2 ml metanol foi a-

quecida sob refluxo. Depois de 1,5 h adicionaram-se outros 2 ml de metanol e 30 µl de ácido sulfúrico concentrado. A solução límpida resultante foi submetida a refluxo durante 3 horas e depois de refrigeração para temperatura ambiente foi vazada em solução de bicarbonato de sódio saturada e extraída extraída três vezes com etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas para proporcionarem 0,12 g (78%) do produto na forma de um sólido incolor.

MS (TIC): 282,8 (M+H⁺).

Exemplo A

Comprimidos revestidos de película contendo os ingredientes expostos em seguida podem ser manufaturados de uma maneira convencional:

Ingredientes

Por Compri- **mido**

Núcleo:

Composto da formula (I)	10,0 mg	200,0 mg
Celulose microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactose hídrica	60,0 mg	70,0 mg
Povidone K30	12,5 mg	15,0 mg
Glicolato de amido de sódio	12,5 mg	17,0 mg
Estearato de magnésio	1,5 mg	4,5 mg

(Peso do Núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
------------------	----------	----------

Revestimento de película:

Hidroxipropil metil celulose	3,5 mg	7,0 mg
Polyethylene glycol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
Óxido de ferro (amarelo)	0,8 mg	1,6 mg
Bióxido de titânio	0,8 mg	1,6 mg

O ingrediente ativo é peneirado e misturado com celulose microcristalina e a mistura é granulada com uma solução de polivinilpirrolidona em água. O granulado é misturado com glicolato de amido de sódio e estearato de magnésio e comprimido para se proporcionarem núcleos de 120 ou de 350 mg, respectivamente. Os núcleos são laqueados com uma solução / suspensão do revestimento de película mencionado anteriormente.

Exemplo B

10 Cápsulas que contém os ingredientes expostos em seguida podem ser manufaturadas de uma maneira convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
Composto da fórmula (I)	25,0 mg
Lactose	150,0 mg
Amido de milho	20,0 mg
Talco	5,0 mg

Os componentes são peneirados e mistura-

dos e preenchidos em cápsulas de tamanho 2.

Exemplo C

Soluções para injeção podem ter a composição exposta em seguida:

Composto da fórmula (I)	3,0 mg
Polyethylene Glycol 400	150,0 mg
Ácido Acético	para um pH final de 5,0
Água para soluções de injeção	aj. 1,0 ml

5

Exemplo D

Cápsulas de gelatina macia que contêm os ingredientes seguintes podem ser manufaturadas de uma maneira convencional:

Conteúdo da cápsula

Composto da fórmula (I)	5,0 mg
Cera amarela	8,0 mg
Óleo de soja hidrogenado	8,0 mg
Óleos vegetais parcialm. hidrogenados	34,0 mg
Óleo de soja	110,0 mg
Peso do conteúdo da cápsula	165,0 mg

Cápsula de gelatina

Gelatina	75,0 mg
Glycerol 85 %	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg (mat seco)
Bióxido de titânio	0,4 mg
Óxido de ferro amarelo	1,1 mg

O ingrediente ativo é dissolvido em um fundido morno dos outros ingredientes e a mistura é vazada em cápsulas de gelatina macia de dimensão apropriada. As cápsulas de gelatina macia enchidas são tratadas de acordo com os procedimentos usuais.

Exemplo E

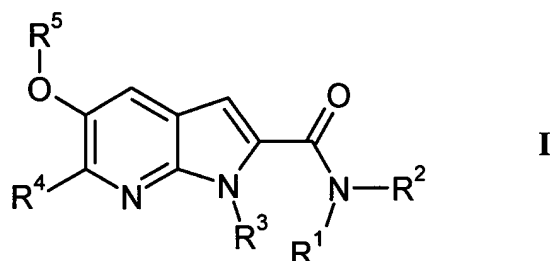
Sachês contendo os seguintes ingredientes podem ser manufaturados de uma maneira convencional:

Composto da fórmula (I)	50,0 mg
Lactose, pó fino	1015,0 mg
Celulose microcrist. (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
Carboximetil celulose de sódio	14,0 mg
Polyvinylpyrrolidone K 30	10,0 mg
Estearato de magnésio	10,0 mg
Aditivos aromatizantes	1,0 mg

O ingrediente ativo é misturado com lactose, celulose microcristalina e carboximetil celulose de sódio e então granulado com uma mistura de polivinilpirrolidon em água. O granulado é misturado com estearato de magnésio e os aditivos aromatizantes e vazado em sachês.

REIVINDICAÇÕES

1 - Compostos, **caracterizados** por compreenderem a fórmula geral



5 em que

R¹ é selecionado a partir do grupo que consiste de alquila inferior, alquenila inferior, alquenila inferior,

cicloalquila, cicloalquilalquila inferior,

10 hidroxialquila inferior,

alcoxialquila inferior,

alquilsulfanilalquila inferior,

dialquilaminoalquila inferior,

dialquilcarbamoilalquila inferior,

15 fenil não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogenalcóxila inferior e hidroxialquila inferior,

fenilalquila inferior em que o anel de fenil pode

20 ser não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, alcóxila inferior e hidroxialquila inferior,

heteroarilalquila inferior em que o anel de heteroarila pode ser não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, alcoxila inferior e hidroxialquila inferior, e heterociclilalquila inferior, em que o anel de heterociclil pode ser não-substituído ou substituído com um ou dois grupos de alquila inferior;

5 R^2 é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio,

10 alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior,

cicloalquila, cicloalquilalquila inferior, hidroxialquila inferior, alcoxialquila inferior,

15 alquilsulfanilalquila inferior, dialquilaminoalquila inferior, dialquilcarbamoilalquila inferior,

fenil não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir

20 de alquila inferior, halogenalcoxila inferior e hidroxialquila inferior,

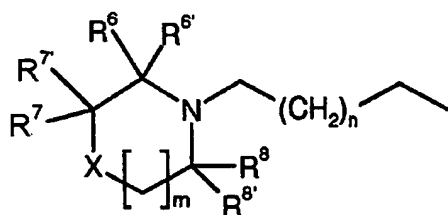
fenilalquila inferior em que o anel de fenil pode ser não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir

25 de alquila inferior, halogênio, alcoxila inferior e hidroxialquila inferior,

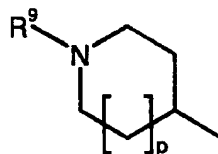
heteroarilalquila inferior em que o anel de heteroaril pode ser não-substituído ou substituído com

um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, alcoxila inferior e hidroxialquila inferior, e heterociclilalquila inferior em que o anel de heterociclil pode ser não-substituído ou substituído com um ou dois grupos de alquila inferior; ou R^1 e R^2 em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão vinculados formam um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 4-, 5-, 6- ou 7-elementos, que contém opcionalmente outro heteroátomo selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, um grupo de sulfinil ou um grupo de sulfonil, sendo o dito anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado não-substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, halogenalquila, hidroxila, hidroxialquila inferior, alcoxila inferior, oxo, fenil, benzil, piridil e carbamoil, ou sendo condensado com um anel de fenil, sendo o dito anel de fenil não-substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, alcoxila inferior e halogênio; R^3 é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila inferior, hidroxialquila inferior, alcoxialquila inferior, halogenalquila infe-

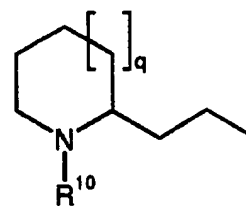
- rior, cicloalquilalquila inferior,
alcanoila inferior, cianoalquila inferior, alquil-
sulfonil inferior,
fenilsulfonil em que o anel de fenil pode ser não-
5 substituído ou substituído com um ou dois grupos
selecionados independentemente a partir de alqui-
la inferior, halogênio, alcoxila inferior, halo-
genalcoxila inferior e hidroxialquila inferior;
fenil não-substituído ou substituído com um ou dois
10 grupos selecionados independentemente a partir de
alquila inferior, halogênio, alcoxila inferior,
halogenalcoxila inferior e hidroxialquila inferi-
or;
fenilalquila inferior, em que o anel de fenil pode
15 ser não-substituído ou substituído com um ou dois
grupos selecionados independentemente a partir de
alquila inferior, halogênio, alcoxila inferior,
halogenalcoxila inferior e hidroxialquila inferi-
or; e
20 heteroaril não-substituído ou substituído com um ou
dois grupos selecionados independentemente a par-
tir de alquila inferior ou halogênio;
 R^4 é hidrogênio ou halogênio;
 R^5 é um grupo selecionado a partir de



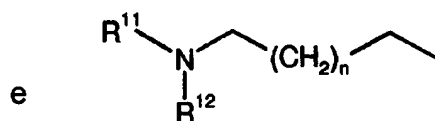
Het 1



Het 2



Het 3



Het 4

em que

m é 0, 1 ou 2;

n é 0, 1 ou 2;

5 X é selecionado a partir de CR¹³R^{13'}, O e S;

R⁶, R^{6'}, R⁷, R^{7'}, R⁸, R^{8'}, R¹³ e R^{13'} independentemente

uns dos outros são selecionados a partir do

grupo que consiste de hidrogênio, alquila infe-

rrior, hidroxila, halogênio e dialquilamino, ou

10 R⁷ e R¹³ em conjunto formam uma ligação dupla;

p é 0, 1 ou 2;

R⁹ é selecionado a partir de alquila inferior, ci-

cloalquila, cicloalquilalquila inferior e feni-

lalquila inferior;

15 q é 0, 1 ou 2;

R¹⁰ é alquila inferior;

R¹¹ é alquila inferior;

R¹² é alquila inferior;

e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

2 - Compostos da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizados** pelo fato de que:

R¹ é selecionado a partir do grupo que consiste de alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior,

5

cicloalquila, cicloalquilalquila inferior, hidroxialquila inferior, alcoxialquila inferior, alquilsulfanilalquila inferior, dialquilaminoalquila inferior, dialquilcarbamoilal-

10

quila inferior, fenil não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogenalcóxila inferior ou hidroxialquila inferior,

15

fenilalquila inferior em que o anel de fenil pode ser não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, alcóxila inferior ou hidroxialquila inferior,

20

heteroarilalquila inferior em que o anel de heteroaril pode ser não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, alcóxila inferior ou hidroxialquila inferior, e

25

heterociclilalquila inferior em que o anel de heterociclil pode ser não-substituído ou substituído com um ou dois grupos de alquila inferior, e

R² é hidrogênio ou alquila inferior.

3 - Compostos da fórmula I, de acordo com as reivindicações 1 ou 2, **caracterizados** pelo fato de que R^1 é fenilalquila inferior, em que o anel de fenil pode ser não-substituído ou substituído com um ou dois
5 grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, alcoila inferior ou hidroxialquila inferior, e R^2 é hidrogênio ou alquila inferior.

4 - Compostos da fórmula I, de acordo com
10 as reivindicações 1 ou 2, **caracterizados** pelo fato de que R^1 e R^2 são alquila inferior.

5 - Compostos da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizados** pelo fato de que R^1 e R^2 em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles
15 estão vinculados formam um anel heterocíclico saturado ou parcialmente não-saturado de 4-, 5-, 6- ou 7-elementos que contém opcionalmente outro heteroátomo selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, um grupo de sulfinil ou um grupo de sulfonil, sendo
20 o dito anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado não-substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, halogenalquila, hidroila, hidroxialquila inferior, alcoila inferior, oxo,
25 fenil, benzil, piridil e carbamoil, ou sendo condensado com um anel de fenil, sendo o dito anel de fenil não-substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir de alquila in-

ferior, alcoxila inferior e halogênio.

6 - Compostos da fórmula I, de acordo com as reivindicações 1 ou 5, **caracterizados** pelo fato de que R^1 e R^2 em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão vinculados formam um anel heterocíclico selecionado a partir do grupo que consiste de morfolina, piperidina, 2,5-diidropirrol, pirrolidina, azepan, piperazina, azetidina, tiomorfolina e 3,6-diidro-2H-piridina, sendo o dito anel heterocíclico não-substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, halogenálquila, hidroxila, alcoxila inferior, oxo, fenil, benzil, piridil e carbamoil, ou sendo condensado com um anel de fenil, sendo o dito anel de fenil não-substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, alcoxila inferior e halogênio.

7 - Compostos da fórmula I, , de acordo com as reivindicações 1, 5 ou 6, **caracterizados** pelo fato de que R^1 e R^2 em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão vinculados formam um anel heterocíclico selecionado a partir do grupo que consiste de morfolino, piperidina, 4,4-difluoropiperidina e pirrolidina.

8 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizados** pelo fato de que R^3 é selecionado a partir do grupo que

consiste de

hidrogênio, alquila inferior, hidroxialquila inferior, alcoxialquila inferior, halogenalquila inferior, cicloalquilalquila inferior, cianoalquila inferior, alquilsulfonil inferior, e
fenil não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquil inferior, halogênio, alcoxila inferior, halogenalcoxila inferior e hidroxialquila inferior.

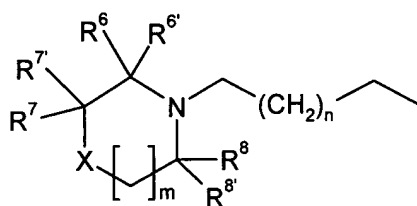
9 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizados** pelo fato de que R^3 é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila inferior, halogenalquila inferior, cicloalquilalquila inferior e cianoalquila inferior.

10 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizados** pelo fato de que R^3 é hidrogênio.

11 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizados** pelo fato de que R^4 é hidrogênio.

12 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizados** pelo fato de que R^4 é selecionado a partir de cloro e bromo.

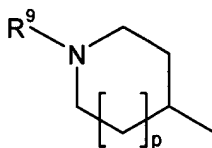
13 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizados** pelo fato de que R^5 significa

**Het1**

em que m é 0, 1 ou 2; n é 0, 1 ou 2; X é selecionado a partir de $CR^{13}R^{13'}$, O e S; e R^6 , $R^{6'}$, R^7 , $R^{7'}$, R^8 , $R^{8'}$, R^{13} e $R^{13'}$ independentemente uns dos outros são selecionados a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila inferior, hidroxila, halogênio e dialquilamino, ou R^7 e R^{13} em conjunto formam uma ligação dupla.

14 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, **caracterizados** pelo fato de que m é 0 ou 1, n é 1, X é $CR^{13}R^{13'}$ e R^6 , $R^{6'}$, R^7 , $R^{7'}$, R^8 , $R^{8'}$, R^{13} e $R^{13'}$ são hidrogênio ou alquila inferior.

15 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizados** pelo fato de que em que R^5 significa:

**Het2**

em que p é 0, 1 ou 2, e R^9 é selecionado a partir de alquila inferior, cicloalquila, cicloalquilalquila inferior e fenilalquila inferior.

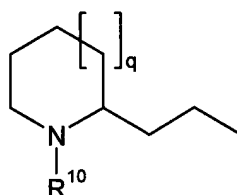
16 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12 ou 15 **caracteri-**

zados pelo fato de que R^9 é alquila inferior.

17 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12 ou 15, **caracterizados** pelo fato de que R^9 é cicloalquila.

5 18 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12 ou 15 a 17, **caracterizados** pelo fato de que p é 1.

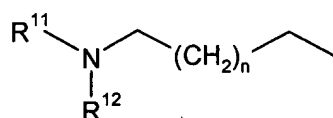
19 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizados**
10 pelo fato de que R^5 significa



Het3 ,

em que q é 0, 1 ou 2; e R^{10} é alquila inferior.

20 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizados**
15 pelo fato de que R^5 significa



Het4 , e

em que n é 0, 1 ou 2, R^{11} é alquila inferior e R^{12} é alquila inferior.

21 - Compostos da fórmula I, de acordo com
20 a reivindicação 1, **caracterizados** por serem selecionados a partir do grupo que consiste de:
morfolin-4-il-[5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-

pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metanona,
 piperidin-1-il-[5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-
 pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metanona,
 [5-(3-piperidin-1-il-propoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]-
 5 piridin-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,
 4-fluoro-benzilamida de ácido 5-(3-piperidin-1-il-
 propoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-2-carboxílico,
 morfolin-4-il-[5-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-1H-
 pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metanona,
 10 piperidin-1-il-[5-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-1H-
 pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metanona,
 pirrolidin-1-il-[5-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-1H-
 pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metanona,
 4-fluoro-benzilamida de ácido 5-(3-pirrolidin-1-il-
 15 propoxi)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-2-carboxílico,
 (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-{5-[3-((2R,5R)-2,5-
 dimetil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-pirrolo[2,3-
 b]piridin-2-il}-metanona,
 (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-{5-[3-((R)-2-metil-
 20 pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-
 il}-metanona,
 (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-{5-[3-((S)-2-metil-
 pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-
 il}-metanona,
 25 [5-(1-ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]-
 piridin-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
 (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-
 piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-

metanona,

4-fluoro-benzilamida de ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-2-carboxílico,

5 [5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-2-il]-piperidin-1-il-metanona,

[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,

(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-metanossulfonil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metanona,

(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-{1-metanossulfonil-5-[3-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}-metanona,

(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-{1-metanossulfonil-5-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-pirrolo-[2,3-b]piridin-2-il}-metanona,

20 (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2-metoxi-etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metanona,

(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1-isopropil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metanona,

25 [1-ciclopropilmetil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-metanona,

- [2-(4,4-difluoro-piperidina-1-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]-acetonitrilo,
- (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metanona,
- (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1-(2-idroxi-etil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metanona,
- (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-{1-isopropil-5-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}-metanona,
- {1-ciclopropilmetil-5-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-metanona,
- {2-(4,4-difluoro-piperidina-1-carbonil)-5-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il}-acetonitrilo,
- (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[5-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metanona,
- {1-(4-cloro-fenil)-5-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-metanona,
- [6-cloro-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-metanona,
- [6-cloro-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-

trifluoro-etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-metanona,
 [6-cloro-1-ciclopropilmetil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-(4,4-difluoro-
 5 piperidin-1-il)-metanona,
 e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

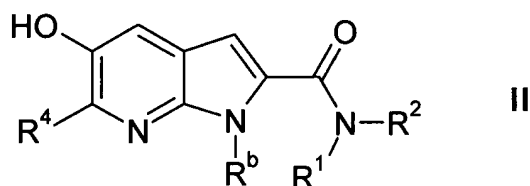
22 - Compostos da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizados** por serem selecionados a partir do grupo que consiste de:

- 10 (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-{5-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}-metanona,
 (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-
 15 metanona,
 (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[1-isopropil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metanona,
 [1-ciclopropilmetil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-
 20 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-metanona,
 [2-(4,4-difluoro-piperidina-1-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il]-
 acetonitrilo,
 25 [6-cloro-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-metanona,
 [6-cloro-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-

trifluoro-etil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-2-il]-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-metanona,
 [6-cloro-1-ciclopropilmetil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-2-il]-(4,4-difluoro-
 5 piperidin-1-il)-metanona,
 e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

23 - Processo para a manufatura de compostos conforme qualquer uma das reivindicações 1 a 22, **caracterizado** pelo fato de o processo compreender:

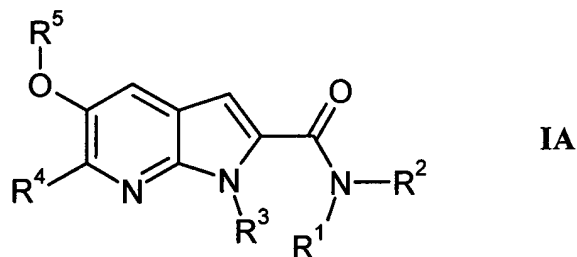
10 a) fazer reagir um composto da fórmula II:



em que R^1 , R^2 e R^4 são tais como definidos anteriormente neste contexto e R^b é hidrogênio ou tert-butoxicarbonil, com um álcool da fórmula III

15 $HO-R^5$ III

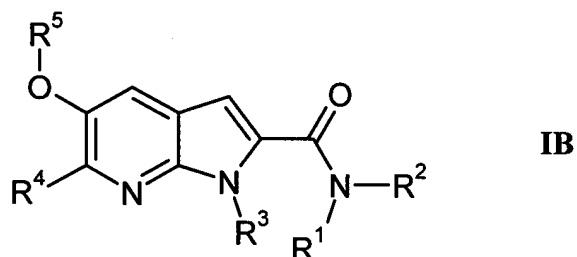
em que R^5 é tal como definido na reivindicação 1, na presença de uma trialquilfosfina ou trifenilfosfina e de um composto azo para obter-se um composto da fórmula IA



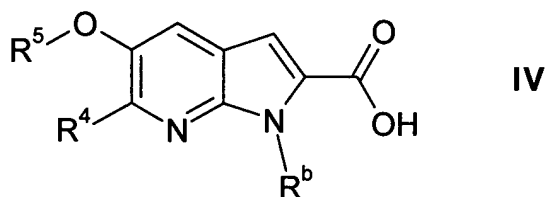
20

em que R^3 é hidrogênio, e opcionalmente transferir

para um composto da fórmula IB



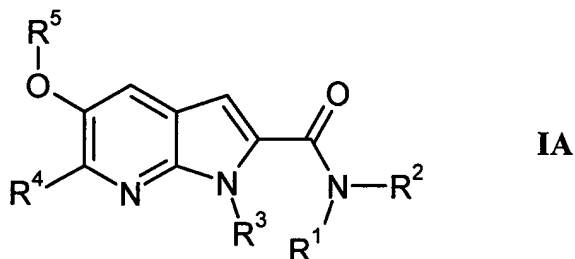
- em que R³ é um grupo tal como definido na reivindicação 1 que não seja hidrogênio,
 5 e se desejado,
 converter o composto obtido em um sal de adição ácida farmaceuticamente aceitável, ou alternativamente,
 b) acoplamento de um composto da fórmula IV



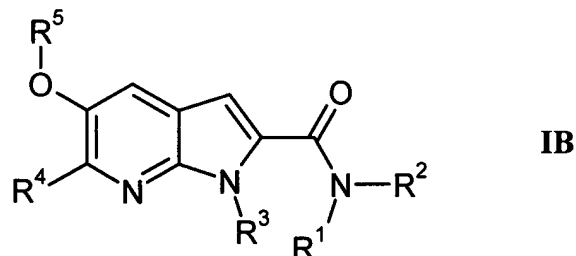
- 10 em que R⁴ e R⁵ são tais como definidos na reivindicação 1 e R^b é hidrogênio ou tert-butoxicarbonil, com uma amina da fórmula V



- em que R¹ e R² são tais como definidos anteriormente neste contexto, sob condições básicas para obter-se
 15 um composto da fórmula IA



em que R^3 é hidrogênio, e opcionalmente transferir para um composto da fórmula IB



em que R^3 é um grupo tal como definido anteriormente neste contexto que não seja hidrogênio, e se desejado, converter o composto obtido para um sal de adição ácida farmaceuticamente aceitável.

24 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22, **caracterizados** por serem manufaturados por meio do processo da reivindicação 23.

25 - Composições farmacêuticas, **caracterizadas** por compreenderem um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22, bem como um carreador e/ou adjuvante farmaceuticamente aceitáveis.

26 - Composições farmacêuticas, de acordo com a reivindicação 25, **caracterizadas** por serem para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de H3.

27 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22, **caracterizados** por serem para o uso como substâncias terapeuticamente ativas.

28 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22, **caracterizados** por serem pa-

ra o uso como substâncias terapeuticamente ativas para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de H3.

29 - Método para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de H3, **caracterizado** por compreender a etapa de administrar uma quantidade terapeuticamente ativa de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22 a um ser humano ou animal com necessidade do mesmo.

30 - Uso de compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22, **caracterizado** por ser para a preparação de medicamentos para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de H3.

31 - Uso, de acordo com a reivindicação 30, **caracterizado** por ser para o tratamento e/ou prevenção de obesidade.

32 - Método para o tratamento e/ou prevenção de obesidade em um ser humano ou animal, **caracterizado** pelo fato de o método compreender administrar uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da fórmula I conforme qualquer uma das reivindicações 1 a 22, em combinação ou associação com uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto selecionado a partir do grupo que consiste de um inibidor de lípases, um agente anorético, um inibidor de seletivo de reapreensão de serotonina, e um agente que estimula o metabo-

lismo da gordura do corpo.

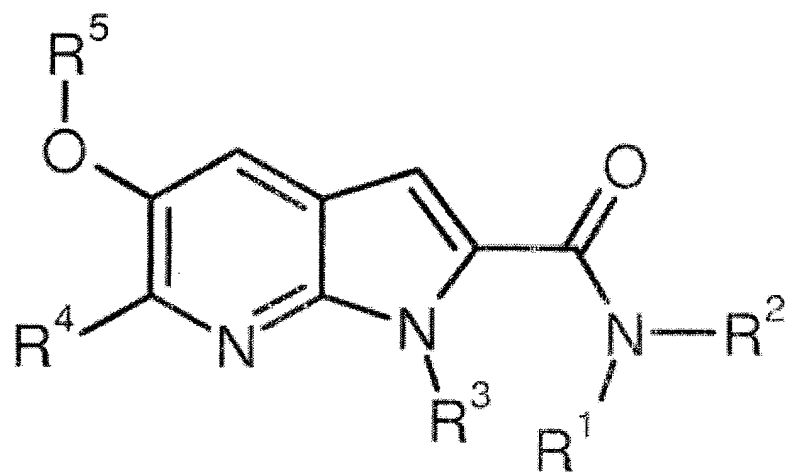
33 - Método para o tratamento ou prevenção de diabetes do tipo II em um ser humano ou animal, **caracterizado** por compreender a administração de uma
5 quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22 em combinação ou associação com uma quantidade terapeuticamente efetiva de um agente anti-diabético.

34 - Uso de um composto da fórmula I conforme qualquer uma das reivindicações 1 a 22, **caracterizado** por ser para a manufatura de um medicamento para
10 o tratamento ou prevenção de obesidade em um paciente que também está recebendo tratamento com um inibidor de lípases.

35 - Uso de um composto da fórmula I conforme qualquer uma das reivindicações 1 a 22, **caracterizado** por ser para a manufatura de um medicamento para
15 o tratamento ou prevenção de diabetes do tipo II em um paciente que também está recebendo tratamento com um agente anti-diabético,
20

36 - Uso de um composto da fórmula I conforme qualquer uma das reivindicações 1 a 22, **caracterizado** por ser para a manufatura de um medicamento para
o tratamento ou prevenção de dislipidemia em um paciente
25 te que também está recebendo tratamento com um agente de abaixamento de lipídios.

PT 06 18692-0

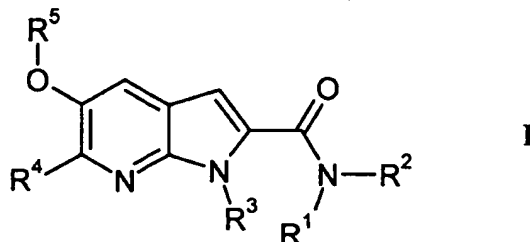


(I)

RESUMO

COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, COMPOSIÇÕES
FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM, MÉTODOS PARA O TRATAMENTO
E/OU PREVENÇÃO DE ENFERMIDADES QUE ESTÃO ASSOCIADAS COM
5 A MODULAÇÃO DE RECEPTORES DE H3, USO DOS COMPOSTOS,
TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE OBESIDADE E DE DIABETES DO
TIPO II EM UM SER HUMANO OU ANIMAL

Refere-se a presente invenção a compostos da fórmula I



10

em que R¹ a R⁵ são tais como definidos na descrição e nas reivindicações, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Os compostos são de utilidade para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas

15

com a modulação de receptores de H3.