



República Federativa do Brasil

Ministério da Indústria, Comércio Exterior

e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0113162-1 B1

(22) Data do Depósito: 06/08/2001

(45) Data de Concessão: 28/06/2016



* B R P I O 1 1 3 1 6 2 B 1 *

(54) Título: COMPOSTOS ARILOXIALQUILAMINAS NAO-IMIDAZÓLICOS E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS REFERIDOS COMPOSTOS

(51) Int.Cl.: C07D 295/205; C07D 295/088; C07D 295/092; C07D 295/096; C07D 207/335; C07D 211/22; C07D 211/58; C07D 213/74; C07D 215/06; C07D 239/24; C07D 401/12; C07D 235/26; C07D 235/06; C07D 213/36; C07D 209/08; A61K 31/495; A61K 31/4453; A61K 31/496; A61K 31/505; A61K 31/40; A61K 31/4402; A61K 31/4427; A61K 31/4465; A61K 31/537; A61K 31/4184; A61K 31/403; A61K 31/47; A61P 25/00; A61P 9/00

(30) Prioridade Unionista: 06/08/2001 US 09/922,631, 08/08/2000 US 60/223,768

(73) Titular(es): JOHNSON & JOHNSON

(72) Inventor(es): RICHARD APODACA, NICHOLAS I. CARRUTHERS, CURT A. DVORAK, DALE A. RUDOLPH, CHANDRAVADAN R. SHAH, WEI XIAO

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSTOS ARILOXIALQUILAMINAS NÃO-IMIDAZÓLICOS E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS REFERIDOS COMPOSTOS"**.

Campo da Invenção

- 5 A presente invenção refere-se a ariloxialquilaminas, sua síntese e seu uso, por exemplo, para o tratamento de distúrbios e condições mediadas pelo receptor de histamina.

Antecedentes da Invenção

- 10 A histamina [2-(imidazol-4-il)etilamina] é uma substância transmissora. A histamina exerce um efeito fisiológico através de receptores acoplados à G-proteína múltiplos distintos. Ela desempenha um papel em reações de hipersensibilidade imediata e é liberada das células mamárias seguindo interação de anticorpo de antígeno IgE. As ações de histamina liberada sobre a vasculatura e sistema muscular liso são responsáveis pelos
- 15 sintomas da resposta alérgica. Essas ações acontecem no receptor H_1 (Ash, A.S.F. e Schild, H.O., "Br. J. Pharmacol.", 1966, 27, 427) e são bloqueadas pelas anti-histaminas clássicas (por exemplo, difenidramina). A histamina é também um regulador importante de secreção de ácido gástrico através da sua ação sobre as células parietais. Esses efeitos da histamina são mediados pelo receptor H_2 (Black, J.W., Duncan, W.A.M., Durant, C.J., Ganellin, C.R. e Parsons, E.M., "Nature", 1972, 236, 385) e são bloqueados pelos antagonistas do receptor H_2 (por exemplo, cimetidina). O terceiro receptor de histamina — H_3 — foi primeiro descrito como um auto-receptor pré-sináptico no sistema nervoso central (SNC) (Arrang, J.M., Garbarg, M., e Schwartz, J.C. Nature, 1983, 302, 832) controlando a síntese e liberação de histamina.
- 25 Evidência recente surgiu mostrando que os receptores de H_3 estão também localizados pré-sinápticamente como hetero-receptores sobre os neurônios serotoninérgico, noradrenérgico, dopaminérgico, colinérgico e GABAérgico (contendo ácido gama-aminobutírico). Esses receptores de H_3 foram também recentemente identificados nos tecidos periféricos tal como músculo liso vascular. Conseqüentemente, há muitas aplicações terapêuticas potenciais para agonistas de H_3 de histamina, antagonistas e agonistas inversos. (Vide: "The Histamine H_3 Receptor-A Target for New Drugs", Leurs, R., e Timmer-
- 30

man, H., (Editors), Elsevier, 1998; Morisset e outros, *Nature*, 2000, 408, 860-864). Um quarto receptor de histamina —H₃— foi recentemente descrito por Oda e outros (*J. Biol. Chem.*, 2000, 275, 36781-36786).

O uso potencial de agonistas de H₃ de histamina em distúrbios
 5 de dormir/acordar e despertar/vigilância é sugerido com base em estudos de animais (Lin e outros, *Br. Res.*, 1990, 523, 325; Monti e outros, *Eur. J. Pharmacol.*, 1991, 205, 283). O seu uso no tratamento de enxaqueca foi também sugerido (McLeod e outros, *Abstr. Society Neuroscience*, 1996, 22, 2010) com base na sua habilidade em inibir inflamação neurogênica. Outras apli-
 10 cações poderiam ser um papel de proteção na isquemia miocárdica e hipertensão onde o bloqueio de liberação de norepinefrina é benéfico (Imamura e outros, *J. Pharmacol. Expt. Ther.*, 1994, 271, 1259). Foi sugerido que os agonistas de H₃ de histamina podem ser benéficos na asma devido à sua habilidade em reduzir neurotransmissão não-adrenérgica não-colinérgica
 15 (NANC) nas vias aéreas para reduzir o vazamento microvascular (Ichinose e outros, *Eur. J. Pharmacol.*, 1989, 174, 49).

Várias indicações para antagonistas de H₃ de histamina e ago-
 nistas inversos foram similarmente propostas com base em experimentos de
 farmacologia animal com antagonistas de H₃ de histamina conhecidos (por
 20 exemplo, tioperamida). Esses incluem demência, doença de Alzheimer (Panula e outros, *Abstr. Society Neuroscience*, 1995, 21, 1977), epilepsia (Yokoyama e outros, *Eur. J. Pharmacol.*, 1993, 234, 129), narcolepsia, distúrbios alimentares (Machidori e outros, *Brain Research*, 1992, 590, 180), doença do movimento, vertigem, distúrbios de déficit de atenção hiperativi-
 25 dade (ADHD), aprendizagem e memória (Barnes e outros, *Abstr. Society Neuroscience*, 1993, 19, 1813), esquizofrenia (Schlicker e outros, "Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.", 1996, 353, 290-294); (vide também Stark e outros, *Drugs Future*, 1996, 21, 507 e Leurs e outros, *Progress in Drug Research*, 1995, 45, 107 e referências citadas nele). Os antagonistas de H₃
 30 de histamina, sozinhos ou em combinação com antagonista H₁ de histamina, são descritos como sendo úteis para o tratamento de resposta alérgica das vias aéreas superiores (Patentes U.S. N^{os}. 5.217.986; 5.352.707 e

5.869.479). Recentemente, um antagonista de H₃ de histamina (GT-2331) foi identificado e está sendo desenvolvido por Gliatech Inc. (Gliatech Inc. Press Release, 5 de novembro de 1998; Bioworld Today, 2 de março, 1999) para o tratamento de distúrbios do SNC.

5 Conforme notado, a técnica anterior relacionada a ligantes de H₃ de histamina foi compreensivamente revista ("The Histamine H₃ Receptor-A Target for New Drugs", Leurs, R., e Timmerman, H., (Editors), Elsevier, 1998). Dentro desta referência, a química medicinal de agonistas e antagonistas de H₃ de histamina foi revista (vide Krause e outros e Phillips e outros, 10 respectivamente). A importância de uma porção imidazol contendo apenas uma substituição simples na posição 4 foi notada junto com os efeitos prejudiciais de substituição adicional sobre a atividade. Particularmente, metilação do anel imidazol em qualquer uma das posições não-substituídas restantes foi descrita diminuir fortemente a atividade. Publicações adicionais apóiam a 15 hipótese de que uma função imidazol é essencial para ligantes de receptor de H₃ de histamina de alta afinidade (vide Ali e outros, J. Med. Chem., 1999, 42, 903 e Stark e outros, Drugs Future, 1996, 21, 507 e referências citadas nele). No entanto, muitos compostos contendo imidazol são substratos para metil transferase de histamina, a principal enzima de metabolização de his- 20 tamina em seres humanos, que leva a meias-vidas mais curtas e menor biodisponibilidade (vide, Rouleau e outros, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1997, 281, 1085). Em adição, as drogas contendo imidazol, através da sua interação com o sistema de monooxigenase P450 de citocroma, podem resultar em biotransformações desfavoráveis devido à introdução de enzima ou inibição 25 de enzima. (Kapetanovic e outros, Drug Metab. Dispos., 1984, 12, 560; Sheets e outros, Drug Metab. Dispos., 1984, 12, 603; Back e outros, Br. J. Pharmacol., 1985, 85, 121; Lavrijsen e outros, Biochem. Pharmacol., 1986, 35, 1867; Drug Saf., 1998, 18, 83). A pobre penetração na barreira sangue-cérebro dos ligantes de receptor de H₃ de histamina pode também estar as- 30 sociada a fragmento de imidazol (Ganellin e outros, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.), 1998, 331, 395).

Mais recentemente, várias publicações descreveram ligantes de

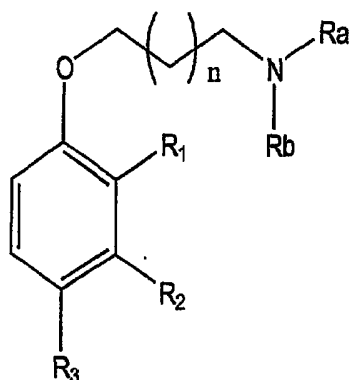
histamina H_3 que não contêm uma porção imidazol. Por exemplo, Ganellin e outros, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.), 1998, 331, 395; Walczynski e outros, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.), 1999, 332, 389; Walczynski e outros, Farmaco, 1999; 684; Linney e outros, J. Med. Chem., 2000, 2362; Tozer e Kallindjian, Exp. Opin. Ther. Patents, 2000, 10, 1045-1055; Patente U.S. 5.352.707; Pedido de Patente PCT WO 99/42458, 26 de agosto de 1999; e Pedido de Patente Europeu 0978512, 9 de fevereiro de 2000.

Os compostos da presente invenção não contêm a porção imidazol, e seus riscos inerentes, e mantêm a potência no receptor de H_3 humano. Desse modo, na presente invenção, a ligação do receptor foi determinada usando o receptor de H_3 de histamina humano (vide Lovenberg e outros, Mol. Pharmacol., 1999, 1107). Avaliação usando o receptor humano é particularmente importante para a identificação de novas terapias para o tratamento de doença humana. Ensaios de ligação convencionais, por exemplo, são determinados usando sinaptossomas de rato (Garbarg e outros, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1992, 263, 304), membranas corticais de rato (West e outros, Mol. Pharmacol., 1990, 610) e cérebro de porquinho-da-índia (Korte e outros, Biochem. Biophys. Res. Commun., 1990, 978). Apenas estudos limitados foram realizados anteriormente usando tecido humano, mas esses fazem referência direta a diferenças significantes na farmacologia de receptores de roedor e primata (West e outros, Eur. J. Pharmacol., 1999, 233).

É agora descrita uma série de ariloxialquilaminas com a habilidade em modular a atividade do receptor de histamina, especificamente o receptor de H_3 , sem os problemas inerentes associados com a presença de uma porção imidazol.

Sumário da Invenção

A presente invenção refere-se a um composto da fórmula (I):



onde R_a e R_b são independentemente C_{1-8} alquila, C_{3-8} alquenila, C_{3-8} cicloalquila,

(C_{3-8} cicloalquil) C_{1-6} alquila, ou tomados juntos com o nitrogênio ao qual eles estão ligados formam um heterociclo de 4-7 membros opcionalmente incluindo até 3 heteroátomos adicionais.

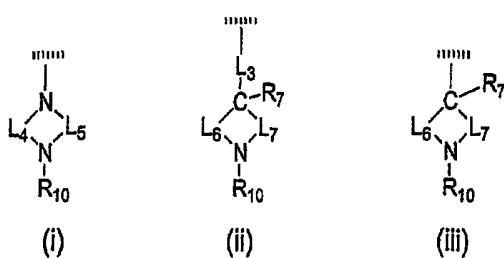
n é 0-4;

um de R_1 , R_2 e R_3 é G, e os dois restantes são hidrogênio ou halo;

G é um grupo contendo nitrogênio selecionado de um dos que

seguem:

$-OL_1Q$, $-L_2Q$, $-N(L_1Q)R_5$, $-L_3C(L_1Q)R_6R_7$, $-C(L_1Q)R_6R_7$,



onde:

L_1 é C_{2-6} alquileno, C_{3-8} cicloalquileno, C_{4-6} alquenileno, C_{4-6} alquinileno, C_{2-5} alcanoíla, (fenil) C_{1-6} alquileno, (naftil) C_{1-6} alquileno, (C_{2-5} heteroaril) C_{1-6} alquileno, (fenóxi) C_{1-6} alquileno ou (C_{2-5} heteroarilóxi) C_{1-6} alquileno;

L_2 é C_{1-6} alquileno, C_{3-8} cicloalquileno, C_{3-6} alquenileno, C_{3-8} alqui-

nileno, C₂₋₅ alcanoíla, (fenil) C₁₋₆ alquilenos, (naftil) C₁₋₆ alquilenos, (C₁₋₅ heteroaril) C₁₋₆ alquilenos, (fenóxi) C₁₋₆ alquilenos, (C₁₋₅ heteroarilóxi) C₁₋₆ alquilenos ou (C₁₋₅ heteroariltio) C₁₋₆ alquilenos;

5 L₃ é C₁₋₆ alquilenos, C₂₋₆ alquenilenos, C₂₋₆ alquinilenos, C₂₋₅ alcanoíla, (fenil) C₁₋₆ alquilenos, fenila, naftila, (naftil) C₁₋₆ alquilenos, C₁₋₅ heteroaril) C₁₋₆ alquilenos, (fenóxi) C₁₋₆ alquilenos, (C₁₋₅ heteroarilóxi) C₁₋₆ alquilenos ou C₂₋₅ heteroarila;

L₄ é C₁₋₅ alquilenos;

L₅ é C₁₋₅ alquilenos;

10 L₆ é C₁₋₅ alquilenos;

L₇ é C₁₋₅ alquilenos ou ausente;

Q é -NR₈R₉ ou um sistema de anel heterociclila C₂₋₁₅ não-aromático contendo pelo menos um átomo de nitrogênio e opcionalmente entre 1 e 3 heteroátomos adicionais selecionados de O, S e N em cada anel;

15 cada um de R₅ e R₆ é independentemente selecionado de hidrogênio, C₁₋₈ alquila, C₂₋₈ alquenila, C₃₋₇ cicloalquila, (C₃₋₇ cicloalquil) C₁₋₆ alquilenos, C₂₋₁₅ heterociclila e (C₂₋₇ heterocicliil) C₁₋₆ alquilenos;

R₇ é H, hidroxila, halo, C₂₋₆ alcóxi ou ausente onde a ligação carbono L₆ e L₇ (ou ligado a R₆) participar em uma ligação dupla;

20 cada um de R₈ e R₉ é independentemente selecionado de hidrogênio, C₁₋₈ alquila, C₃₋₈ alquenila, C₃₋₇ cicloalquila, (C³⁻⁷ cicloalquil) C₁₋₆ alquilenos, C₂₋₁₅ heterociclila, fenila, (C₂₋₁₅ heterocicliil) C₁₋₆ alquilenos e (fenil) C₁₋₆ alquilenos;

25 R₁₀ é H, C₁₋₈ alquila, C₃₋₈ alquenila, C₃₋₇ cicloalquila, (C₃₋₇ cicloalquil) C₁₋₆ alquilenos, (C₂₋₁₅ heterocicliil) C₁₋₆ alquilenos ou (fenil) C₁₋₆ alquilenos;

onde cada um dos grupos alquila, alquilenos, alquenila, alquenilenos, alquinila, alquinilenos, heterociclila, cicloalquila e arila acima podem cada um ser independentemente e opcionalmente substituído com entre 1 e 3 substituintes selecionados de halo, amino, nitro, hidroxila e C₁₋₃ alquila;

30 onde os substituintes de Q podem ser ainda selecionados de carboxamida, C₂₋₆ alquila, C₁₋₈ heterociclila, N(C₁₋₆ alquil)(C₁₋₈ heterociclila), NH(C₁₋₈ heterociclila), (C₁₋₈ heterocicliil) C₁₋₃ alquilenos, O(C₁₋₈ heterociclila), C₁₋

6 alcóxi, (fenil) C₃₋₆ cicloalquil-O-, fenila, (fenil) C₁₋₃ alquilenos, N(C₁₋₆ alquil)[(fenil) C₁₋₃ alquilenos] e (fenil) C₁₋₃ alquilenos-O-, onde cada um dos grupos heterociclila, fenila e alquila acima podem ser opcionalmente substituídos com de a partir de 1 a 3 substituintes independentemente selecionados

5 de halogênio, nitro, ciano e C₁₋₃ alquila;

ou um seu sal, éster, ou amida farmaceuticamente aceitável.

A invenção também caracteriza uma composição farmacêutica compreendendo um composto da invenção e um veículo farmaceuticamente aceitável; e métodos de preparação ou formulação de tais composições.

10 Uma composição da invenção pode ainda incluir mais de um composto da invenção, ou uma terapia de combinação (formulação de combinação ou combinação de agentes ativos diferentemente formulados).

A invenção também provê métodos de tratamento de certas condições e doenças, cada um deles inclui administração de uma quantidade

15 de terapeuticamente eficaz (ou juntamente eficaz) de um composto ou composição da invenção a um indivíduo com necessidade de tal tratamento. Os compostos descritos são úteis em métodos para tratamento ou prevenção de distúrbios neurológicos incluindo distúrbios de dormir/acordar e despertar/vigilância (por exemplo, insônia ou "jet lag"), distúrbios de déficit de atenção

20 hiperatividade (ADHD), distúrbios de aprendizagem e memória, disfunção cognitiva, enxaqueca, inflamação neurogênica, demência, dano cognitivo suave (pré-demência), doença de Alzheimer, epilepsia, narcolepsia, distúrbios alimentares, obesidade, doença do movimento, vertigem, esquizofrenia, abuso de substância, distúrbios bipolares, distúrbios maníacos e depressão,

25 bem como outros distúrbios mediados pelo receptor de H₃ de histamina tal como resposta alérgica das vias aéreas superiores, asma, coceira, congestão nasal e rinite alérgica em um indivíduo com necessidade deles. Por exemplo, a invenção apresenta métodos para a prevenção, inibição da progressão de, ou tratamento de resposta alérgica da via aérea superior,

30 asma, coceira, congestão nasal e rinite alérgica.

Em ainda uma outra modalidade, os compostos descritos podem ser usados em um método de terapia de combinação incluindo administra-

ção de uma dose juntamente eficaz de um antagonista de H₃ e administração de uma dose juntamente eficaz de um antagonista H₁ de histamina, tal como loratidina (CLARITIN®), desloratidina (CLARINEX®), fexofenadina (ALLEGRA®) e cetirizina (Zyrtec®), para o tratamento de rinite alérgica,

5 congestão nasal e congestão alérgica.

Em ainda uma outra modalidade, os compostos descritos podem ser usados em um método de terapia de combinação, incluindo administração de uma dose juntamente eficaz de um antagonista de H₃ e administração de uma dose juntamente eficaz de um bloqueador de reabsorção de neurotransmissor, tal como um inibidor de reabsorção de serotonina seletivo (SSRI) ou um inibidor de serotonina, dopamina ou norepinefrina não-seletivo, incluindo fluoxetina (PROZAC®), sertralina (ZOLOFT®), paroxetina (PAXIL®) e amitriptilina, por exemplo, o tratamento de depressão, distúrbios do humor ou esquizofrenia.

15 Características e vantagens adicionais da invenção ficarão aparentes a partir da descrição detalhada e exemplos abaixo e das reivindicações apensas.

Descrição Detalhada da Invenção

A presente invenção provê ariloxialquilaminas não-imidazol úteis para o tratamento de distúrbios e condições moduladas por um receptor de histamina.

A. Termos

Certos termos são definidos abaixo e pelo seu uso durante o relatório.

25 Conforme aqui usado, "halogênio" significa cloro, bromo, flúor e iodo, ou seus radicais monovalentes.

Conforme aqui usado, o termo "alquila", seja usado sozinho ou como parte de um grupo substituinte, deve incluir carbonos de cadeia reta e ramificada. Por exemplo, radicais alquila incluem metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutyla, sec-butyla, t-butyla, pentila e similar. A menos que de
30 outro modo mencionado, "inferior" quando usado com alquila significa uma composição de cadeia de carbono de 1-4 átomos de carbono. "Alquilenos"

refere-se a um grupo hidrocarbila bivalente tal como metileno (CH_2), etileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) ou propileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$).

Conforme aqui usado, a menos que de outro modo mencionado, "alcóxi" significa um radical de éter de oxigênio dos grupos alquila de cadeia
5 reta ou ramificada acima descritos. Por exemplo, metóxi, etóxi, n-propóxi, sec-butóxi, t-butóxi, n-hexilóxi e similar.

Conforme aqui usado, a menos que de outro modo mencionado, "cicloalquila" significa uma estrutura em anel de três a oito membros, carbocíclico monocíclico saturado. Exemplos adequados incluem ciclopropila, ci-
10 clobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila e ciclooctila.

Conforme aqui usado, a menos que de outro modo mencionado, "cicloalquenila" deve significar uma estrutura de anel de três a oito membros, parcialmente insaturado, monocíclico, carbocíclico, onde a estrutura do anel contém pelo menos uma ligação dupla. Exemplos adequados incluem ciclo-
15 exenila, ciclopentenila, cicloeptenila, ciclooctenila, cicloex-1,3-dienila e similar.

Conforme aqui usado, a menos que de outro modo mencionado, "arila" deve referir-se a grupos aromáticos carbocíclicos tal como fenila, naftila e similar. Radicais divalentes incluem fenileno ($-\text{C}_6\text{H}_4-$) que é de preferência fen-1,4-diila, mas podem ser fen-1,3-diila.
20

Conforme aqui usado, a menos que de outro modo mencionado, "aralquila" significa um grupo alquila substituído com um grupo arila tal como fenila, naftila e similar. Exemplos de aralquilas incluem benzila, fenetila e fenilpropila.

25 Conforme aqui usado, a menos que de outro modo mencionado, os termos "heterociclo", "heterociclila" e "heterociclo" significam qualquer estrutura de anel de cinco, seis ou sete membros, monocíclico, nove ou dez membros bicíclico ou treze ou quatorze membros tricíclico contendo pelo menos uma porção de heteroátomo selecionada do grupo consistindo em N,
30 O, SO, SO_2 , $(\text{C}=\text{O})$, e S, e de preferência N, O ou S, opcionalmente contendo um a quatro heteroátomos adicionais em cada anel. Em algumas modalidades, a heterociclila contém entre 1 e 3 ou entre 1 e 2 heteroátomos adici-

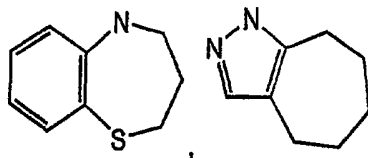
onais. A menos que de outro modo especificado, um heterociclo pode ser saturado, parcialmente insaturado, aromático ou parcialmente aromático. O grupo heterociclila pode estar ligado em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulte na criação de uma estrutura estável.

5 Grupos heterocíclicos monocíclicos exemplares podem incluir pirrolidinila, pirrolila, indolila, pirazolila, oxetanila, pirazolinila, imidazolila, imidazolinila, imidazolidinila, oxazolila, oxazolidinila, isoxazolinila, isoxazolila, tiazolila, tiadiazolila, tiazolidinila, isotiazolila, isotiazolidinila, furila, tetraidro-
 10 furila, tienila, oxadiazolila, piperidinila, piperazinila, 2-oxopiperazinila, 2-oxopiperidinila, 2-oxopirrolidinila, 2-oxazepinila, azepinila, hexaidroazepinila, 4-piperidinila, piridila, N-oxo-piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, tetraidropiranila, tetraidrotiopiranila, tetraidrotiopiranil sulfona, morfolinila, tiomorfolinila, sulfóxido de tiomorfolinila, tiomorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano e tetraidro-1,1-dioxotienila, dioxanila, isotiazolidinila, tietanila, tiiranila, triazinila, triazolila, tetrazolila, azetidinila e similar.

Por exemplo, onde Q é uma heterociclila contendo nitrogênio não-aromático, valores preferidos para Q incluem piperidila, piperazinila, pirrolinila, pirrolidinila, morfolinila e N-(C₁₋₆ alquil)piperazinila. Essas podem ser ligadas ao resto da molécula por um átomo de nitrogênio ou um de carbono;
 20 em geral, heterociclo N-ligados são preferidos. Q pode ser substituído com entre 1 e 3 substituintes selecionados de piridila, pirimidila, furila, tiofurila, imidazolila, (imidazolil)C₁₋₆ alquilenos, oxazolila, tiazolila, 2,3-diidro-indolila, benzimidazolila, 2-oxobenzimidazolila, (tetrazolil)C₁₋₆ alquilenos, tetrazolila, (triazolil)C₁₋₆ alquilenos, triazolila, (pirrolil)C₁₋₆ alquilenos e pirrolila. Exemplos
 25 de Q substituído, onde o substituinte compreende uma heterociclila, incluem: 4-(4-cloropiridin-2-il)amino-piperidin-1-ila; 4-(4-cloropirimidin-2-il)amino-piperidin-1-ila; 2-([1,2,4]triazol-1-il)metil-morfolin-1-ila; 3-(pirazin-2-il)piperidin-1-ila; 4-(pirazol-1-il)piperidin-1-ila; 4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-ila; 4-(furan-2-il)-metilpiperazin-1-ila; 4-(tiofen-2-il)metilpiperazin-1-ila; 4-(4-cloropiridin-2-il)-
 30 [1,4]diazepan-1-ila; e 5-(isoxazol-5-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptan-2-ila.

Grupos heterocíclicos bicíclicos exemplares incluem benzotiazol, benzoxazolila, benzoxazinila, benzotienila, quinuclidinila, quinolinila, quinoli-

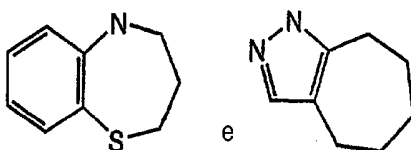
nil-N-óxido, tetraidroisoquinolinila, isoquinolinila, benzimidazolila, benzopir-
 nila, indolizinila, benzofurila, cromonila, cumarinila, cinolinila, quinoxalinila,
 indazolila, pirrolopridila, fuopiridinila (tal como furo[2,3-c]piridinila, furo[3,1-
 b]piridinila ou furo[2,3-b]piridinila), diidroisoindolila, diidroquinazolinila (tal
 5 como 3,4-diidro-4-oxo-quinazolinila), tetraidroquinolinila (tal como 1,2,3,4-
 tetraidroquinolinila), tetraidroisoquinolinila (tal como 1,2,3,4-
 tetraidroisoquinolinila), benzisotiazolila, benzisoxazolila, benzodiazinila, ben-
 zofurazanila, benzotipiranila, benzotriazolila, benzopirazolila, diidrobenzofu-
 rila, diidrobenzotienila, diidrobenzotipiranila, diidrobenzotipiranil sulfona,
 10 diidrobenzopiranila, indolinila, isoindolila, tetraidroindoazolila (tal como
 4,5,6,7-tetraidroindazolila), isocromanila, isoindolinila, naftiridinila, ftalazinila,
 piperonila, purinila, piridopiridila, quinazolinila, tetraidroquinolinila, tienofurila,
 tienopiridila, tienotienila,



, e similar.

15 Grupos heterocíclicos tricíclicos exemplares incluem acridinila,
 fenoxazinila, fenazinila, fenotiazinila, carbozolila, perminidinila, fenantrolinila,
 carbolinila, naftotienila, tiantrenila e similar.

Grupos heterocíclicos preferidos incluem morfolinila, piperidinila,
 piperazinila, pirrolidinila, pirimidinila, piridila, pirrolila, imidazolila, oxazolila,
 20 isoxazolila, acridinila, azepinila, hexaidroazepinila, azetidinila, indolila, isoin-
 dolila, tiazolila, tiadiazolila, quinolinila, isoquinolinila, 1,2,3,4-tetraidroquino-
 linila, 1,3,4-triidroisoquinolinila, 4,5,6,7-tetraidroindadolila, benzoxazinila, ben-
 zoxazolila, benzotiazolila, benzimidazolila, tetrazolila, oxadiazolila,

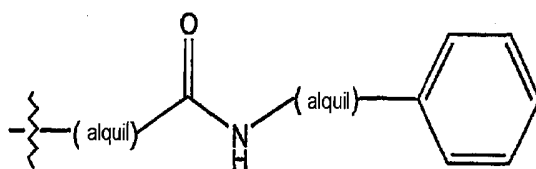


Conforme aqui usado, a menos que de outro modo mencionado, o termo "heterociclil-alquila" ou "heterociclil-alquilenos" significa qualquer grupo alquila substituído com um grupo heterociclila, onde o grupo heterociclil-alquila é ligado através da porção alquila à parte central da molécula. Exemplos adequados de grupos heterociclil-alquila incluem, mas não estão limitados a, piperidinilmetila, pirrolidinilmetila, piperidiniletila, piperazinilmetila, pirrolilbutila, piperidinilisobutila, piridilmetila, pirimidiletila e similar.

Quando um grupo particular é "substituído" (por exemplo, alquila, alquilenos, cicloalquila, arila, heterociclila, heteroarila), esse grupo pode ter um ou mais substituintes, de preferência de um a cinco substituintes, com mais preferência de um a três substituintes, com mais preferência de um a dois substituintes, independentemente selecionados da lista de substituintes.

É pretendido que a definição de qualquer substituinte ou variável em um local em particular em uma molécula seja independente da sua definição em qualquer outro lugar naquela molécula. É entendido que os substituintes e padrões de substituição nos compostos desta invenção podem ser selecionados por uma pessoa versada na técnica para prover compostos que são quimicamente estáveis e que podem ser prontamente sintetizados através de técnicas conhecidas na técnica bem como aqueles métodos aqui descritos.

Sob a nomenclatura padrão usada nesta descrição, a porção terminal da cadeia lateral designada é descrita primeiro, seguida pela funcionalidade adjacente em direção ao ponto de ligação. Desse modo, por exemplo, um substituinte "fenil(alquil)amido(alquila)" refere-se a um grupo da fórmula



O termo "indivíduo" conforme aqui usado refere-se a um animal, de preferência um mamífero, com mais preferência um ser humano, que foi

o objeto de tratamento, observação ou experimento.

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" conforme aqui usado significa aquela quantidade de composto ativo ou agente farmacêutico que elicit a resposta biológica ou medicinal em um sistema de tecido, animal ou ser humano que está sendo observado pelo pesquisador, veterinário, médico ou outro clínico, que inclui prevenção, inibição do início ou alívio dos sintomas da doença ou distúrbio que está sendo tratado.

Conforme aqui usado, o termo "composição" pretende compreender um produto compreendendo os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, bem como qualquer produto que resulte, diretamente ou indiretamente, de combinações dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas.

As abreviações usadas no pedido, particularmente nos Esquemas e Exemplos, são como segue:

DBAD	=	azodicarboxilato de di- <i>terc</i> -butila
DCE	=	1,2-dicloroetano
DCM	=	Diclorometano
DEAD	=	Azodicarboxilato de dietila
DMA	=	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMAP	=	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
DME	=	1,2-dimetoxietano
DMF	=	Dimetilformamida
DMSO	=	Sulfóxido de dimetila
TA	=	Temperatura ambiente
TEA	=	Trietilamina
TFA	=	Ácido trifluoracético
THF	=	Tetraidrofurano

A seção que segue descreve os compostos providos pela invenção em mais detalhe.

B. Compostos

A invenção apresenta compostos da fórmula (I) conforme descrito, por exemplo, na seção Sumário acima e nas reivindicações. Os com-

postos preferidos incluem aqueles onde:

- (a) NR_aR_b tomados juntos formam piperidila, metilpiperidila, dimetilamino, pirrolidinila, dietilamino, metiletilamino, etilpropilamino ou dipropilamino;
- 5 (b) NR_aR_b tomados juntos formam piperidila, pirrolidinila ou dietilamino;
- (c) NR_aR_b tomados juntos formam piperidila ou pirrolidinila;
- (d) um de R_2 e R_3 é G;
- (e) R_2 é G;
- 10 (f) R_3 é G;
- (g) n está entre 1 e 4, inclusive;
- (h) n é 1;
- (i) L_1 é C_{2-3} alquilenos;
- (j) L_2 é C_{1-6} alquilenos (C_{1-5} heteroaril) C_{1-6} alquilenos ou fenil C_{1-6}
- 15 alquilenos;
- (k) L_2 é metileno;
- (l) L_3 é etileno, vinileno, etinileno e fenileno;
- (m) Q é uma C_{2-5} heterociclila contendo nitrogênio não-aromática;
- 20 (n) Q é selecionado de piperidila, N-(C_{1-6} alquil)piperazinila, piperazinila, pirrolinila, pirrolidinila e morfolinila;
- (o) Q é N-morfolinila ou N-piperidinila, opcionalmente substituída com entre 1 e 3 substituintes selecionados de hidroxila, carboxamida, C_{1-6} alquila, C_{1-8} heterociclila, N(C_{1-6} alquil)(C_{1-8} heterociclila), NH(C_{1-8} heterociclila), (C_{1-8} heterociclil) C_{1-3} alquilenos, C_{1-8} heterociclil-O-, C_{1-6} alcóxi, (C_{3-6} cicloalquil)-O-, fenila, (fenil) C_{1-3} alquilenos, N(C_{1-6} alquil)[(fenil) C_{1-3} alquilenos e (fenil) C_{1-3} alquilenos-O- onde cada um dos grupos heterociclila, fenila e alquila acima pode ser opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes independentemente selecionados de halogênio, nitro, ciano e C_{1-3} alquila;
- 25 (p) Q é substituído com um substituinte compreendendo um grupo C_{1-6} heterociclila selecionado de: piridila, pirimidila, furila, tiofurila, imidazolila, (imidazolil) C_{1-6} alquilenos, oxazolila, tiazolila, 2,3-diidro-indolila, benzi-
- 30

midazolila, 2-oxobenzimidazolila, (tetrazolil) C_{1-6} alquilenos, tetrazolila, (triazolil) C_{1-6} alquilenos, triazolila, (pirrol) C_{1-6} alquilenos e pirrolila;

(q) Q é uma N-morfolinila substituída ou não-substituída;

(r) Q é NR_8R_9 onde cada um de R_8 ou R_9 é independentemente selecionado de hidrogênio, C_{1-8} alquila, C_{3-8} alquenila, C_{3-7} cicloalquila, (C₃₋₇ cicloalquil) C_{1-6} alquilenos, C_{2-5} heterociclila, fenila, (C₂₋₅ heterocicli) C_{1-6} alquilenos e (fenil) C_{1-6} alquilenos;

(s) um de R_8 e R_9 é hidrogênio;

(t) R_8 é H e R_9 é fenila ou C_{1-8} heterociclila aromática opcionalmente substituída com 1-3 substituintes selecionados de halo, nitro, ciano e C_{1-3} alquila;

(u) R_9 é fenila, piridila, pirimidila, furila, tiofurila, imidazolila, (imidazolil) C_{1-6} alquilenos, oxazolila, tiazolila, 2,3-diidro-indolila, benzimidazolila, 2-oxo-benzimidazolila, (tetrazolil) C_{1-6} alquilenos, tetrazolila, (triazolil) C_{1-6} alquilenos, triazolila, (pirrolil) C_{1-6} alquilenos e pirrolila;

(v) NR_aR_b tomados juntos formam piperidila, metilpiperidila, dimetilamino, pirrolidinila, dietilamino, metiletilamino, etilpropilamino ou dipropilamino;

(w) NR_aR_b tomados juntos formam piperidila, pirrolidinila ou dietilamino;

(x) n é 1;

(y) G é selecionado de:

(1) fórmula (i) onde L_4 e L_5 são independentemente selecionados de C_{2-3} alquilenos,

(2) fórmula (iii) onde L_6 é C_{2-3} alquilenos e L_7 é C_{2-3} alquilenos ou ausente,

(3) L_2Q onde L_2 é C_{1-6} alquilenos, fenil C_{1-4} alquilenos ou (C₁₋₅ heterocicli aromático) C_{1-4} alquilenos, e

(4) OL_1Q onde L_1 é C_{2-4} alquilenos;

(z') G é selecionado de:

(1) fórmula (i) onde L_4 e L_5 são cada um C_2 alquilenos,

(2) fórmula (iii) onde cada um de L_6 e L_7 é C_2 alquilenos, e

- (3) L_2Q onde L_2 é metileno;
 (z) G é L_2Q ;
 (aa) R_{10} é H, C_{3-6} alquila ramificada ou benzila;
 (bb) R_{10} é isopropila ou benzila;
 5 (cc) Q é C_{2-5} heterociclila não-aromática;
 (dd) Q é selecionado de piperidila, N-(C_{1-6} alquil)piperazinila, piperazinila, pirrolinila, pirrolidinila e morfolinila;
 (ee) Q é uma C_{2-5} heterociclila não-aromática;
 (ff) Q é selecionado de piperidila, N-(C_{1-6} alquil)piperazinila, piperazinila, pirrolinila, pirrolidinila e morfolinila;
 10 (gg) Q é selecionado de piperidila, N-(C_{1-6} alquil)piperazinila, piperazinila, pirrolinila, pirrolidinila e morfolinila;
 (hh) NR_aR_b tomados juntos formam piperidila, pirrolidinila ou dietilamino;
 15 (ii) n é 1;
 (jj) R^7 é hidroxila, halo ou ausente onde um de L_6 e L_7 provê uma ligação dupla ao átomo de carbono ao qual R_6 e R_7 estão ligados; ou
 (kk) Combinações do acima.

Exemplos dos compostos preferidos incluem: metil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-(2-piridin-2-il-etil)-amina, benzil-metil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina, metil-(1-metil-piperidin-4-il)-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina, etil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piridin-4-il-metil-amina, [2-(3,4-dimetóxi-fenil)-etil]-metil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina, metil-fenetil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina, dimetil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina, dimetil-[2-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenóxi]-etil]-amina, metil-fenetil-[3-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina e dibenzil-(3-{2-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenil]-pirrol-1-il}-propil)-amina.

Os compostos preferidos adicionais incluem: Indan-1-il-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina, cicloexil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina, ciclopropil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina, Piridin-2-il-[4-(3-pirrolidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina, [4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piridin-2-il-amina, Fenil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina, [3-(3-

piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piridin-2-il-amina, (4-Cloro-fenil)-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina e (4-Cloro-fenil)-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina.

Exemplos adicionais de compostos preferidos incluem: 4-[3-(3-piperidin-1-ilmetil-fenóxi)-propil]-morfolina, 1-[3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenóxi)-propil]-piperidina, benzil-metil-{1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-il}-amina, 1-[3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenóxi)-propil]-decadeuterio-piperidina, 1-(3-{4-[5-(3-piperidin-1-il-propilsulfanil)-tetrazol-1-il]-fenóxi}-propil)-piperidina, 1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-ol, 4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-morfolina, 2-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolina, {1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-il}-piridin-2-il-amina, 1-benzil-4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperazina, Indan-1-il-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina, cicloexil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina, ciclopropil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina, 8-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decano, amida do ácido 1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidina-4-carboxílico, metil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-(2-piridin-2-il-etil)-amina, benzil-metil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina, 4-Fenil-1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-ol, 1-Fenil-4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperazina, metil-fenetil-{1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-il}-amina, 2-metil-1-[3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenóxi)-propil]-piperidina, metil-(1-metil-piperidin-4-il)-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina, {1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-il}-piridin-2-il-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina, 2-{1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-il}-etanol, 1-[3-(4-Pirrolidin-1-ilmetil-fenóxi)-propil]-piperidina, 1-{3-[4-(4-Benzilideno-piperidin-1-ilmetil)-fenóxi]-propil}-piperidina, Etil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piridin-4-ilmetil-amina, 1-{3-[4-(4-benzil-piperidin-1-ilmetil)-fenóxi]-propil}-piperidina, 2-(4-Cloro-fenil)-5-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano, 1-[3-(2'-piperidin-1-ilmetil-bifenil-4-ilóxi)-propil]-piperidina, 1-{1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-il}-1,3-diidro-benzoimidazol-2-ona, 1-(3-{4-[1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-pirrol-2-il]-fenóxi}-propil)-piperidina.

A invenção também ilustra compostos tal como: 1-(3-fenil-alil)-4-

[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperazina, [2-(3,4-dimetóxi-fenil)-etil]-metil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina, metil-fenetil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina, 1-{3-[3-(4-Benzilideno-piperidin-1-ilmetil)-fenóxi]-propil}-piperidina, 4-(4-Cloro-fenil)-1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-ol, 1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-4-(3-fenil-propil)-piperidina, dimetil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina, 1-{1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-il}-1H-benzoimidazol, 1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-1,2,3,4,5,6,-hexaidro-[2,3']bipiridinil, 1-{1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-il}-2,3-diidro-1H-indol, 1-Isopropil-4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperazina, 1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-azaciotridecano, 1-metil-4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperazina, 5-bromo-1-{1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-il}-2,3-diidro-1H-indol, metil-fenetil-[3-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina, 2-{1-[3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenóxi)-propil]-piperidin-2-il}-etanol, 4-[3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenóxi)-propil]-morfolina, 2-[4-(2-piperidin-1-il-etóxi)-benzil]-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolina, Piridin-2-il-[4-(3-pirrolidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina, 1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-1,2,3,4-tetraidro-quinolina, [4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piridin-2-il-amina, 1-[2-(4-piperidin-1-ilmetil-fenóxi)-etil]-piperidina, Dibenzil-(3-{2-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenil]-pirrol-1-il}-propil)-amina, dimetil-[3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenóxi)-propil]-amina, Fenil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina, [3-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piridin-2-il-amina, 5-(3-piperidin-1-il-propóxi)-2-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenil]-pirimidina, (4-Cloro-fenil)-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina, 1-metil-4-[3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenóxi)-propil]-piperazina, 1-[4-(2-piperidin-1-il-etóxi)-benzil]-1,2,3,4-tetraidro-quinolina, (4-Cloro-fenil)-[3-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina.

Exemplos adicionais incluem: 4-[3-(3-piperidin-1-ilmetil-fenóxi)-propil]-morfolina, 1-[3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenóxi)-propil]-piperidina, benzil-metil-{1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-il}-amina, 1-[3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenóxi)-propil]-decadeutério-piperidina, 1-(3-[4-[5-(3-piperidin-1-il-propilsulfanil)-tetrazol-1-il]-fenóxi]-propil)piperidina, 1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-ol, 4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-morfolina, 2-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolina, {1-[4-(3-

piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-il}-piridin-2-il-amina, 1-benzil-4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperazina, Indan-1-il-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina, cicloexil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina, ciclopropil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina, 8-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decano, amida do ácido 1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidina-4-carboxílico, metil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-(2-piridin-2-il-etil)-amina, benzil-metil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina, 4-Fenil-1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-ol, 1-Fenil-4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperazina, metil-fenetil-{1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-il}-amina, 2-metil-1-[3-(4-piperidin-1-il-metil-fenóxi)-propil]-piperidina, metil-(1-metil-piperidin-4-il)-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina, {1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-il}-piridin-2-il-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina, 2-{1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-il}-etanol, 1-[3-(4-Pirrolidin-1-il-metil-fenóxi)-propil]-piperidina, 1-[3-[4-(4-Benzilideno-piperidin-1-il-metil)-fenóxi]-propil]-piperidina e Etil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piridin-4-il-metil-amina.

Os compostos mais preferidos da invenção incluem: 1-{3-[4-(4-benzil-piperidin-1-il-metil)-fenóxi]-propil]-piperidina, 2-(4-Cloro-fenil)-5-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano, 1-[3-(2'-piperidin-1-il-metil-bifenil-4-ilóxi)-propil]-piperidina, 1-{1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-il}-1,3-diidro-benzoimidazol-2-ona, 1-(3-{4-[1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-pirrol-2-il]-fenóxi}-propil)-piperidina, 1-(3-Fenil-alil)-4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperazina, [2-(3,4-dimetóxi-fenil)-etil]-metil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina, metil-fenetil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina, 1-[3-[3-(4-Benzilideno-piperidin-1-il-metil)-fenóxi]-propil]-piperidina, 4-(4-Cloro-fenil)-1-[4-(3-[piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-ol, 1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-4-(3-fenil-propil)-piperidina, dimetil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina, 1-{1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-il}-1H-benzimidazol, 1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-1,2,3,4,5,6-hexaidro-[2,3']bipiridinil, 1-{1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-il}-2,3-diidro-1H-indol, 1-Isopropil-4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperazina, 1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-azaciclotridecano, 1-

metil-4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperazina, 5-bromo-1-{1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-il}-2,3-diidro-1H-indol, metil-fenetil-[3-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina, 2-{1-[3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenóxi)-propil]-piperidin-2-il}-etanol, 4-[3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenóxi)-propil]-morfolina, 2-[4-(2-piperidin-1-il-etóxi)-benzil]-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolina, Piridin-2-il-[4-(3-pirrolidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina, 1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-1,2,3,4-tetraidro-quinolina, [4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piridin-2-il-amina, 1-[2-(4-piperidin-1-ilmetil-fenóxi)-etil]-piperidina, Dibenzil-(3-{2-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenil]-pirrol-1-il}-propil)-amina, dimetil-[3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenóxi)-propil]-amina, Fenil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina e [3-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piridin-2-il-amina.

A invenção também ilustra compostos tais como: 1-Isopropil-4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenil]-piperazina, cloridrato de 1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenil]-piperazina, 1-benzil-4-[4-(3-pirrolidin-1-il-propóxi)-fenil]-piperazina, cloridrato de 1-[4-(3-Pirrolidin-1-il-propóxi)-fenil]-piperazina e 1-benzil-4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenil]-piperazina. Os compostos mais preferidos incluem: 1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenil]-piperazina, 1-Isopropil-4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenil]-piperazina, 1-benzil-4-[4-(3-pirrolidin-1-il-propóxi)-fenil]-piperazina e 1-[4-(3-Pirrolidin-1-il-propóxi)-fenil]-piperazina.

Exemplos adicionais incluem: (A) 1-{3-[2'-(1-Isopropil-piperidin-4-il)-bifenil-4-ilóxi]-propil}-piperidina, 1-(3-[4-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-fenóxi]-propil)-piperidina e 1-(3-[4-(1-Isopropil-piperidin-4-ilmetil)-fenóxi]-propil)-piperidina; (B) 1-(3-[4-(1-metil-pirrolidin-2-il)-fenóxi]-propil)-piperidina, 1-benzil-4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenil]-piperidin-4-ol e 1-Isopropil-4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenil]-piperidin-4-ol; (C) 1-(3-[4-(1-metil-pirrolidin-2-il)-fenóxi]-propil)-piperidina e 1-benzil-4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenil]-piperidin-4-ol; (D) {3-furan-2-il-3-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenil]-propil}-dimetil-amina, 4-[3-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenil]-3-pirimidin-2-il-propil]-morfolina, 4-[4,4,4-trifluor-3-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenil]-butil]-morfolina e 4-[4,4,4-trifluor-3-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenil]-butil]-morfolina; e (E) (2-Morfolin-4-il-etil)-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenil]-piridin-2-il-amina, isopropil-(2-morfolin-4-il-etil)-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenil]-amina e (2-Morfolin-4-il-etil)-[4-

(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenil]-tiazol-2-ilmetil-amina.

A invenção também provê compostos que são úteis como intermediários sintéticos dos compostos da invenção. Tais compostos, que podem eles mesmo ter ou não atividade farmacêutica, incluem aqueles providos nos esquemas e exemplos sintéticos.

A invenção também compreende compostos isotopicamente marcados para serem detectados através de tomografia de emissão de positron (PET) ou tomografia computadorizada de emissão de fóton única (SPECT) útil para estudo de distúrbios mediados por H_3 .

Durante qualquer um dos processos para preparação dos compostos da presente invenção, pode ser necessário e/ou desejável proteger grupos sensíveis ou reativos em qualquer uma das moléculas de interesse. Em adição, compostos da invenção podem ser modificados usando grupos de proteção; tais compostos, precursores ou pró-drogas estão também dentro do escopo da invenção. Isso pode ser conseguido por meio de grupos de proteção convencionais, tal como aqueles descritos em "Protective Groups in Organic Chemistry", ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; e T.W. Greene & P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3^o ed., John Wiley & Sons, 1999. Os grupos de proteção podem ser removidos em um estágio subsequente conveniente usando métodos conhecidos da técnica.

GRUPOS DE PROTEÇÃO HIDROXILA

Proteção para o grupo hidroxila inclui éteres de metila, éteres de metila substituídos, éteres de etila substituídos, éteres de benzila substituídos e éteres de sílica.

Éteres de Metila Substituídos

Exemplos de éteres de metila substituídos incluem metiloximetila, metiltiommetila, t-butiltiometila, (fenildimetilsilil)metoximetila, benziloximetila, p-metoxibenziloximetila, (4-metoxifenoxi)metila, guaiacolmetila, t-butoximetila, 4-penteniloximetila, siloximetila, 2-metoxietoximetila, 2,2,2-tricloroetoximetila, bis(2-cloroetóxi)metila, 2-(trimetilsilil)etoximetila, tetraidropiranila, 3-bromotetraidropiranila, tetraidrotiopiranila, 1-metoxicicloexila, 4-metoxitetraidro-

piranila, 4-metoxitetraidrotiopiranila, S,S,dióxido de 4-metoxitetraidrotiopiranila, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ila, 1,4-dioxan-2-ila, tetraidrofuranila, tetraidrotiofuranila e 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octaidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ila.

5 Éteres de Etila Substituídos

Exemplos de éteres de etila substituídos incluem 1-etoxietila, 1-(2-cloroetóxi)etila, 1-metil-1-metoxietila, 1-metil-1-benziloxietila, 1-metil-1-benzilóxi-2-fluoretila, 2,2,2-tricloroetila, 2-trimetilsilietila, 2-(fenilselenil)etila, t-butila, alila, p-clorofenila, p-metoxifenila, 2,4-dinitrofenila e benzila.

10 Éteres de Benzila Substituídos

Exemplos de éteres de benzila substituídos incluem p-metoxibenzila, 3,4-dimetoxibenzila, o-nitrobenzila, p-nitrobenzila, p-halobenzila, 2,6-diclorobenzila, p-cianobenzila, p-fenilbenzila, 2- e 4-picolila, N-óxido de 3-metil-2-picolila, difenilmetila, p,p'-dinitrobenzidril, 5-dibenzossuberila, trifenilmetila, α -naftildifenilmetila, p-metoxifenildifenilmetila, di(p-metoxifenil)fenilmetila, tri(p-metoxifenil)metila, 4-(4'-bromofenacilóxi)fenildifenilmetila, 4,4',4"-tris(4,5-dicloroftalimidofenil)metila, 4,4',4"-tris(levulinoiloxifenil)metila, 4,4',4"-tris(benzoiloxifenil)metila, 3-(imidazol-1-ilmetil)bis(4',4"-dimetoxifenil)metila, 1,1-bis(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetila, 9-antrila, 9-(9-fenil)xantenila, 9-(9-fenil-10-oxo)antrila, 1,3-benzoditiolan-2-ila e S,S-dióxido de benzisotiazolila.

Éteres de Silila

Exemplos de éteres de silila incluem trimetilsilila, trietilsilila, triisopropilsilila, dimetilisopropilsilila, dietilisopropilsilila, dimetilexilsilila, t-butildimetilsilila, t-butildifenilsilila, tribenzilsilila, tri-p-xililsilila, trifenilsilila, difenilmetilsilila e t-butilmetoxifenilsilila.

Ésteres

Em adição aos éteres, um grupo hidroxila pode ser protegido como um éster. Exemplos de ésteres incluem formiato, benzoilformiato, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, p-clorofenoxiacetato, p-P-fenilacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato(levulinato), 4,4-(etilenoditio)pentanoato, pivaloato, adamantato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, p-fenilben-

zoato, 2,4,6-trimetilbenzoato(mesitoato).

Carbonatos

Exemplos de carbonatos incluem metila, 9-fluorenilmetila, etila, 2,2,2-tricloroetila, 2-(trimetilsilil)etila, 2-(fenilsulfonil)etila, 2-(trifenilfosfônio)etila, isobutila, vinila, alila, p-nitrofenila, benzila, p-metoxibenzila, 3,4-dimetoxibenzila, o-nitrobenzila, p-nitrobenzila, tiocarbonato de S-benzila, 4-etóxi-1-naftila e ditiocarbonato de metila.

Clivagem Assistida

Exemplos de clivagem assistida incluem 2-iodobenzoato, 4-azidobutirano, 4-nitro-4-metilpentanoato, o-(dibromometil)benzoato, 2-formilbenzenossulfonato, carbonato de 2-(metiltiometóxi)etila, 4-(metiltiometóxi)butirato e 2-(metiltiometoximetil)benzoato.

Ésteres Miscelâneos

Exemplos de ésteres miscelâneos incluem 2,6-dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoxiacetato, 2,4-bis(1,1-dimetilpropil)fenoxiacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, monossuccinato, (E)-2-metil-2-butenato(tigloato), o-(metoxicarbonil)benzoato, p-P-benzoato, α -naftoato, nitrato, alquil N,N,N',N'-tetrametilfosforodiamidato, N-fenilcarbamatato, borato, dimetilfosfinotiofla e 2,4-dinitrofenilsulfenato.

Sulfonatos

Exemplos de sulfonatos incluem sulfato, metanossulfonato(mesilato), benzilsulfonato e tosilato.

PROTEÇÃO PARA 1,2 E 1,3-DIÓIS

Acetais e Cetais Cíclicos

Exemplos de acetais e cetais cíclicos incluem metileno, etilideno, 1-t-butiletilideno, 1-feniletilideno, (4-metoxifenil)etilideno, 2,2,2-tricloroetilideno, acetonida (isopropilideno), ciclopentilideno, cicloexilideno, cicloeptilideno, benzilideno, p-metoxibenzilideno, 2,4-dimetoxibenzilideno, 3,4-dimetoxibenzilideno e 2-nitrobenzilideno.

Orto Ésteres Cíclicos

Exemplos de orto ésteres cíclicos incluem metoximetileno, etoximetileno, dimetoximetileno, 1-metoxietilideno, 1-etoxietilideno, 1,2-dimeto-

xetilideno, α -metoxibenzilideno, derivado de 1-(N,N-dimetilamino)etilideno, derivado de α -(N,N-dimetilamino)benzilideno e 2-oxaciclopentilideno.

Derivados de Silila

Exemplos de derivados de silila incluem grupo di-t-butilsilileno e
5 derivado de 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropildissiloxanilideno).

GRUPOS DE PROTEÇÃO AMINO

Proteção para o grupo amino inclui carbamatos, amidas e grupos de proteção NH especiais.

Exemplos de carbamatos incluem carbamatos de metila e etila,
10 carbamatos de etila substituídos, carbamatos de clivagem assistida, carbamatos de clivagem fotolítica, derivados do tipo uréia e carbamatos miscelâneos.

Carbamatos

Exemplos de carbamatos de metila e etila incluem metila e etila,
15 9-fluorenilmetila, 9-(2-sulfo)fluorenilmetila, 9-(2,7-dibromo)-fluorenilmetila, 2,7-di-t-butil-[9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetraidrotioxantil)]metila e 4-metoxifenacila.

Etila Substituída

Exemplos de carbamatos de etila substituídos incluem 2,2,2-
20 tricloroetila, 2-trimetilsililetila, 2-feniletila, 1-(1-adamantil)-1-metiletila, 1,1-dimetil-2-haloetila, 1,1-dimetil-2,2-dibromoetila, 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetila, 1-metil-1-(4-bifenilil)etila, 1-(3,5-di-t-butilfenil)-1-metiletila, 2-(2'- e 4'-piridil)etila, 2-(N,N-dicicloexilcarboxamido)etila, t-butila, 1-adamantila, vinila, alila, 1-isopropilalila, cinamila, 4-nitrocinamila, 8-quinolila, N-hidroxipiperidinila, alquil-
25 ditio, benzila, p-metoxibenzila, p-nitrobenzila, p-bromobenzila, p-clorobenzila, 2,4-diclorobenzila, 4-metilsulfinilbenzila, 9-antrilmetila e difenilmetila.

Clivagem Assistida

Exemplos de clivagem assistida incluem 2-metiltioetila, 2-metilsulfoniletila, 2-(p-toluenossulfonil)etila, [2-(1,3-ditianil)]metila, 4-metiltiofenila,
30 2,4-dimetiltiofenila, 2-fosfonioetila, 2-trifenilfosfonioisopropila, 1,1-dimetil-2-cianoetila, m-cloro-p-aciloxibenzila, p-(diidroxiboril)benzila, 5-benzisoxazolilmetila e 2-(trifluormetil)-6-cromonilmetila.

Clivagem Fotolítica

Exemplos de clivagem fotolítica incluem m-nitrofenila, 3,5-dimetoxibenzila, o-nitrobenzila, 3,4-dimetóxi-6-nitrobenzila e fenil(o-nitrofenil)metila.

5 Derivados do Tipo Uréia

Exemplos de derivados do tipo uréia incluem derivado de fenotiazinil-(10)-carbonila, N^p-p-toluenossulfonilaminocarbonila e N'-fenilaminotiocarbonila.

Carbamatos Miscelâneos

- 10 Exemplos de carbamatos miscelâneos incluem t-amila, tiocarbamato de S-benzila, p-cianobenzila, ciclobutila, cicloexila, ciclopentila, ciclopropilmetila, p-deciloibenzila, diisopropilmetila, 2,2-dimetoxicarbonilvinila, o-(N,N-dimetilcarboxamido)benzila, 1,1-dimetil-3-(N,N-dimetilcarboxamido)propila, 1,1-dimetilpropinila, di(2-piridil)metila, 2-furanilmetila, 2-iodoetila, isobornila, isobutila, isonicotinila, p-(p'-metoxifenilazo)benzila, 1-metilciclobutila,
- 15 1-metilcicloexila, 1-metil-1-ciclopropilmetila, 1-metil-1-(3,5-dimetoxifenil)etila, 1-metil-1-(p-fenilazofenil)etila, 1-metil-1-feniletila, 1-metil-1-(4-piridil)etila, fenila, p-(fenilazo)benzila, 2,4,6-tri-t-butilfenila, 4-(trimetilamonio)benzila e 2,4,6-trimetilbenzila.

- 20 Exemplos de amidas incluem:

Amidas

N-formila, N-acetila, N-cloroacetila, N-tricloroacetila, N-trifluoroacetila, N-fenilacetila, N-3-fenilpropionila, N-picolinoíla, N-3-piridilcarboxamida, derivado de N-benzoilfenilalanila, N-benzoíla, N-p-fenilbenzoíla.

25 Clivagem Assistida

- N-o-nitrofenilacetila, N-o-nitrofenoxiacetila, N-acetoacetila, (N'-ditiobenziloxicarbonilamino)acetila, N-3-(p-hidroxifenil)propionila, N-3-(o-nitrofenil)propionila, N-2-metil-2-(o-nitrofenóxi)propionila, N-2-metil-2-(o-fenilazofenóxi)propionila, N-4-clorobutirila, N-3-metil-3-nitrobutirila, N-o-nitrocina-
- 30 moíla, derivado de N-acetilmetionina, N-o-nitrobenzoíla, N-o-(benzoiloximetil)benzoíla e 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona.

Derivados de Imida Cíclicos

- N-ftalimida, N-ditiassuccinoíla, N-2,3-difenilmaleoíla, N-2,5-dimetilpirrolila, produto de adição de N-1,1,4,4-tetrametildissililazaciclopentano, 1,3-dimetil-1,3,5-triazacicloexan-2-ona 5-substituído, 1,3-dibenzil-1,3,5-triazacicloexan-2-ona 5-substituído e 3,5-dinitro-4-piridonila 1-substituído.

GRUPOS DE PROTEÇÃO -NH ESPECIAIS

Exemplos de Grupos de proteção NH especiais incluem:

N-alquil e N-aril aminas

- N-metila, N-alila, N-[2-(trimetilsilil)etóxi]metila, N-3-acetoxipropila, N-(1-isopropil)-4-nitro-2-oxo-3-pirrolin-3-ila), sais de amônio quaternário, N-benzila, N-4-metoxibenzila, N-di(4-metoxifenil)metila, N-5-dibenzossuberila, N-trifenilmetila, N-(4-metoxifenil)difenilmetila, N-9-fenilfluorenila, N-2,7-dicloro-9-fluorenilmetileno, N-ferrocenilmetila e N'-óxido de N-2-picolilamina.

Derivados de Imina

- N-1,1-dimetiltiometileno, N-benzilideno, N-p-metoxibenzilideno, N-difenilmetileno, N-[(2-piridil)mesitil]metileno e N-(N',N'-dimetilaminometileno).

PROTEÇÃO PARA O GRUPO CARBONILAAcetais e Cetais Acíclicos

- Exemplos de acetais e cetais acíclicos incluem dimetila, bis(2,2,2-tricloroetila), dibenzila, bis(2-nitrobenzila) e diacetila.

Acetais e Cetais Cíclicos

- Exemplos de acetais e cetais cíclicos incluem 1,3-dioxanos, 5-metileno-1,3-dioxano, 5,5-dibromo-1,3-dioxano, 5-(2-piridil)-1,3-dioxano, 1,3-dioxolanos, 4-bromometil-1,3-dioxolano, 4-(3-butenil)-1,3-dioxolano, 4-fenil-1,3-dioxolano, 4-(2-nitrofenil)-1,3-dioxolano, 4,5-dimetoximetil-1,3-dioxolano, O,O'-fenilenodióxi e 1,5-diidro-3H-2,4-benzodioxepina.

Ditio Acetais e Cetais Acíclicos

- Exemplos de ditio acetais e cetais acíclicos incluem S,S'-dimetila, S,S'-dietila, S,S'-dipropila, S,S'-dibutila, S,S'-dipentila, S,S'-difenila, S,S'-dibenzila e S,S'-diacetila.

Ditio Acetais e Cetais Cíclicos

Exemplos de ditio acetais e cetais cíclicos incluem 1,3-ditiano, 1,3-ditiolano e 1,5-diidro-3H-2,4-benzoditiepina.

Monotio Acetais e Cetais Acíclicos

- 5 Exemplos de monotio acetais e cetais acíclicos incluem O-trimetilsilil-S-alquila, O-metil-S-alquila ou S-fenila e O-metil-S-2-(metiltio)etila.

Monotio Acetais e Cetais Cíclicos

Exemplos de monotio acetais e cetais cíclicos incluem 1,3-oxatiolanos.

10 DERIVADOS MISCELÂNEOSCianoidrinas O-substituídas

Exemplos de cianoidrinas O-substituídas incluem O-acetila, O-trimetilsilila, O-1-etoxietila e O-tetraidropiranila.

Hidrazonas Substituídas

- 15 Exemplos de hidrazonas substituídas incluem N,N-dimetila e 2,4-dinitrofenila.

Derivados de Oxima

Exemplos de derivados de oxima incluem O-metila, O-benzila e O-feniltiometila.

20 IminasDerivados de Metileno Substituídos, Derivados Cíclicos

- Exemplos de derivados de metileno substituídos e cíclicos incluem oxazolidinas, 1-metil-2-(1'-hidroxialquil)imidazóis, N,N'-dimetilimidazolidinas, 2,3-diidro-1,3-benzotioazóis, produtos de adição de dietilamina e complexo de metilalumínio bis(2,6-di-t-butil-4-metilfenóxido)(MAD).
- 25

MONOPROTEÇÃO DE COMPOSTOS DICARBONILAProteção Seletiva de α - e β -dicetonas

- Exemplos de proteção seletiva de α - e β -dicetonas incluem enaminas, enol acetatos, enol éteres, metila, etila, i-butila, piperidinila, morfolinila, 4-metil-1,3-dioxolanila, pirrolidinila, benzila, S-butila e trimetilsilila.
- 30

Cetais Cíclicos, Monotio e Ditio Cetais

Exemplos de cetais cíclicos, monotio e ditio cetais incluem deri-

vados de bismetilenodióxi e derivados de tetrametilbismetilenodióxi.

PROTEÇÃO PARA O GRUPO CARBOXILA

Ésteres

Ésteres de Metila Substituídos

- 5 Exemplos de ésteres de metila substituídos incluem 9-fluorenilmetila, metoximetila, metiltiometa, tetraidropiranila, tetraidrofuranila, metoxietoximetila, 2-(trimetilsilil)etoximetila, benziloximetila, fenacila, p-bromofenacila, α -metilfenacila, p-metoxifenacila, carboxamidometila e N-ftalimidometila.

10 Ésteres de etila 2-Substituídos

- Exemplos de ésteres de etila 2-substituídos incluem 2,2,2-tricloroetila, 2-haloetila, ω -cloroalquila, 2-(trimetilsilil)etila, 2-metiltioetila, 1,3-ditianil-2-metila, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etila, 2-(p-toluenossulfonil)etila, 2-(2'-piridil)etila, 2-(difenilfosfino)etila, 1-metil-1-feniletila, t-butila, ciclopentila, cicloexila, alila, 3-buten-1-ila, 4-(trimetilsilil)-2-buten-1-ila, cinamila, α -metilcinamila, fenila, p-(metilmercaptop)fenila e benzila.

Ésteres de Benzila Substituídos

- Exemplos de ésteres de benzila substituídos incluem trifenilmetila, difenilmetila, bis(o-nitrofenil)metila, 9-antrilmetila, 2-(9,10-dioxo)antrilmetila, 5-dibenzossuberila, 1-pirenilmetila, 2-(trifluormetil)-6-cromilmetila, 2,4,6-trimetilbenzila, p-bromobenzila, o-nitrobenzila, p-nitrobenzila, p-metoxibenzila, 2,6-dimetoxibenzila, 4-(metilsulfinil)benzila, 4-sulfobenzila, piperonila, 4-picolila e p-P-benzila.

Ésteres de Silila

- 25 Exemplos de ésteres de silila incluem trimetilsilila, trietilsilila, t-butildimetilsilila, i-propildimetilsilila, fenildimetilsilila e di-t-butilmetilsilila.

Ésteres Ativados

Exemplos de ésteres ativados incluem tióis.

Derivados Miscelâneos

- 30 Exemplos de derivados miscelâneos incluem oxazóis, 2-alkil-1,3-oxazolinás, 4-alkil-5-oxo-1,3-oxazolidinas, 5-alkil-4-oxo-1,4-dioxolanos, orto ésteres, grupo fenila e complexo pentaaminocobalto(III).

Ésteres de Estanila

Exemplos de ésteres de estanila incluem trietilestanila e tri-*n*-butilestanila.

AMIDAS E HIDRAZIDAS

5 Amidas

Exemplos de amidas incluem N,N-dimetila, pirrolidinila, piperidinila, 5,6-diidrofenantridinila, o-nitroanilidas, N-7-nitroindolila, N-8-Nitro-1,2,3,4-tetraidroquinolila e *p*-P-benzenossulfonamidas.

Hidrazidas

10 Exemplos de hidrazidas incluem N-fenila e N,N'-diisopropila.

Os compostos da invenção podem ser preparados de acordo com os métodos descritos na seção a seguir.

C. Síntese

15 Os compostos da invenção podem ser preparados de acordo com os métodos orgânicos sintéticos tradicionais e métodos de matriz ou química combinatória, conforme mostrado nos Esquemas 1-10 abaixo e nos Exemplos 1-97. Uma pessoa versada na técnica estará ciente de variações e adaptações dos esquemas e exemplos providos para se conseguir os compostos da invenção.

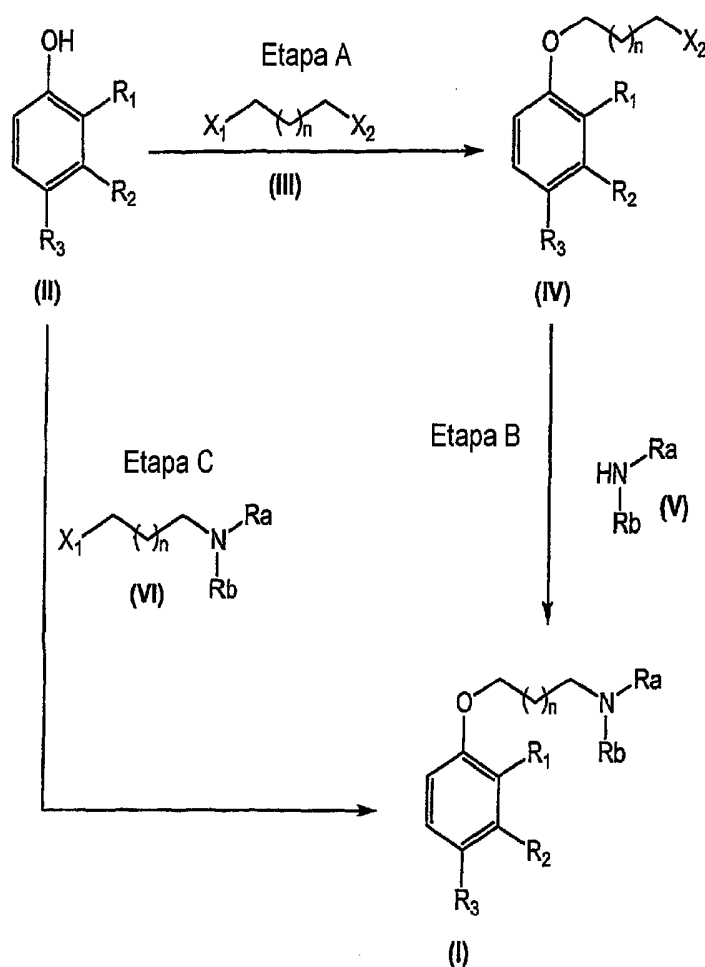
20 Uma pessoa versada na técnica reconhecerá que a síntese dos compostos da presente invenção pode ser realizada comprando intermediário ou compostos intermediários protegidos descritos em qualquer um dos Esquemas aqui descritos. Em todos os Esquemas, quando a funcionalidade de reação está localizada em R₃, uma pessoa versada na técnica reconhe-

25 cerá que a escolha de R₃ é ilustrativa apenas e que a funcionalidade de reação poderia também estar localizada em R₁ e R₂ também.

30 Uma pessoa versada na técnica vai ainda reconhecer que durante quaisquer processos para preparação dos compostos da presente invenção, pode ser necessário e/ou desejável proteger grupos sensíveis ou reativos em qualquer uma das moléculas de interesse. Isso pode ser conseguido por meio de grupos de proteção convencionais tal como aqueles descritos em "Protective Groups in Organic Chemistry", ed. J.F.W. McOmie,

Plenum Press, 1973; e T.W. Greene & P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1991. Os grupos de proteção podem ser removidos em um estágio subsequente conveniente usando métodos conhecidos da técnica.

- 5 Os compostos da fórmula (I) podem ser preparados de acordo com o processo mostrado no Esquema 1.



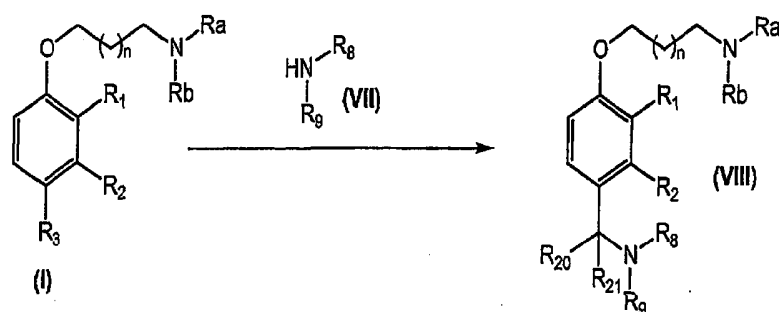
Esquema 1

- Em geral, um composto da fórmula (II), um composto conhecido ou composto preparado através de métodos conhecidos é reagido na Etapa A para formar o composto da fórmula (IV) e então reagido na Etapa B para formar o composto da fórmula (I). Alternativamente, o composto da fórmula
- 10

(II) é reagido com um composto da fórmula (VI) na Etapa c para formar o composto da fórmula (I). Especificamente, um composto da fórmula (II), onde R_1 , R_2 , R_3 são conforme definido, é reagido com um composto da fórmula (III) onde X_1 e X_2 são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo em Cl, Br, I, tosilato, mesilato, e similar onde X_1 é selecionado de modo que sob as condições de reação, X_1 seja de preferência deslocado (ao invés de X_2 ; isto é, de modo que o composto da fórmula (III) seja seletivamente acoplado em termos do que o final da molécula seja ligado ao composto da fórmula (II)), na presença de uma base tal como hidróxido de sódio, TEA, hidreto de sódio, carbonato de potássio, e similar, em um solvente orgânico tal como DCM, THF, DMF, DMA e similar, para dar o composto correspondente da fórmula (IV). O composto da fórmula (IV) é reagido com um composto da fórmula (V), na presença de uma base tal como hidróxido de sódio, TEA, carbonato de potássio, e similar, em um solvente orgânico tal como DCM, THF, DMF, e similar, para dar o composto correspondente da fórmula (I).

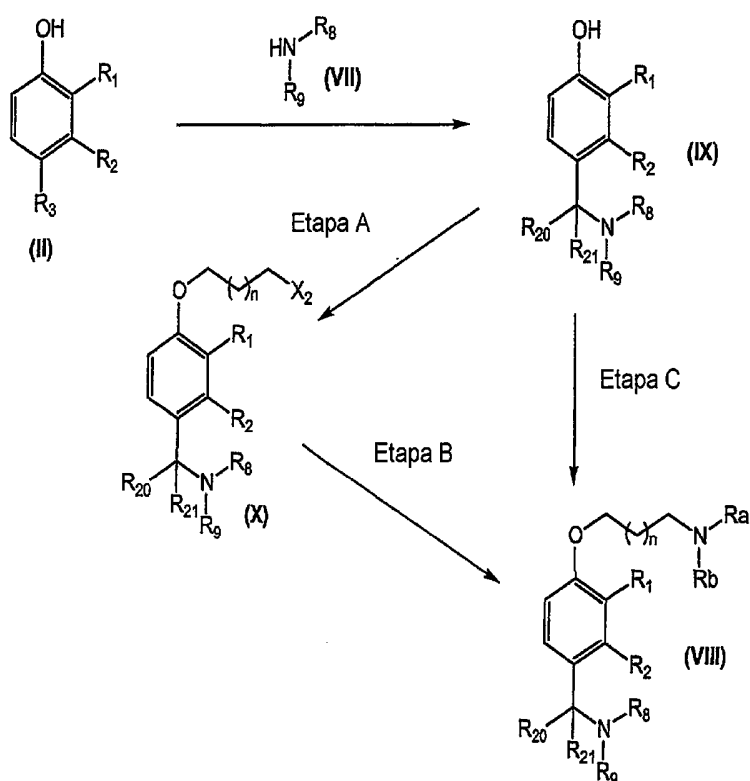
Em uma modalidade alternativa, um composto da fórmula (II) pode ser reagido com um composto da fórmula (VI) onde X_1 é conforme definido, na presença de uma base tal como hidróxido de sódio, TEA, hidreto de sódio, carbonato de potássio, e similar, em um solvente orgânico tal como DCM, THF, DMF, DMA e similar, para dar o composto correspondente da fórmula (I).

Em uma modalidade alternativa adicional, um composto da fórmula (II) é reagido com um composto da fórmula (III), ou um composto da fórmula (VI), onde X_1 é OH, sob condições Mitsunobu (na presença de trifenilfosfina ou trifenilfosfina apoiado em polímero e DBAD ou DEAD, em um solvente orgânico tal como DCM, THF e similar), para dar os compostos correspondentes da fórmula (IV) ou (I).



Um composto da fórmula (VIII) pode ser preparado de acordo com o processo mostrado no Esquema 2. Mais particularmente, um composto da fórmula (I), onde R_3 é $-COR_5$ é reagido com uma amina da fórmula (VII), na presença de um agente de redução tal como boroidreto de sódio, cianoboroidreto de sódio, triacetoxiboroidreto de sódio, gás de hidrogênio na presença de um catalisador e similar, em um solvente tal como metanol, etanol, 1,2-dicloroetano, trifluoretanol, e similar, para dar o composto da fórmula (VIII). Uma pessoa versada na técnica vai reconhecer que a adição de ácido para diminuir o pH da mistura de reação para um pH de menos do que cerca de 7 pode ser necessária para realizar a reação, onde o ácido é adicionado conforme necessário. Exemplos de ácido apropriados incluem ácido acético, ácido clorídrico, e similar. Quando R_{20} é H, o composto da fórmula (VII) é de preferência reagido com um agente de redução tal como cianoboroidreto de sódio ou triacetoxiboroidreto de sódio.

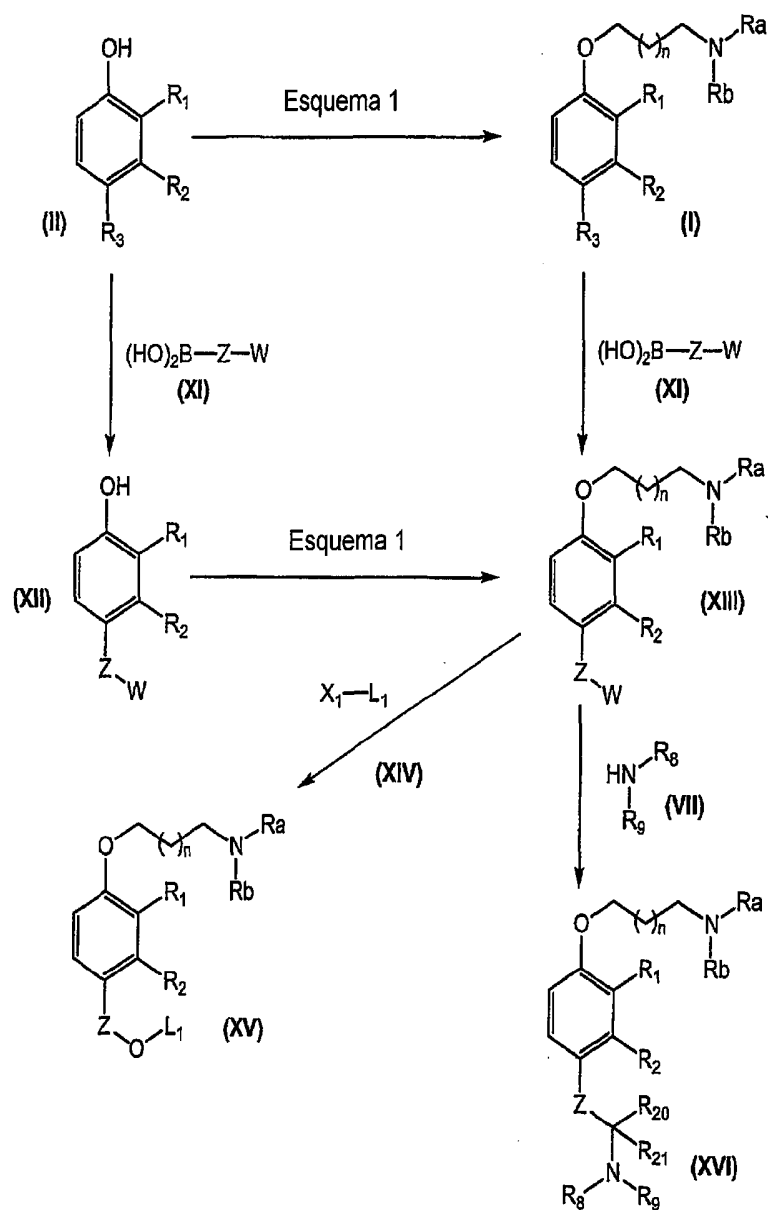
Em uma modalidade alternativa, um composto da fórmula (VIII) pode ser preparado de acordo com os processos mostrados no Esquema 3.



Esquema 3

Um composto da fórmula (II) onde R_3 é $-\text{COR}_{20}$ é reagido com um composto da fórmula (VII) de acordo com procedimentos do Esquema 2 para dar um composto da fórmula (IX) que é adicionalmente reagido de acordo com os procedimentos do Esquema 1, qualquer uma das etapas A e B ou Etapa C, para dar um composto da fórmula (VIII).

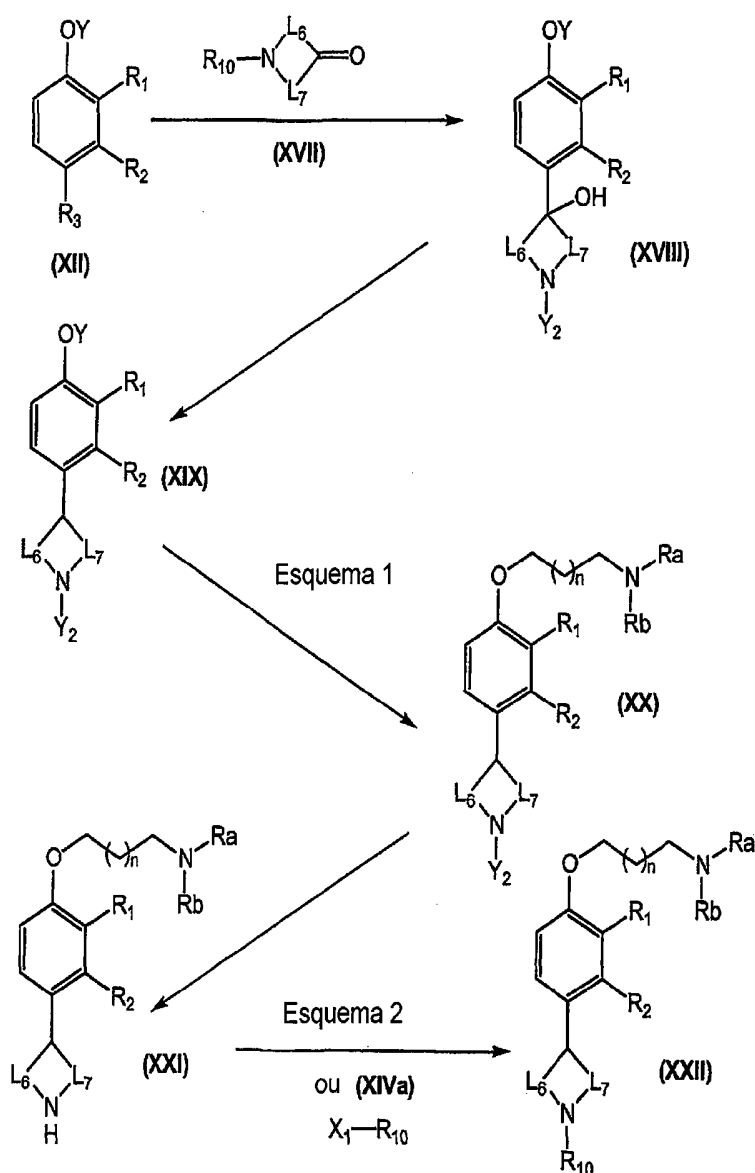
O Esquema 4 provê guia para a preparação de compostos das fórmulas (XV) e (XVI) onde Z pode ser fenila substituída ou não-substituída ou heterociclo e W está ausente ou $-\text{COR}_{20}$ ou $-\text{OY}$, onde Y é um grupo de proteção. Os compostos preferidos são aqueles onde Z é fenila, tienila, piridinila, pirimidinila ou pirrolila substituída.



Esquema 4

Um composto da fórmula (II) ou (I) é reagido com um composto da fórmula (XI) na presença de um catalisador tal como tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0), e similar, na presença de uma base tal como carbonato de sódio, carbonato de potássio, e similar, em um solvente orgânico tal como tolueno, benzeno, xileno e similar, para dar os compostos correspondentes da fórmula (XII) e (XIII) respectivamente. Um composto da

fórmula (XIII) onde W é $-\text{COR}_{20}$ é reagido com um composto da fórmula (VII) de acordo com os procedimentos do Esquema 2 para dar um composto da fórmula (XVI). Alternativamente, um composto da fórmula (XV) pode ser preparado a partir de um composto da fórmula (XIII) onde W é $-\text{OY}$. O grupo de proteção Y é primeiro removido sob condições apropriadas para dar o composto hidroxila correspondente que é reagido com um composto da fórmula (XIV), onde X_1 é conforme definido, sob as condições descritas para a Etapa A, Esquema 1, para dar um composto da fórmula (XV).



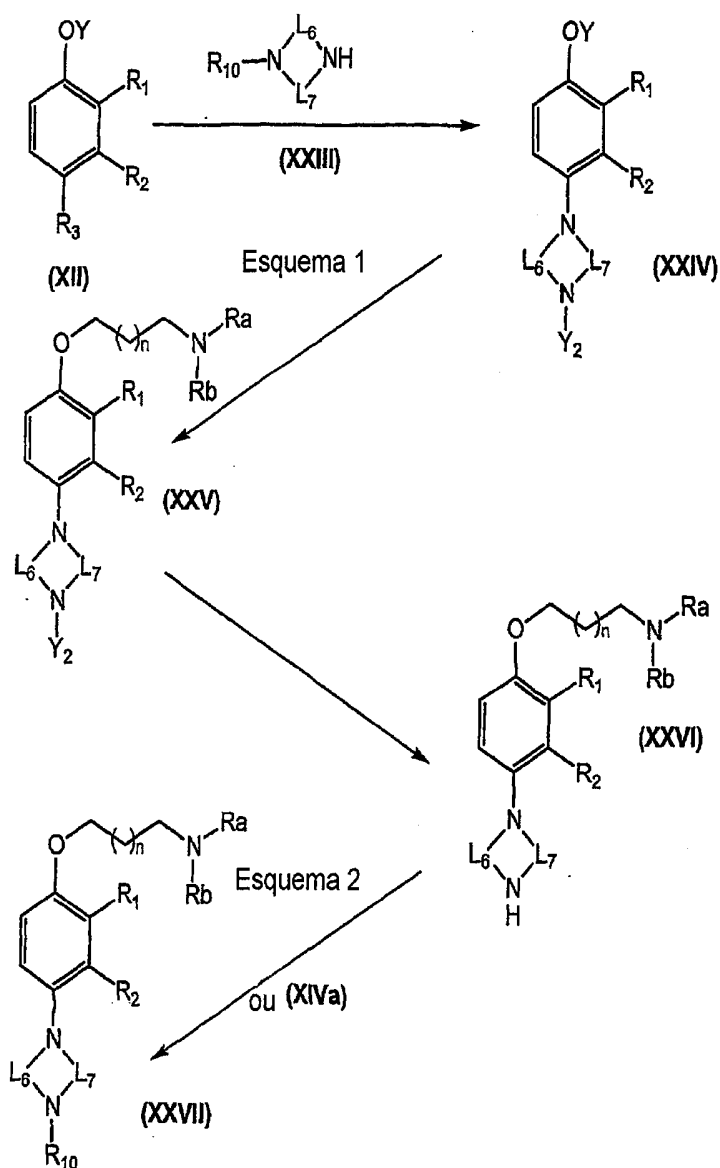
Esquema 5

Os compostos da fórmula (XXI) podem ser preparados de acordo com os processos mostrados no Esquema 5. Um composto da fórmula (XII) onde Y é um grupo de proteção e R₃ é um halogênio, de preferência Br ou I, com mais preferência I, é reagido com um reagente de organolítio tal como n-butilítio em um solvente orgânico tal como THF, éter de dietila e similar, e então reagido com um composto da fórmula (XVII) para dar um composto da fórmula (XVIII). O composto da fórmula (XVII) é então reagido com um agente de redução tal como boroidreto de sódio ou cianoboroidreto de sódio, e similar, na presença de um ácido tal como TFA, HCl ou ácido acético em um solvente orgânico tal como THF ou éter de dietila para dar o composto correspondente da fórmula (XIX). Alternativamente, o composto da fórmula (XVIII) pode ser reagido com hidrogênio na presença de um catalisador tal como paládio sobre carbono ou trietilsilano na presença de TFA para dar um composto da fórmula (XIX). Um composto da fórmula (XX) pode ser removido quando da remoção do grupo de proteção Y do composto da fórmula (XIX) seguido pela reação sob as condições descritas no Esquema 1. Um composto da fórmula (XXI) pode ser obtido a partir de um composto da fórmula (XX) através da remoção do grupo Y₂. Uma pessoa versada na técnica vai reconhecer que nesse Esquema ambos Y e Y₂ podem ser grupos de proteção. Uma pessoa versada na técnica vai ainda reconhecer e entender o conceito de proteção ortogonal de modo que os grupos Y e Y₂ podem ser removidos separadamente nos pontos apropriados no procedimento sintético. O composto da fórmula (XXI) pode ser também ainda reagido através dos procedimentos do Esquema 2 (aminação redutiva) ou através de N-alquilação com um composto da fórmula (XIVa) para dar um composto da fórmula (XXII).

Os compostos da fórmula (XXVII) podem ser preparados de acordo com os processos mostrados no Esquema 6. Desse modo um composto da fórmula (XII) onde R₃ é selecionado de Br e I, e é de preferência I, é reagido com um composto da fórmula (XXIII) na presença de um catalisador tal como tris(dibenzilidinoacetona)dipaládio(0), e similar, na presença de

uma base tal como t-butóxido de sódio, carbonato de cézio, trietilamina, carbonato de potássio, e similar, em um solvente orgânico tal como THF ou dioxano, e similar, de preferência na presença de BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-dinaftila) e 18-Coroa-6 (um éter de coroa), para dar o composto correspondente da fórmula (XXIV).

5

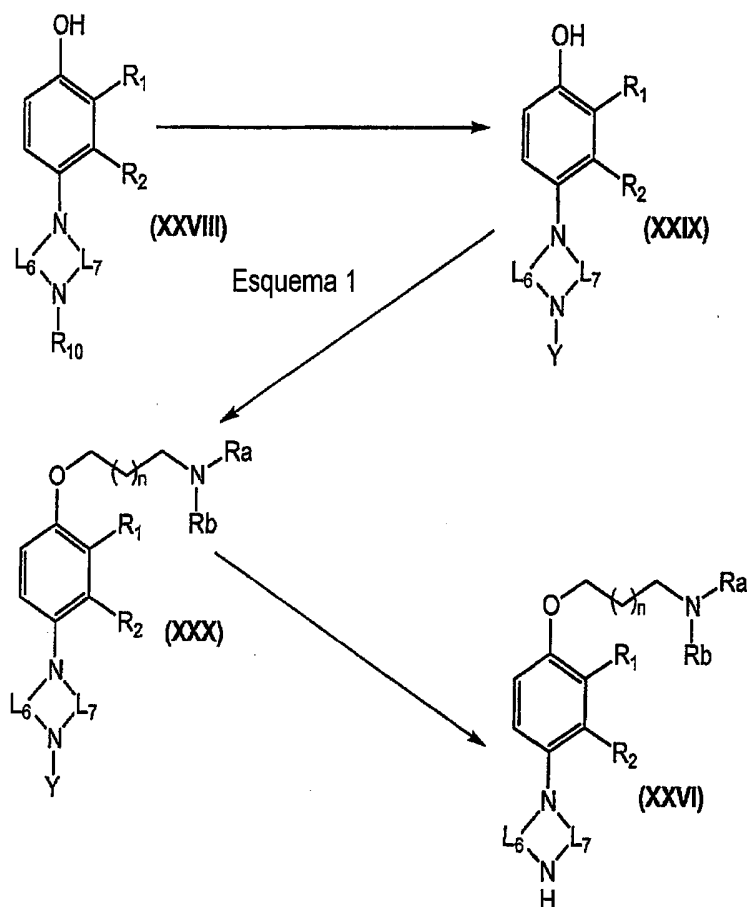


Esquema 6

Um composto da fórmula (XXV) pode ser obtido quando da remoção do grupo de proteção Y do composto da fórmula (XXIV) seguido pela

reação sob as condições descritas no Esquema 1. Um composto da fórmula (XXVI) pode ser obtido a partir de um composto da fórmula (XXV) através da remoção do grupo Y_2 . O composto da fórmula (XXVI) pode ser também reagido através dos procedimentos do Esquema 2 (aminação redutiva) ou através de N-alquilação com um composto da fórmula (XIVa) para dar um composto da fórmula (XXVII).

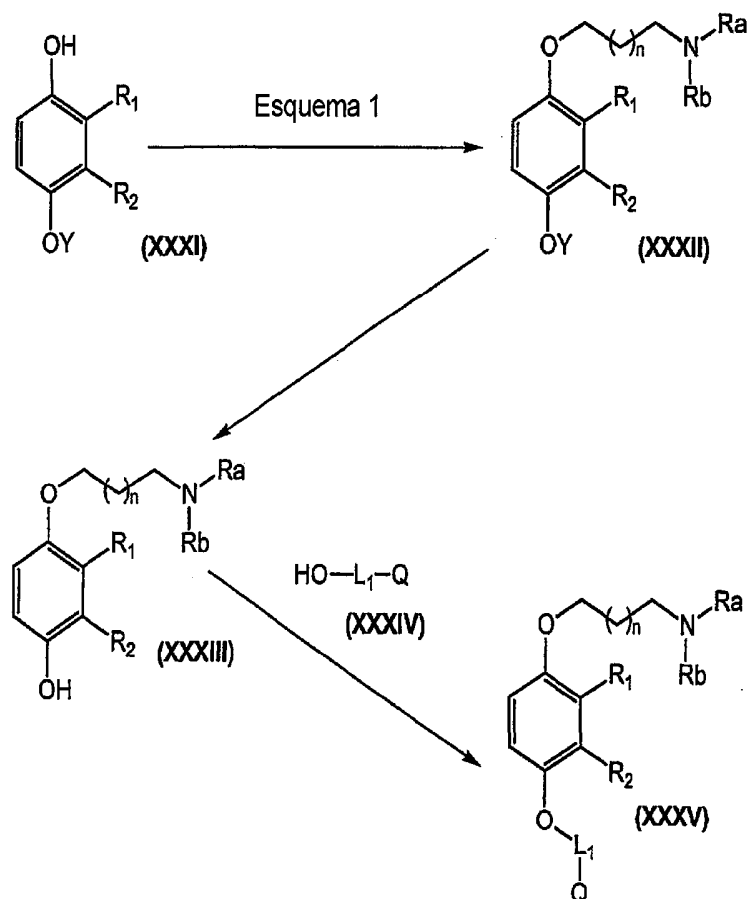
Em uma modalidade alternativa um composto da fórmula (XXVI) pode ser obtido a partir de um composto da fórmula (XXVIII) de acordo com os processos descritos no Esquema 7. Um composto da fórmula (XXVIII) onde R_{10} é H é reagido com um cloroformiato de alquila ou dicarbonato de dialquila e similar se necessário na presença de uma base amina para dar o composto correspondente da fórmula (XXIX) onde Y representa um grupo de proteção carbamato. Em uma modalidade preferida, o cloroformiato é cloroformiato de etila, cloroformiato de benzila, cloroformiato de 2,2,2-tricloroetila, cloroformiato de alfa-cloroetila e o dicarbonato de dialquila é dicarbonato de di-*terc*-butila. Uma modalidade particularmente preferida usa dicarbonato de di-*terc*-butila. O composto da fórmula (XXIX) é reagido de acordo com os procedimentos do Esquema 1 para dar um composto (XXX) com o que, quando da remoção do grupo de proteção carbamato dá o composto da fórmula (XXVI). Em uma modalidade preferida, um carbamato de *terc*-butila é removido sob condições ácidas usando TFA ou HCl em um solvente, por exemplo, TFA em DCM ou HCl em éter.



Esquema 7

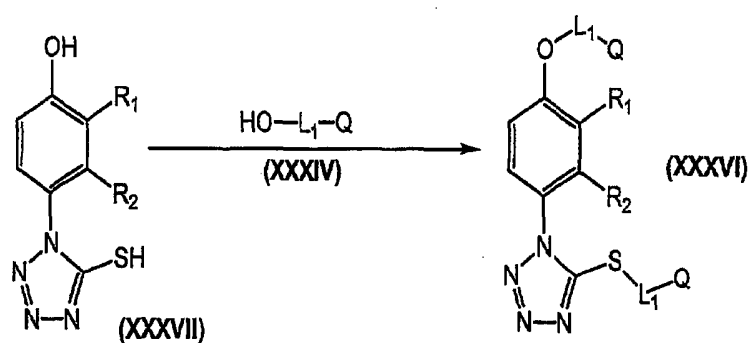
Os compostos da fórmula (XXXV) podem ser preparados de acordo com os procedimentos mostrados no Esquema 8. Os compostos da fórmula (XXXI) são reagidos de acordo com os processos mostrados no Esquema 1 para dar os compostos da fórmula (XXXII). Remoção do grupo de proteção Y dá o composto da fórmula (XXXIII). Em uma modalidade preferida o grupo Y é um grupo benzila, desse modo, o composto da fórmula (XXXII) é reagido com gás hidrogênio ou formiato de amônio, na presença de um catalisador tal como paládio sobre carbono, e similar, em um solvente tal como metanol, etanol, e similar, (isto é, hidrogenólise catalítica) para dar o composto correspondente da fórmula (XXXIII). O composto da fórmula (XXXIII) é reagido com um composto da fórmula (XXXIV) para dar um composto da fórmula (XXXV). Desse modo, o composto da fórmula (XXXIII) é

reagido com um composto da fórmula (XXXIV) sob as condições Mitsunobu, (na presença de trifetilfosfina ou polímero apoiado em trifetilfosfina e DBAD ou DEAD, em um solvente orgânico tal como DCM, THF e similar) para dar o composto correspondente da fórmula (XXXV).

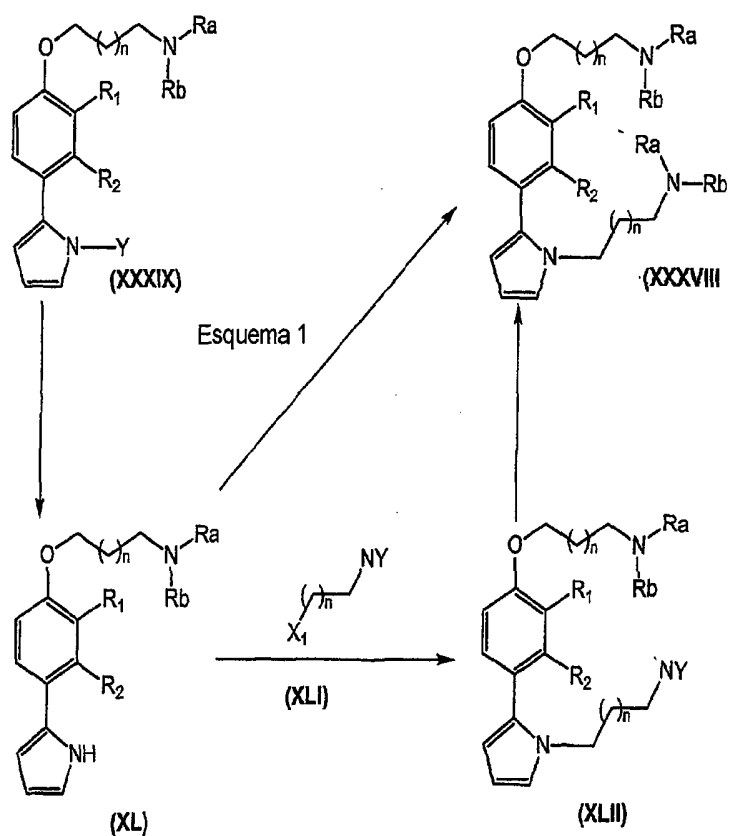


5 Esquema 8

Em uma modalidade particular do Esquema 8, ilustrada no Esquema 9, o composto da fórmula (XXXVI) pode ser preparado através de uma reação Mitsunobu dupla entre um composto da fórmula (XXXVII) e um composto da fórmula (XXXIV). Desse modo, o composto da fórmula (XXXVII) é reagido com um composto da fórmula (XXXIV) sob condições Mitsunobu, (na presença de trifetilfosfina ou trifetilfosfina apoiado em polímero e DBAD ou DEAD, em um solvente orgânico tal como DCM, THF e similar) para dar o composto correspondente da fórmula (XXXVI).



Esquema 9



Esquema 10

Compostos da fórmula (XXXVIII) são preparados conforme mostrado no Esquema 10 reagindo compostos da fórmula (XL), preparados conforme mostrado no Esquema 4, com um composto da fórmula (XLI) para

dar um composto da fórmula (XLII). O composto da fórmula (XLII) pode ser ainda reagido para dar um composto da fórmula (XXXVIII). Em uma modalidade particular, um composto da fórmula (XXXIX) contém o grupo de proteção Y que é removido para dar um composto da fórmula (XL). O composto da fórmula (XL) é reagido com um composto da fórmula (XLI) na presença de uma base para dar um composto da fórmula (XLII). Em uma modalidade preferida, o composto da fórmula (XLI) contém NY onde NY é 2,2,5,5-tetrametil-1-aza-2,5-dissilaciclopentano. O grupo de proteção Y do composto da fórmula (XXXII) é removido e o produto amina primário reagido através de alquilação ou aminação redutiva para dar o composto da fórmula (XXXVIII). Em uma modalidade alternativa, um composto da fórmula (XXXVIII) pode ser preparado a partir de um composto da fórmula (XL) de acordo com os procedimentos mostrados no Esquema 1.

D. Formulação, Administração e Terapia

Os compostos descritos, sozinhos ou em combinação (com, por exemplo, um antagonista de receptor de histamina H₁), são úteis para o tratamento ou prevenção de distúrbios neurológicos incluindo distúrbios do sono/acordar e levantar/vigilância (por exemplo, insônia e fuso horário), distúrbios de hiperatividade déficit de atenção (ADHD), distúrbios de aprendizagem e memória, disfunção cognitiva, enxaqueca, inflamação neurogênica, demência, dano cognitivo suave (pré-demência), doença de Alzheimer, epilepsia, narcolepsia, distúrbios alimentares, obesidade, doença do movimento, vertigem, esquizofrenia, abuso de substância, distúrbios bipolares, distúrbios maníacos e depressão, bem como outros distúrbios mediados pelo receptor de H₃ de histamina tal como resposta alérgica das vias aéreas superiores, asma, coceira, congestão nasal e rinite alérgica em um indivíduo com necessidade deles.

1. Formulação e Administração

Os compostos ou composições da invenção podem ser formulados e administrados a um indivíduo através de qualquer via de administração convencional, incluindo, mas não limitada à, administração intravenosa, oral, subcutânea, intramuscular, intradermal e parenteral. A quantidade do

composto que é eficaz para tratamento de cada condição pode variar, e pode ser determinada por uma pessoa versada na técnica.

Para uso na medicina, os sais dos compostos desta invenção referem-se a "sais farmaceuticamente aceitáveis" não-tóxicos. Outros sais
5 podem, no entanto, ser úteis na preparação de compostos de acordo com esta invenção ou de seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Os sais farmaceuticamente aceitáveis adequados dos compostos incluem sais de adição de ácido que podem, por exemplo, ser formados misturando uma solução do composto com uma solução de um ácido farmaceuticamente aceitável tal
10 como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzóico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbônico ou ácido fosfórico. Ainda, onde os compostos da invenção carregam uma porção ácida, seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem incluir sais alcalinos ml, por exemplo, sais de sódio ou potássio; sais alcalino-
15 terrosos ml, por exemplo, sais de cálcio ou magnésio; e sais formados com ligantes orgânicos adequados, por exemplo, sais de amônio quaternário.

Desse modo, sais farmaceuticamente aceitáveis representativos incluem o que segue: acetato, benzenossulfonato, benzoato, bicarbonato, bissulfato, bitartarato, borato, brometo, edetato de cálcio, camsilato, carbo-
20 nato, cloreto, clavulanato, citrato, dicloridrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromidrato, cloridrato, hidroxinaftoato, iodeto, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, brometo de metila, nitrato de metila, sulfato de metila, mucato, napsilato, ni-
25 trato, N-metilglucamina, sal de amônio, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartarato, teoclato, tosilato, trietiodeto e valerato.

A presente invenção inclui no seu escopo pró-drogas dos com-
30 postos da invenção. Em geral, tais pró-drogas serão derivados funcionais dos compostos que são prontamente conversíveis *in vivo* no composto requerido. Desse modo, nos métodos de tratamento da presente invenção, o

termo "administração" deve compreender o tratamento de vários distúrbios descritos com o composto especificamente descrito ou com um composto que pode não ser especificamente descrito, mas que converte para o composto especificado *in vivo* após administração ao paciente. Procedimentos convencionais para a seleção e preparação de derivados de pró-droga adequados são descritos, por exemplo, em "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985. Em adição aos sais, a invenção provê os ésteres, amidas e outras formas protegidas ou derivadas dos compostos descritos.

10 Onde os compostos de acordo com a invenção tiverem pelo menos um centro quiral, eles podem desse modo existir como enantiômeros. Onde os compostos possuírem dois ou mais centros quirais, eles podem adicionalmente existir como diastereômeros. Deve ser entendido que todos tais isômeros e suas misturas estão compreendidos no escopo da presente invenção. Além disso, algumas das formas cristalinas para os compostos
15 podem existir como polimorfos e como tal são pretendidas estar incluídas na presente invenção. Em adição, alguns dos compostos podem formar solvatos com água (isto é, hidratos) ou solvente orgânicos comuns, e tais solvatos são também pretendidos estar compreendidos dentro do escopo desta invenção.
20

 A presente invenção também provê composições farmacêuticas compreendendo um ou mais compostos desta invenção em associação com um veículo farmaceuticamente aceitável e agentes farmacêuticos opcionalmente adicionais tal como antagonistas H_1 ou SSRIs. De preferência, essas
25 composições estão em formas de dosagem únicas tal como pílulas, comprimidos, pastilhas, cápsulas (cada uma incluindo formulações de liberação imediata, liberação com o tempo e de liberação prolongada), pós, grânulos, soluções ou suspensões parenterais estéreis (incluindo xaropes e emulsões), aerossol medido ou sprays líquidos, gotas, ampolas, dispositivos
30 auto-injetores ou supositórios; para administração oral, parenteral, intranasal, sublingual ou retal, ou para administração através de inalação ou insuflação. Alternativamente, a composição pode ser apresentada em uma forma

adequada para administração uma vez por semana ou uma vez por mês; por exemplo, um sal insolúvel do composto ativo, tal como sal de decanoato, pode ser adaptado para prover uma preparação depósito para injeção intramuscular. Para preparação de composições sólidas tal como comprimidos, o

5 ingrediente ativo principal é misturado com um veículo farmacêutico, por exemplo, ingredientes de formação de comprimido convencionais, tal como amido de milho, lactose, sacarose, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, fosfato de dicálcio ou gomas, e outros diluentes farmacêuticos, por exemplo, água, para formar uma composição de pré-formulação sólida

10 contendo uma mistura homogênea de um composto da presente invenção, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável. Quando se referindo a essas composições de pré-formulação como homogêneas, se quer dizer que o ingrediente ativo é disperso uniformemente na composição de modo que a composição pode ser imediatamente subdividida em formas de dosagem

15 igualmente eficazes tal como comprimidos, pílulas e cápsulas. Esta composição de pré-formulação sólida é então subdividida em formas de dosagem unitária do tipo acima descrito contendo de 5 a cerca de 1000 mg do ingrediente ativo da presente invenção. Exemplos incluem 5 mg, 7 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 120 mg, 150 mg, e assim por di-

20 ante. Os comprimidos ou pílulas das composições descritas podem ser revestidos ou de outro modo compostos para proverem uma forma de dosagem que ofereça a vantagem de ação prolongada. Por exemplo, o comprimido ou pílula pode compreender um componente de dosagem interno e um de dosagem externo, o último sendo na forma de um envelope sobre o pri-

25 meiro. Os dois componentes podem ser separados por uma camada entérica que serve para resistir à desintegração no estômago e permite que o componente interno passe intacto para o duodeno ou seja retardado na liberação. Uma variedade de material pode ser usada para tais camadas entéricas ou de revestimento, tais materiais incluindo vários ácidos poliméricos com materiais tal como shillac, álcool cetílico e acetato de celulose.

30

As formas líquidas nas quais os compostos e composições da presente invenção podem ser incorporados para administração oralmente ou

através de injeção incluem soluções aquosas, xaropes adequadamente aromatizados, suspensões aquosas ou oleosas, e emulsões aromatizadas com óleos comestíveis tal como óleo de semente de algodão, óleo de gergilín, óleo de coco ou óleo de amendoim, bem como elixires e veículos farmacêuticos similares. Os agentes de dispersão ou suspensão adequados para suspensões aquosas incluem gomas sintéticas e naturais tal como tragacanto, acácia, alginato, dextrano, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, polivinil-pirrolidona ou gelatina.

Onde os processos para a preparação dos compostos de acordo com a invenção dão origem à mistura de estereoisômeros, esses isômeros podem ser separados através de técnicas convencionais tal como cromatografia preparativa. Os compostos podem ser preparados na forma racêmica, ou enantiômeros individuais podem ser preparados ou através de síntese enantioespecífica ou através de nova dissolução. Os compostos podem, por exemplo, ser novamente dissolvidos em seus enantiômeros componentes através de técnicas padrão, tal como a formação de pares diastereoméricos através de formação de sal com um ácido opticamente ativo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-d-tartárico e/ou ácido (-)-di-p-toluoil-l-tartárico seguido por cristalização fracional e regeneração da base livre. Os compostos podem ser também novamente dissolvidos através de formação de ésteres ou amidas diastereoméricas, seguido por separação cromatográfica e remoção do auxiliar quiral. Alternativamente, os compostos podem ser novamente dissolvidos usando uma coluna HPLC quiral.

Vantajosamente, os compostos da presente invenção podem ser administrados em uma dose diária única, ou a dose diária total pode ser administrada em doses divididas de duas, três ou quatro vezes por dia. Ainda, os compostos para a presente invenção podem ser administrados na forma intranasal através de uso tópico de veículos intranasais adequados, ou através de emplastos para a pele transdérmicos bem-conhecidos daqueles versados na técnica. Para ser administrada na forma de um sistema de liberação transdérmico, a administração da dose será, por certo, contínua ao invés de intermitente durante o regime de dosagem.

Por exemplo, para administração oral na forma de um comprimido ou cápsula, o componente de droga ativo pode ser combinado com um veículo inerte farmacologicamente aceitável oral, não-tóxico, tal como etanol, glicerol, água e similar. Além disso, quando desejado ou necessário, ligantes adequados, lubrificantes, agentes de desintegração e agentes colorantes podem ser também incorporados à mistura. Ligantes adequados incluem, sem limitação, amido, gelatina, açúcares naturais tal como glicose ou beta-lactose, adoçantes de milho, gomas naturais e sintéticas tal como acácia, tragacanto ou oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio e similar. Desintegrantes incluem, sem limitação, amido, metil celulose, ágar, bentonita, goma de xantano e similar.

O composto da presente invenção pode também ser administrado na forma de sistema de liberação de lipossoma, tal como vesículas unilamelares pequenas, vesículas unilamelares grandes e vesículas multilamelares. Lipossomas podem ser formados a partir de uma variedade de fosfolípidos, tal como colesterol, estearilamina e fosfatidilcolinas.

Os compostos da presente invenção podem ser também liberados através do uso de anticorpos monoclonais como veículos individuais aos quais as moléculas do composto são acopladas. Os compostos da presente invenção podem ser acoplados a polímeros solúveis como veículos de droga que podem ser alvo. Tais polímeros podem incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, poli(hidroxi)propilmetacrilamido-fenol, poli(hidroxi)etilaspártamido-fenol ou polietilenoóxido-polilisina substituídos com resíduo de palmitoíla. Além disso, os compostos da presente invenção podem ser acoplados a uma classe de polímeros biodegradáveis úteis para se atingir liberação controlada de uma droga, por exemplo, ácido polilático, poliepsílon caprolactona, ácido poli(hidroxi)butírico, polioésteres, poliacetais, polidropiranos, poliacrilatos e copolímeros de hidrogeis reticulados ou em bloco anfipáticos.

Os compostos desta invenção podem ser administrados em qualquer uma das composições acima e de acordo com os regimes de do-

sagem estabelecidos na técnica anterior sempre que tratamento de ADHD for requerido.

A dosagem diária dos produtos pode ser variada em uma ampla variedade de a partir de 1 a 1.000 mg por adulto humano por dia. Para administração oral, as composições são de preferência providas na forma de comprimidos contendo 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 250 e 500 miligramas do ingrediente ativo para o ajuste sintomático da dosagem ao indivíduo a ser tratado. Uma quantidade eficaz da droga é comumente fornecida em um nível de dosagem de a partir de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 20 mg/kg de peso do corpo por dia. De preferência, a faixa é de a partir de cerca de 0,02 mg/kg a cerca de 10 mg/kg de peso do corpo por dia, e especialmente de a partir de 0,05 mg/kg a cerca de 10 mg/kg de peso do corpo por dia. Os compostos podem ser administrados em um regime de 1 a 4 vezes por dia.

As dosagens ótimas a serem administradas podem ser prontamente determinadas por aqueles versados na técnica e vão variar com o composto em particular usado, o modo de administração, a resistência da preparação, o modo de administração e o avanço da condição da doença. Em adição, fatores associados ao paciente em particular que está sendo tratado, incluindo idade, peso, dieta e tempo de administração do paciente, vão resultar na necessidade de se ajustar as dosagens.

2. Terapia de Combinação

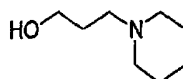
Os compostos descritos são úteis em combinação com outros agentes terapêuticos, incluindo antagonistas de receptor H_1 , antagonistas de receptor H_2 e moduladores de neurotransmissor, tal como SSRIs e inibidores de reabsorção de serotonina não-seletivos (NSSRIs).

São conhecidos na técnica métodos para a determinação de doses eficazes para propósitos terapêuticos e profiláticos para as composições farmacêuticas descritas ou as combinações de droga descritas, sejam formuladas ou não na mesma composição. Para propósitos terapêuticos, o termo "quantidade associadamente eficaz" conforme aqui usado, significa aquela quantidade de cada composto ativo ou agente farmacêutico, sozinho

ou em combinação, que elicit a resposta biológica ou medicinal em um sistema de tecido, animal ou de ser humano, que está sendo observado por um pesquisador, veterinário, médico ou outro clínico, que inclui alívio dos sintomas da doença ou distúrbio que está sendo tratado. Para propósitos profiláticos (isto é, inibição do início ou progressão de um distúrbio), o termo "quantidade associadamente eficaz" refere-se àquela quantidade de cada composto ativo ou agente farmacêutico, sozinho ou em combinação, que inibe em um indivíduo o início ou progressão de um distúrbio sendo observado por um pesquisador, veterinário, médico ou outro clínico, o retardo de tal distúrbio é mediado, pelo menos em parte, pela modulação de um ou mais receptores de histamina. Desse modo, a presente invenção provê combinações de duas ou mais pró-drogas onde, por exemplo, (a) cada droga é administrada em uma quantidade independentemente terapeuticamente ou profilaticamente eficaz; (b) pelo menos uma droga na combinação é administrada em uma quantidade que é subterapêutica ou subprofilática se administrada sozinha, mas é terapêutica ou profilática quando administrada em combinação com a segunda ou drogas adicionais de acordo com a invenção; ou (c) ambas drogas são administradas em uma quantidade que é subterapêutica ou subprofilática se administradas sozinhas, mas são terapêuticas ou profiláticas quando administradas juntas. Combinações de três ou mais drogas são analogamente possíveis. Métodos de terapia de combinação incluem co-administração de uma formulação única contendo todos os agentes ativos; administração essencialmente contemporânea de mais de uma formulação; e administração de dois ou mais agentes ativos separadamente formulados.

E. Exemplos

Exemplo 1

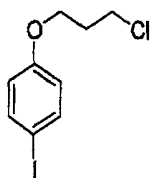


3-piperidin-1-il-propan-1-ol

Uma solução de carbonato de potássio (24,9 g) e piperidina (130

mL) em 1:1 e etanol:água (130 mL) foi tratada com 3-bromopropan-1-ol (25,0 g). A mistura resultante foi agitada vigorosamente por 20 horas. Diclorometano (200 mL) e água (50 mL) foram adicionados e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2x100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram
 5 secos (sulfato de magnésio) e evaporados *in vacuo*. Destilação Kugelrohr do resíduo (5-10 mm Hg, 120°C) deu o composto do título como um óleo incolor (13,9 g).

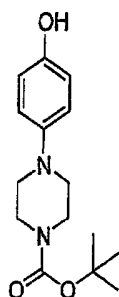
Exemplo 2



1-(3-Cloro-propóxi)-4-iodo-benzeno

10 Uma suspensão de 4-iodofenol (20 g), 1-bromo-3-cloropropano (18 mL) e carbonato de potássio (38 g) em acetona (250 ml) foi aquecida em refluxo por 16 horas e deixada esfriar para temperatura ambiente. A suspensão foi filtrada, e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. Destilação Kugelrohr do resíduo (5-10 mm Hg, 210°C) deu o composto do título como um sólido
 15 cristalino branco (22 g).

Exemplo 3



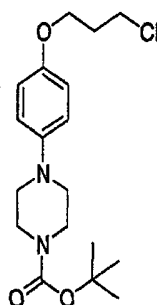
Terc-butil éster do ácido 4-(4-hidróxi-fenil)-piperazina-1-carboxílico

A uma solução de 1-(4-hidroxifenil)piperazina (12,0 g) em tetrahydrofurano (50 mL) foi adicionada em gotas uma solução de dicarbonato de
 20 di-terc-butila (72 ml de uma solução 1M). Bicarbonato de sódio aquoso satu-

rado (60 ml) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. A reação foi extraída com acetato de etila (700 ml). A fase orgânica foi lavada com água (50 ml), salmoura (5 ml), e seca (sulfato de magnésio). Solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo foi triturado com

5 hexanos, dando o composto do título como um sólido marrom (16,3 g).

Exemplo 4

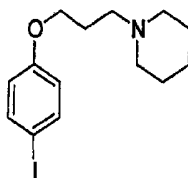


Terc-butil éster do ácido 4-[4-(3-cloro-propóxi)-fenil]-piperazina-1-carboxílico

Uma suspensão de 1-(4-(4-hidróxi)fenil)piperazina carboxilato de terc-butila (5,0 g), 1-bromo-3-cloropropano (3,6 mL) e carbonato de potássio

10 (7,4 g) em acetona (60 mL) foi aquecida em refluxo por 24 horas e deixada resfriar para temperatura ambiente. A suspensão foi filtrada, e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. Cromatografia de sílica-gel do resíduo (acetato de etila/hexano a 30%) deu o composto do título como um sólido amarelo-claro (5,3 g).

15 Exemplo 5



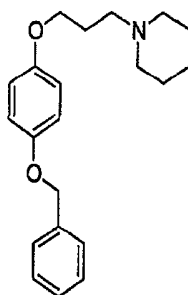
1-[3-(4-Iodo-fenóxi)-propil]-piperidina

Uma suspensão de 4-(3-cloro-1-propóxi)iodobenzeno (5 g), piperidina (2,2 mL), carbonato de sódio (2,7 g) e iodeto de potássio (140 mg) em n-butanol (30 mL) foi aquecida em um banho de 105°C por 18 horas. A mistura resultante foi deixada esfriar para temperatura ambiente, diluída com

20

água (50 mL) e extraída com cloreto de metileno (2x20 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de magnésio) e evaporadas *in vacuo*. Destilação Kugelrohr do resíduo (5 mm Hg, 260°C) deu o composto do título como um sólido cristalino branco (4,8 g).

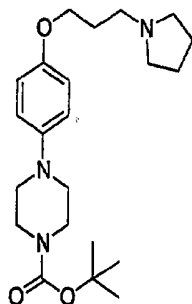
5 Exemplo 6



1-[3-(4-Benzilóxi-fenóxi)-propil]-piperidina

- Uma suspensão de 4-benziloxifenol (30 g), 1-bromo-3-cloropropano (30 mL) e carbonato de potássio (62 g) em acetona (400 mL) foi aquecida em refluxo por 25 horas e deixada esfriar para temperatura ambiente. A suspensão foi filtrada, e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. Recristalização do resíduo (hexanos) deu agulhas finas (29 g). Uma suspensão deste material (32 g), piperidina (14,8 mL), carbonato de sódio (18,3 mL) e iodeto de potássio (95 mg) em n-butanol (140 mL) foi aquecida em um banho de 105°C por 28 horas. A mistura resultante foi deixada esfriar para temperatura ambiente, diluída com água (100 mL) e extraída com cloreto de metileno (3x100 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de magnésio) e evaporadas *in vacuo*. Recristalização do resíduo (etanol) deu o composto do título como um sólido cristalino (29 g).

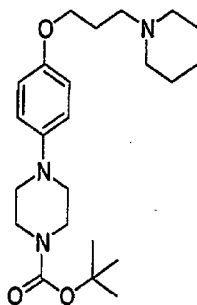
Exemplo 7



Terc-butil éster do ácido 4-[4-(3-pirrodilin-1-il-propóxi)-fenil]-piperazina-1-carboxílico

Uma suspensão do produto do Exemplo 4 (1,0 g), pirrolidina (435 mg), carbonato de sódio (297 mg) e iodeto de potássio (9,3 mg) em n-butanol (5 mL) foi aquecida em um banho de 100°C por 16 horas. A mistura resultante foi deixada esfriar para temperatura ambiente e filtrada em celite. O filtrado foi evaporado *in vacuo*. Cromatografia de sílica-gel do resíduo (amônia-metanol /diclorometano 2M a 5%) deu o composto do título como um sólido amarelo (900 mg).

10 Exemplo 8

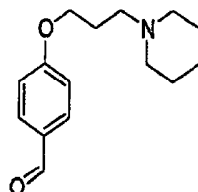


Terc-butil éster do ácido 4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenil]-piperazina-1-carboxílico

Uma suspensão do produto do Exemplo 4 (3,0 g), piperidina (1,4 g), carbonato de sódio (900 mg) e iodeto de potássio (28 mg) em n-butanol (15 mL) foi aquecida em um banho de 100°C por 16 horas. A mistura resultante foi deixada esfriar para temperatura ambiente e filtrada em celite. O filtrado foi evaporado *in vacuo*. Cromatografia de sílica-gel do resíduo (amô-

nia metanólica /diclorometano 2M a 5%) deu o composto do título como um sólido marrom (2,3 g).

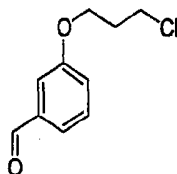
Exemplo 9



4-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-benzaldehyde

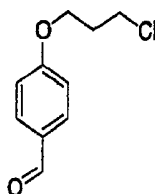
- 5 Uma solução do produto do Exemplo 11 (10 g), piperidina (6,5 mL), carbonato de sódio (8,1 g) e iodeto de potássio (422 mg) em 1-butanol (60 mL) foi aquecida para 105°C por 18 horas, resfriada para TA, diluída com água (50 mL) e extraída com DCM (3x50 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de magnésio) e evaporadas, dando o composto
- 10 do título como um óleo amarelo (11,5 g).

Exemplo 10

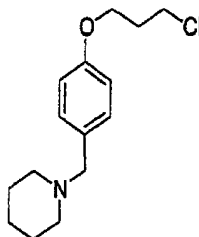


3-(3-Chloro-propoxy)-benzaldehyde

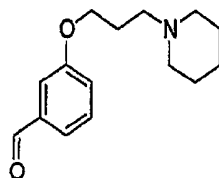
- 15 Uma suspensão de 3-hidroxibenzaldeído (25,0 g), 1-bromo-3-cloropropano (30,4 mL) e carbonato de potássio (50,9 g) em acetona (300 mL) foi aquecida sob refluxo. Após 16 horas, a mistura resultante foi resfriada para TA e filtrada em uma almofada de celite. A almofada foi lavada com acetona (3x20 mL). Os filtrados combinados foram concentrados. Cromatografia do resíduo (acetato de etila/hexano a 15-25%) deu os compostos do título como um óleo amarelo (14,2 g).

Exemplo 114-(3-Cloro-propóxi)-benzaldeído

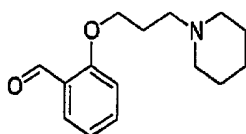
- Uma suspensão de 4-hidroxibenzaldeído (40 g), 1-bromo-3-cloropropano (63 mL) e carbonato de potássio (136 g) em acetona (920 mL) foi aquecida para refluxo por 16 horas. A mistura resultante foi filtrada e o filtrado foi evaporado. Destilação do resíduo (0,5 mm Hg, 220°C) deu o composto do título como um óleo amarelo-pálido que cristalizou quando descansou (46 g).

Exemplo 1210 1-[4-(3-Cloro-propóxi)-benzil]-piperidina

- Uma solução do produto do Exemplo 11 (5,0 g), piperidina (3,1 mL) e ácido acético (2,0 mL) em DCE (100 mL) foi tratada com triacetoxiboridreto de sódio (9,3 g). Após 16 horas, a mistura resultante foi diluída com água (100 mL) e extraída com DCM (3x50 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de magnésio) e evaporadas, dando o composto do título como um óleo âmbar (5,3 g).

Exemplo 133-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-benzaldehyde

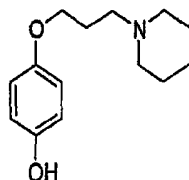
Uma suspensão do produto do Exemplo 10 (4,16 g), carbonato de potássio (5,52 g) e piperidina (5,0 mL) em DMF (25,0 mL) foi aquecida para 80°C por 12 horas. A mistura resultante foi vertida em água (400 mL) e extraída com acetato de etila (3x50 mL) e os extratos combinados foram secos em sulfato de sódio. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica /DCM 2M de 1 a 10%) deu o composto do título como um óleo amarelo (3,14 g).

Exemplo 1410 2-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-benzaldehyde

Uma suspensão de 2-hidroxibenzaldeído (5,43 g), 1-bromo-3-cloropropano (6,5 mL) e carbonato de potássio (13,11 g) em acetona (100 mL) foi aquecida sob refluxo. Após 16 horas, a mistura resultante foi aquecida para TA e vertida em água (400 mL) e extraída com éter (3x100 mL). Os orgânicos foram lavados com água (3x50 mL) e NaOH 1M (2x50 mL) e salmoura. Os filtrados combinados foram concentrados. O excesso de 1-bromo-3-cloropropano foi removido através de destilação (80°C, 2 mm Hg) para dar 1-(3-cloro-propoxy)-benzaldehyde como um óleo amarelo (8,80 g). Uma suspensão deste material (4,81 g), carbonato de potássio (5,04 g) e piperidina 15 (5,0 mL) em DMF (5,0 mL) foi então aquecida para 80°C por 12 horas. A mistura resultante foi vertida em água (400 mL) e extraída com DCM (3x50 mL) e os extratos combinados foram secos em sulfato de sódio. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica /DCM 2M de 1 - 10%) deu o composto 20

do título como um óleo amarelo (1,53 g).

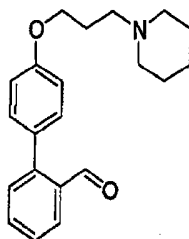
Exemplo 15



4-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-fenol

- Uma suspensão do produto do Exemplo 6 (2,5 g), formiato de amônio (2,7 g) e paládio sobre carbono a 10% (2,5 g) em metanol (100 mL) foi aquecida em um banho de 68°C por 3 horas, e deixada esfriar para a temperatura ambiente. A mistura foi filtrada em Celite, e o filtrado foi evaporado *in vacuo*. Bicarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado, e a mistura foi extraída com diclorometano (4x30 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de magnésio) e evaporadas *in vacuo*, dando o composto do título como um sólido microcristalino rosa (1,3 g) que foi usado sem purificação adicional. Uma pequena amostra (100 mg) foi recristalizada (etanol) para se obter o composto do título como prismas bege (68 mg).

Exemplo 16

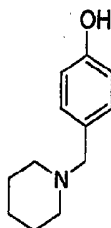


4'-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-bifenil-2-carbaldeído

- Uma solução do produto do Exemplo 5 (593 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (116 mg) e ácido 2-formilfenilborônico (270 mg) em tetraidrofurano (11 mL) foi tratada com uma solução de carbonato de sódio (191 mg) em água (2,7 mL). A mistura resultante foi aquecida em um banho de 65°C por 14 horas e deixada esfriar para temperatura ambiente. Éter (20 mL) e água (10 mL) foram adicionados, e a fase aquosa foi extraída com

éter (2x20 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de magnésio) e evaporadas *in vacuo*. Cromatografia de sílica-gel do resíduo (amônia-metanol /diclorometanol 2M a 2,5%) deu o composto do título como um óleo amarelo-pálido (175 mg).

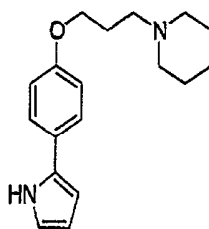
5 Exemplo 17



4-piperidin-1-ilmetil-fenol

Uma solução de 4-hidroxibenzaldeído (10 g), piperidina (8,9 mL) e ácido acético (4,7 mL) em DCE (200 mL) foi tratada com triacetoxiboroi-dreto de sódio (24 g). Após 16 horas, a mistura resultante foi tratada com bicarbonato de sódio aquoso saturado (100 mL) e extraída com DCM (5x100 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de magnésio) e evaporadas. Trituração do resíduo com acetato de etila deu o composto do título como um sólido cristalino branco (5,5 g).

Exemplo 18

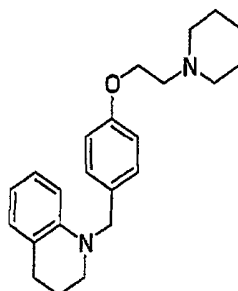


15 1-{3-[4-(1H-Pirrol-2-il)-fenóxi]-propil}-piperidina

A uma solução agitada do produto do Exemplo 5 (4 g) em tetraidrofurano (30 mL) foi adicionado tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0,76 g). A mistura foi agitada em TA por 30 minutos e então tratada com uma solução de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)pirrol-2-borônico (2,57 g) e carbonato de sódio (1,29 g) em água (20 mL). A mistura foi aquecida para refluxo por 1,5 dia. O tetraidrofurano foi removido sob pressão reduzida e a camada aquosa foi

extraída várias vezes com cloreto de metileno. As camadas orgânicas combinadas foram secas (sulfato de sódio), filtradas e concentradas sob pressão reduzida para dar um óleo preto (5,42 g). Cromatografia (acetato de etila/hexano a 50% contendo trietilamina a 2%) deu um óleo laranja-vermelho (3,63 g). Este material (3,63 g) foi dissolvido em uma mistura de metanol (75 mL) e tetraidrofurano (40 mL) e tratado com metóxido de sódio (3,12 g). A mistura foi agitada em TA por 12 horas e então mais metóxido de sódio foi adicionado (1,7 g). Após agitar em TA por mais 12 horas, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo dividido entre éter de dietila e água. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa extraída várias vezes com éter de dietila. As camadas orgânicas combinadas foram secas (sulfato de sódio), filtradas e concentradas, dando o composto do título (2,68 g).

Exemplo 19



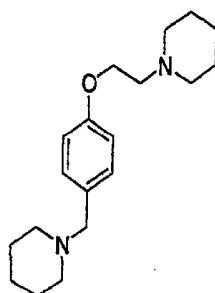
15 $K_i = 37 \text{ nM}$

1-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzyl]-1,2,3,4-tetraidro-quinolina

Uma solução de 4-(2-piperidiletóxi)-benzaldeído (200 mg), 1,2,3,4-tetraidroquinolina (126 mg) e ácido acético (0,11 mL) em dicloroetano (2 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (254 mg). Após 15 horas, a reação foi resfriada bruscamente com bicarbonato de sódio aquoso saturado, e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2x2 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de magnésio) e evaporadas *in vacuo*. Cromatografia de sílica-gel do resíduo (amônia-metanol/diclorometano 2M a 2%) deu o composto do título como um óleo viscoso incolor (51 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,17 (d, $J = 8,8 \text{ Hz}$, 2H),

6,97 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 6,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,60-6,52 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,09 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,36-3,32 (m, 2H), 2,83-2,75 (m, 4H), 2,54-2,47 (m, 4H), 2,03-1,97 (m, 2H), 1,64-1,57 (m, 4H), 1,49-1,42 (m, 2H).

Exemplo 20

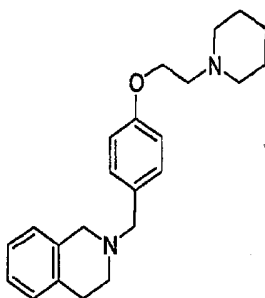


5 $K_i = 5,0$ nM

1-[2-(4-piperidin-1-ilmetil-fenóxi)-etil]-piperidina

Uma solução de 4-(2-piperidiletóxi)-benzaldeído (200 mg), piperidina (80 mg) e ácido acético (1 mL de uma solução preparada a partir de ácido acético (0,5 mL) em dicloroetano (10 mL) em dicloroetano (1 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (254 mg). Após 17 horas, a reação foi resfriada bruscamente com bicarbonato de sódio aquoso saturado, e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2x1 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de magnésio) *in vacuo*. Cromatografia de sílica-gel do resíduo (amônia-metanol/acetato de etila 2M a 5%) deu o composto do título como um óleo amarelo-pálido (69 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,08 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,39 (s, 2H), 2,75 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,54-2,45 (m, 4H), 2,38-2,30 (m, 4H), 1,63-1,52 (m, 8H), 1,47-1,37 (m, 4H).

Exemplo 21

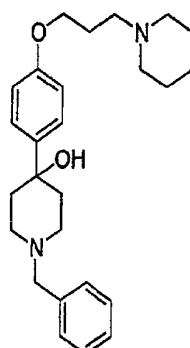


$K_i = 4,0 \text{ nM}$

2-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-benzil]-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolina

1,2,3,4-Tetraidroisoquinolina (126 mg) foi tratada com uma solução de ácido acético (1 mL de uma solução de ácido acético (1 mL) em dicloroetano (10 mL) e a solução de reação foi adicionada a 4-(2-piperidiletóxi)-benzaldeído (200 mg). A mistura resultante foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (254 mg). Após 15 horas, a reação foi resfriada bruscamente com bicarbonato de sódio aquoso saturado, e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2x2 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de magnésio) e evaporadas *in vacuo*. Cromatografia de sílica-gel do resíduo (amônia-metanol/diclorometano 2M a 2%) deu o composto do título como um óleo viscoso incolor (218 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,31 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 2H), 7,13-7,06 (m, 3H), 7,01-6,96 (m, 1H), 6,91-6,86 (m, 2H), 4,12 (t, $J = 6,1 \text{ Hz}$, 2H), 3,62 (s, 4H), 2,90 (t, $J = 5,7 \text{ Hz}$, 2H), 2,81-2,71 (m, 4H), 2,56-2,47 (m, 4H), 1,66-1,57 (m, 4H), 1,50-1,42 (m, 2H).

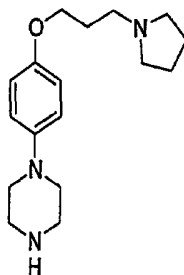
Exemplo 22



$K_i = 0,9 \text{ nM}$

1-benzil-4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenil]-piperidin-4-ol

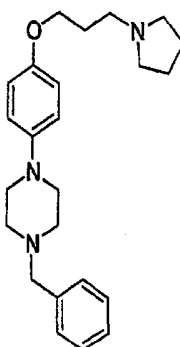
Uma solução do produto do Exemplo 5 (297 mg) em tetraidrofurano (2 mL) foi resfriada para um banho de gelo seco/acetona e tratada com n-butil lítio (0,44 mL de uma solução 2,5 M em hexano). Após 30 minutos, a
 5 solução resultante foi tratada com uma solução de 1-benzil-4-piperidona (0,19 mL) em tetraidrofurano (1 mL). Após 15 minutos, a reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente e resfriada bruscamente com água (3 mL). Os voláteis foram removidos *in vacuo* e o resíduo foi extraído com éter (3x5 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de magnésio)
 10 e evaporadas *in vacuo*. Cromatografia em sílica-gel do resíduo (amônia-metanol/diclorometano 2M a 3%) deu o composto do título como um sólido microcristalino branco (80 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,42-7,22 (m, 7H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,97 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,79-2,72 (m, 2H), 2,50-2,33 (m, 7H), 2,16-2,06 (m, 2H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,77-1,65
 15 (m, 3H), 1,61-1,54 (m, 4H), 1,47-1,39 (m, 2H).

Exemplo 23

$K_i = 1,3 \text{ nM}$

Cloridrato de 1-[4-(3-pirrolidin-1-il-propóxi)-fenil]-piperazina

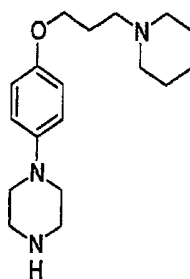
Uma solução do produto do Exemplo 7 (300 mg) em dioxano (5
 20 mL) foi tratada com uma solução de cloreto de hidrogênio 4N em dioxano (2 mL) por 48 horas. Os voláteis foram removidos *in vacuo*, e o resíduo foi tritu-
 rado com éter, dando o composto do título como um sólido marfim (230 mg).
¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄): 7,35-7,33 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,05-7,03 (d, J
 = 8,9 Hz, 2H), 4,13 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,73-3,69 (m, 2H), 3,60 (s amplo, 8H),
 25 3,45-3,41 (m, 2H), 3,16-3,11 (m, 2H), 2,27-2,15 (m, 4H), 2,10-2,05 (m, 2H).

Exemplo 24

$K_i = 1,3 \text{ nM}$

1-benzil-4-[4-(3-pirrolidin-1-il-propóxi)-fenil]-piperazina

- Uma solução do produto do Exemplo 23 (148 mg), benzaldeído (520 mg) e ácido acético (25 mg) em dicloroetano (3 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (121 mg). Após 14 horas, a reação foi parada com bicarbonato de sódio aquoso saturado, e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (120 mL). A fase orgânica foi seca (sulfato de magnésio) e evaporada *in vacuo*. Cromatografia em sílica-gel do resíduo (amônia-metanol/diclorometano 2M a 5%) deu o composto do título como um sólido amarelo-claro (8 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,36-7,24 (m, 5H), 6,94-6,81 (m, 4H), 3,96 (t, $J = 6,4 \text{ Hz}$, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,08 (t, $J = 4,9 \text{ Hz}$, 4H), 2,64-2,60 (m, 4H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,80-1,75 (m, 4H).

Exemplo 25

- 15 $K_i = 1,0 \text{ nM}$

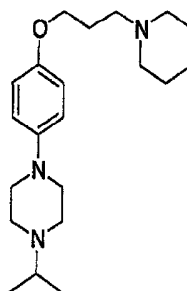
Cloridrato de 1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenil]-piperazina

Uma solução do produto do Exemplo 8 (520 mg) em dioxano (6 mL) foi tratada com uma solução de cloreto de hidrogênio 4N em dioxano (4

mL) por 48 horas. Os voláteis foram removidos *in vacuo*, e o resíduo foi tritura-

do com éter, dando o composto do título como um sólido marfim (750 mg).
¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄): 7,16-7,14 (d, J = 9,0 Hz, 5H), 6,84-6,96 (d, J = 8,9 Hz, 4H), 4,10 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,62 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 12,1 Hz, 2H), 2,67-2,21 (m, 2H), 2,01-1,98 (m, 2H), 1,90-1,76 (m, 3H), 1,70-1,52 (m, 1H).

Exemplo 26

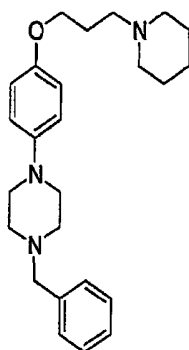


K_i = 0,3 nM

1-Isopropil-4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenil]-piperazina

Uma solução do produto do Exemplo 25 (122 mg), acetona (23 mg) e ácido acético (19 mg) em dicloroetano (3 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (96 mg). Após 14 horas, a reação foi resfriada bruscamente com bicarbonato de sódio aquoso saturado, e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (120 mL). A fase orgânica foi seca (sulfato de magnésio) e evaporada *in vacuo*. Cromatografia em sílica-gel do resíduo (amônia-metanol/diclorometano 2M a 5%) deu o composto do título como um sólido branco (31 mg).
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 6,91-6,87 (m, 2H), 6,85-6,81 (m, 2H), 3,95 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 2,69 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 2,48-2,44 (m, 2H), 2,39 (s amplo, 4H), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,61-1,56 (m, 4H), 1,46-1,40 (m, 2H), 1,09 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

Exemplo 27

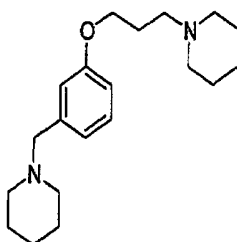


$K_i = 3,0 \text{ nM}$

1-benzil-4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenil]-piperazina

Uma solução do produto do Exemplo 25 (151 mg), benzaldeído (54 mg) e ácido acético (24 mg) em dicloroetano (3 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (119 mg). Após 14 horas, a reação foi resfriada bruscamente com bicarbonato de sódio aquoso saturado e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (120 mL). A fase orgânica foi seca (sulfato de magnésio) e evaporada *in vacuo*. Cromatografia em sílica-gel do resíduo (amônia-metanol/diclorometano 2M a 5%) deu o composto do título como um sólido marfim (73 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,36-7,24 (m, 5H), 6,89-6,80 (m, 4H), 3,94 (t, $J = 6,4 \text{ Hz}$, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,08 (t, $J = 4,9 \text{ Hz}$, 4H), 2,61 (t, $J = 5,0 \text{ Hz}$, 4H), 2,48-2,44 (m, 2H), 2,39 (s amplo, 4H), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,61-1,56 (m, 4H), 1,46-1,40 (m, 2H).

Exemplo 28



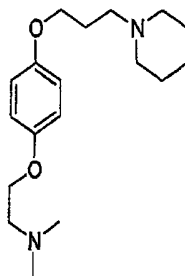
$K_i = 0,3 \text{ nM}$

Dicloridrato de 4-[3-(3-piperidin-1-ilmetil-fenóxi)-propil]-morfolina

Uma solução do produto do Exemplo 10 (1,0 g), piperidina (0,55 mL) e ácido acético (0,29 mL) em DCE (10 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (1,5 g). Após 16 horas, bicarbonato de sódio aquoso satu-

rado foi adicionado. A mistura resultante foi extraída com DCM (3x10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de magnésio) e evaporadas, dando um material que foi dissolvido em n-butanol (20 mL), tratadas com piperidina (0,65 mL), carbonato de sódio (800 mg) e iodeto de potássio (42 mg) e aquecidas para 105°C. Após 16 horas, a reação foi resfriada para TA, tratada com água (10 mL) e extraída com DCM (3x20 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de magnésio) e evaporadas. O resíduo foi tratado com éter (20 mL) e filtrado. O filtrado foi tratado com cloreto de hidrogênio (2,5 mL de uma solução 2M em éter) seguido por metila (3 mL). A solução resultante foi agitada por 1 hora e evaporada. Metanol (10 mL) foi adicionado e a suspensão resultante foi aquecida para dissolver todos os sólidos. A mistura foi resfriada para TA e éter (30 mL) foi lentamente adicionado. A filtração deu o composto do título como um pó branco amorfo (0,74 g). ¹H RMN (400 MHz, MeOH-*d*₄): 7,19 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89-6,87 (m, 2H), 6,79-6,76 (m, 1H), 4,00 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,47 (d, J = 7,6 Hz, 10H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,62-1,54 (m, 8H), 1,45-1,42 (m, 4H).

Exemplo 29



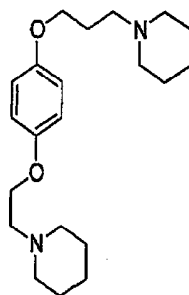
$K_i = 2,3 \text{ nM}$

Dimetil-2-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenóxi]-etil)-amina

Uma suspensão do produto do Exemplo 15 (217 mg), 2-piperidiletan-1-ol (119 mg) e polímero apoiado em trifenilfosfina (613 mg, teor de fósforos de 3 mmoles/g) em diclorometano (4 mL) foi tratada com uma solução de azodicarboxilato de di-terc-butila (318 mg) em diclorometano (1 mL). A mistura resultante foi agitada por 3 horas e filtrada. Cromatografia do filtrado (amônia-metanol/diclorometano 2M a 2%) deu o composto do tí-

tulo como um sólido branco ceroso (58 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 6,86-6,79 (m, 4H), 4,01 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,94 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,70 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,51-2,37 (m, 6H), 2,33 (s, 6H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,64-1,57 (m, 4H), 1,47-1,40 (m, 2H).

5 Exemplo 30

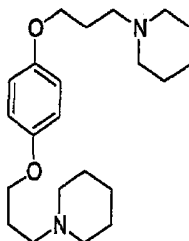


$K_i = 0,4$ nM

1-{3-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-fenóxi]-propil}-piperidina

Uma suspensão do produto do Exemplo 15 (217 mg), 2-piperidiletan-1-ol (119 mg) e polímero apoiado em trifenilfosfina (613 mg, teor de fósforo de 3 mmoles/g) em diclorometano (4 mL) foi tratada com uma solução de azodicarboxilato de di-terc-butila (318 mg) em diclorometano (1 mL). A mistura resultante foi agitada por 3 horas e filtrada. Cromatografia do filtrado (amônia-metanol/diclorometano 2M a 2%) deu o composto do título como um sólido branco ceroso (58 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 6,82 (s, 4H), 4,05 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,94 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,74 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,53-2,30 (m, 10H), 1,99-1,90 (m, 2H), 1,64-1,55 (m, 8H), 1,49-1,39 (m, 4H).

Exemplo 31



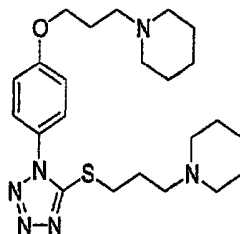
$K_i = 0,5$ nM

1-{3-[4-(3-piperidin-1-yl-propóxi)-fenóxi]-propil}-piperidina

Uma suspensão do produto do Exemplo 15 (132 mg), 1-(3-

hidroxipropil)piperidina (132 mg) e polímero apoiado em trifenilfosfina (613 mg, teor de fósforo de 3 mmoles/g) em diclorometano (4 mL) foi tratada com uma solução de azodicarboxilato de di-terc-butila (318 mg) em diclorometano (1 mL). A mistura resultante foi agitada por 3 horas e filtrada. Cromatografia do filtrado (amônia-metanol/diclorometano 2M a 2%) deu o composto do título como um sólido ceroso (39 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 6,81 (s, 4H), 3,94 (t, J = 3,94, 4H), 2,49-2,34 (m, 12H), 1,99-1,90 (m, 4H), 1,63-1,55 (m, 8H), 1,47-1,40 (m, 4H).

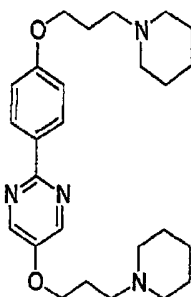
Exemplo 32



10 $K_i = 0,5 \text{ nM}$

1-(3-{4-[5-(3-piperidin-1-yl-propylsulfanyl)-tetrazol-1-yl]-fenóxi}-propil)-piperidina

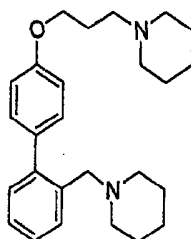
Uma suspensão de 1-(4-hidroxifenil)-1H-tetrazol-5-tiol (175 mg), o produto do Exemplo 1 (256 mg) e polímero apoiado em trifenilfosfina (600 mg, teor de fósforo de 3 mmoles/g) em diclorometano (5 mL) foi tratada com azodicarboxilato de di-terc-butila (456 mg). A mistura resultante foi agitada por 24 horas e filtrada. Cromatografia do filtrado (amônia-metanol/diclorometano 2M a 5%) deu o composto do título como um óleo incolor (25 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,40-7,35 (m, 2H), 7,07-6,94 (m, 2H), 4,00 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,33 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,43-2,40 (m, 2H), 2,36-2,29 (m, 10H), 1,97- 1,89 (m, 4H), 1,56-1,46 (m, 8H), 1,40-1,35 (m, 4H).

Exemplo 33

$$K_i = 13 \text{ nM}$$

5-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-2-[4-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-phenyl]-pyrimidina

- Uma suspensão de 2-(4-hidroxifenil)-5-pirimidinol (169 mg), o
 5 produto do Exemplo 1 (256 mg) e polímero apoiado em trifenilfosfina (600 mg, teor de fósforo 3 mmoles/g) em diclorometano (5 mL) foi tratada com azodicarboxilato de di-terc-butila (456 ml). A mistura resultante foi agitada por 24 horas e filtrada. Cromatografia do filtrado (amônia-metanol/diclorometano 2M a 5%) deu o composto do título como um sólido branco (6,7 mg). ¹H
 10 RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,24 (s, 2H), 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,82 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,60-2,36 (m, 12H), 2,07-2, (m, 2H), 1,73-1,63 (m, 6H), 1,61-1,55 (m, 4H), 1,48-1,44 (m, 4H).

Exemplo 34

$$K_i = 1,5 \text{ nM}$$

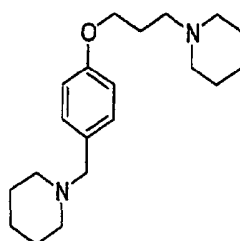
1-[3-(2'-piperidin-1-ylmetil-bifenil-4-ilóxi)-propil]-piperidina

- O produto do Exemplo 16 (75 mg) foi tratado com 1 mL de uma solução preparada a partir de piperidina (0,28 mL) e ácido acético (0,29 mL) em dicloroetano (10 mL). A solução resultante foi tratada com triacetoxiboridreto de sódio (68 mg). Após 16 horas, a reação foi parada com bicarbo-

nato de sódio aquoso saturado, e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3x1 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de magnésio) e evaporadas *in vacuo*. Cromatografia de sílica-gel do resíduo (amônia-metanol/diclorometano 2M a 4%) deu o composto do título como um

5 óleo incolor (43 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,52 (dd, $J = 6,9, 2,0$ Hz, 1H), 7,34-7,20 (m, 5H), 6,92 (d, $J = 6,92$ Hz, 2H), 4,05 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 2,35 (s, 2H), 2,54-2,25 (m, 10H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,64-1,35 (m, 12H).

Exemplo 35



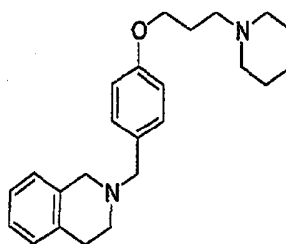
$K_i = 0,3$ nM

10 1-[3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenóxi)-propil]-piperidina

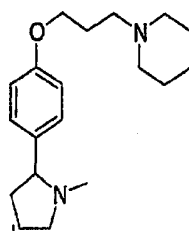
Uma solução do produto do Exemplo 12 (6,13 g), piperidina (3,0 mL), carbonato de sódio (3,6 g) e iodeto de potássio (190 mg) em n-butanol (50 mL) foi aquecida para 105°C por 21 horas, resfriada para TA e tratada com água (50 mL). A mistura resultante foi extraída com DCM (4x50 mL) e

15 as fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de magnésio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/metanol 2M a 5%) deu o composto do título como um sólido ceroso (3,2 g). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,19 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,83 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,97 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,4 (s, 2H), 2,48-2,31 (m, 10H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,62-1,52 (m, 8H),

20 1,47-1,38 (m, 4H).

Exemplo 362-[4-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-benzyl]-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolina

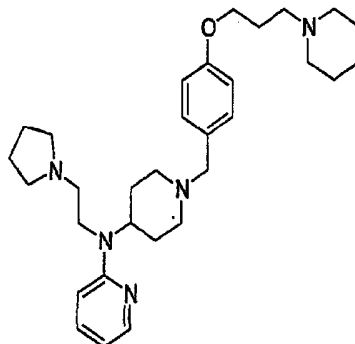
Uma solução do produto do Exemplo 11 (1,0 g), 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolina (0,069 mmol) e ácido acético (0,29 mL) em DCE (10 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (1,5 g). Após 16 horas, bicarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado. A mistura resultante foi extraída com DCM (3x10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de magnésio) e evaporadas, dando um material que foi dissolvido em n-butanol (20 mL), tratadas com piperidina (0,65 mL), carbonato de sódio (800 mg) e iodeto de potássio (42 mg) e aquecidas para 105°C. Após 16 horas, a reação foi aquecida para TA, tratada com água (10 mL) e extraída com DCM (3x20 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de magnésio) e evaporadas. O resíduo foi tratado com éter (20 mL) e filtrado. O filtrado foi tratado com cloreto de hidrogênio (2,5 mL de uma solução 2M em éter) seguido por metanol (3 mL). A solução resultante foi agitada por 1 hora e evaporada. O resíduo foi seco *in vacuo*, e éter foi adicionado, seguido por metanol suficiente para fazer com que um precipitado se forme. Filtração deu o composto do título como um pó rosa amorfo (0,86 g). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,27 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,13-7,05 (m, 4H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,89-6,83 (m, 2H), 4,00 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,60 (s, 4H), 2,89 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,53-2,37 (m, 6H), 2,03-1,95 (m, 2H), 1,64-1,57 (m, 4H), 1,49-1,40 (m, 2H).

Exemplo 37

$K_i = 0,4 \text{ nM}$

1-{3-[4-(1-metil-pirrolidin-2-il)-fenóxi]-propil}-piperidina

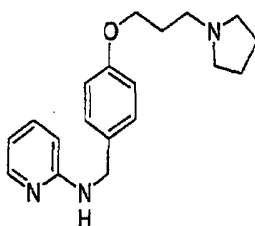
O produto do Exemplo 5 (0,345 g) em éter de dietila (10 mL) foi resfriado para -78°C e tratado com n-butil lítio (0,5 mL, 2,5 M em hexano) e agitado a -78°C por mais 10 minutos com o que a mistura de reação foi aquecida para 0°C por 2-3 minutos, então novamente resfriada para -78°C . À solução fria foi então adicionada metilpirrolidinona (0,099 g) e a mistura de reação foi aquecida para temperatura ambiente. Separadamente, uma solução de boroidreto de sódio (0,04 g) e ácido trifluoracético (0,08 mL) em éter de dietila (5 mL) foi preparada e a mistura de reação adicionada a esta solução em gotas com agitação rápida. Após 75 minutos, a mistura de reação foi tratada com uma solução de carbonato de sódio a 20% e extraída com acetato de etila (3x25 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, secos em sulfato de sódio, filtrados e evaporados. O resíduo foi purificado através de cromatografia de sílica-gel (amônia metanólica/DCM a 4%) para dar o composto do título (0,03 g). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,21 (d, $J = 8,3 \text{ Hz}$, 2H), 6,85 (d, $J = 8,3 \text{ Hz}$, 2H), 3,98 (t, $J = 6,3, 6,56 \text{ Hz}$, 2H), 3,20 (t, $J = 8,5 \text{ Hz}$, 1H), 2,95 (t, $J = 8,3 \text{ Hz}$, 1H), 2,17-2,57 (m, 7H), 2,11 (s, 3H), 1,95 (m, 3H), 1,74 (m, 3H), 1,57 (m, 4H), 1,37-1,48 (m, 2H).

Exemplo 38

$$K_i = 1,2 \text{ nM}$$

{1-[4-(3-piperidin-1-yl-propóxi)-benzil]-piperidin-4-il}-piridin-2-il-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina

- 5 Uma solução do produto do Exemplo 9 (30 mg), piperidin-4-il-piridin-2-il-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina (29,8 mg) e ácido acético (0,015 mL) em DCM (1 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (38 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (1 mL) e extraída com DCM (3x3 mL). As fases orgânicas combinadas foram
- 10 secas (sulfato de sódio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 1-10%) deu o composto do título como um óleo incolor (26 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,12 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,53-6,47 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 3,99 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,51-3,47 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,62 (m,
- 15 6H), 2,49 (m, 2H), 2,42 (m, 4H), 2,12 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,84-1,78 (m, 5H), 1,75 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,63-1,57 (m, 4H), 1,44 (m, 2H).

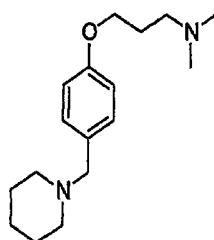
Exemplo 39

$$K_i = 4,5 \text{ nM}$$

Piridin-2-il-[4-(3-pirrolidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina

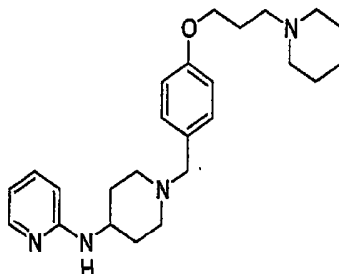
Uma solução de 4-(3-Pirrolidin-1-il-propóxi)-benzaldeído (0,51 g), 2-aminopiridina (0,24 g) e ácido acético (0,13 mL) em DCM (7 mL) foi tratada com triacetoxiborodireto de sódio (650 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (10 mL) e extraída com DCM (3x10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de sódio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 1-4%) deu o composto do título como um sólido esbranquiçado (500 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,09 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,58 (m, 1H), 6,36 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,41 (d, J = 5,5, 2H), 4,01 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,54 (m, 4H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,79 (m, 4H).

Exemplo 40

 $K_i = 5.7 \text{ nM}$

15 Dimetil-[3-(4-piperidin-1-il-metil-fenóxi)-propóxi]-amina

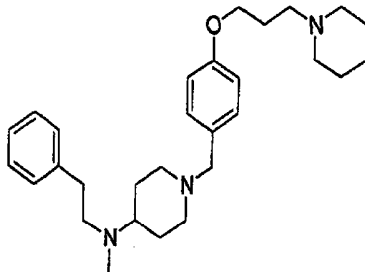
Uma suspensão de 3-dimetilamino-1-propanol (0,178 mL), o produto do Exemplo 17 (191 mg), trifenilfosfina suportado em polímero (667 mg; carregamento: 3 mmol/g) e di-terc-butilazodicarboxilato (345 mg) em DCM (15 mL) foi agitada por 16 horas. A mistura resultante foi filtrada em uma almofada de celite e lavada com DCM (3x3 mL). Os filtrados combinados foram concentrados. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 1-6%) deu o composto do título como um óleo incolor (90 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,00 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,40 (s, 2H), 2,44 (t, J = 7,4, 2H), 2,35 (s amplo, 4H), 2,25 (s, 6H), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,58-1,53 (m, 4H), 1,44-1,39 (m, 2H).

Exemplo 41

$$K_i = 0,8 \text{ nM}$$

{1-[4-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-benzyl]-piperidin-4-yl}-piridin-2-il-amina

Uma solução do produto do Exemplo 9 (240 mg), piperidin-4-il-
 5 piridin-2-ilamina (166 mg) e ácido acético (0,12 mL) em DCM (5 mL) foi tra-
 tada com triacetoxiboroidreto de sódio (290 mg). Após 16 horas, a mistura
 resultante foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (7 mL) e extraída com
 DCM (3x10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de
 sódio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M
 10 a 3%) deu o composto do título como um óleo incolor (188 mg). ¹H RMN
 (400 MHz, CDCl₃): 8,06 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,84
 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,53 (m, 1H), 6,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,36 (amplo, m,
 1H), 3,99 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,45 (s, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,47
 (m, 2H), 2,47 (amplo, 3H), 2,15 (m, 2H), 2,05-1,93 (m, 4H), 1,62-1,54 (m,
 15 4H), 1,50 (m, 1H), 1,44 (m, 2H).

Exemplo 42

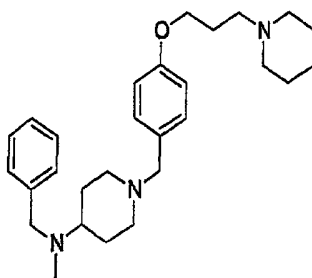
$$K_i = 1,1 \text{ nM}$$

Metil-fenetil-{1-[4-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-benzyl]-piperidin-4-yl}-amina

Uma solução do produto do Exemplo 9 (152 mg), metil-fenetil-

piperidin-4-il-amina (128 mg) e ácido acético (0,11 mL) em DCM (3 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (190 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (5 mL) e extraída com DCM (3x10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de sódio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M 1-5%) deu o composto do título como um óleo incolor (148 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,29-7,25 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 5H), 6,83 (j, J = 8,6 Hz, 2H), 3,99 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,77-2,66 (m, 4H), 2,47 (m, 2H), 2,40 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,00-1,88 (m, 4H), 1,71 (m, 2H), 1,62-1,55 (m, 6H), 1,4 (m, 2H).

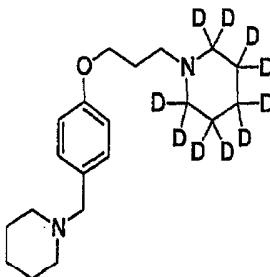
Exemplo 43



$K_i = 0,5 \text{ nM}$

Benzil-metil-[1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-il]-amina

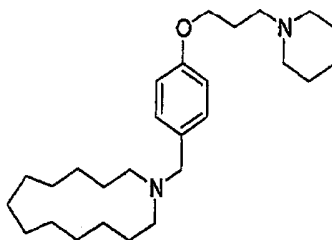
Uma solução do produto do Exemplo 9 (155 mg), benzil-metil-piperidin-4-il-amina (123 mg) e ácido acético (0,11 mL) em DCM (3 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (190 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (5 mL) e extraída com DCM (3x10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de sódio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 1-5%) deu o composto do título como um óleo incolor (155 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,31-7,28 (m, 4H), 7,24-7,18 (m, 3H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,99 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,40 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,01-1,88 (m, 4H), 1,77 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,59 (m, 4H), 1,44 (m, 2H).

Exemplo 44

$$K_i = 0,5 \text{ nM}$$

1-[3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenóxi)-propil]-decadeutério-piperidina

- Uma suspensão do produto do Exemplo 12 (1,0 g), perdeutero-
- 5 piperidina (0,58 mL), carbonato de sódio (3,6 g) e iodeto de potássio (30 mg) em 1-butanol (15 mL) foi aquecida para 105°C por 16 horas, resfriada para TA, diluída com água (6 mL) e extraída com DCM (3x12 mL). As fases orgâ-
- nicas combinadas foram secas (sulfato de magnésio) e evaporadas. Cro-
- matografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 3%) deu o composto
- 10 do título como um óleo amarelo (872 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,46 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,38-2,28 (s amplo, 4H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,59-1,50 (m, 4H), 1,45-1,34 (m, 2H).

Exemplo 45

- 15 $K_i = 2,5 \text{ nM}$

1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-azaciclotridecano

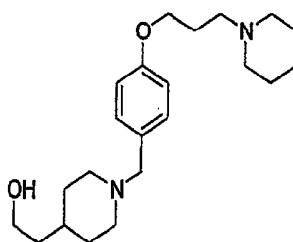
Uma solução do produto do Exemplo 9 (175 mg), dodecametile-

noamina (143 mg) e ácido acético (0,09 mL) em DCE (3 mL) foi tratada com

triacetoxiboroidreto de sódio (210 mg). Após 16 horas, a mistura resultante

foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (1 mL) e extraída com DCM (3x3 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de magnésio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 3%) deu o composto do título como um óleo incolor (140 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,99 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,50-2,31 (m, 10H), 2,01-1,93 (m, 2H), 1,63-1,56 (m, 4H), 1,48-1,34 (m, 22H).

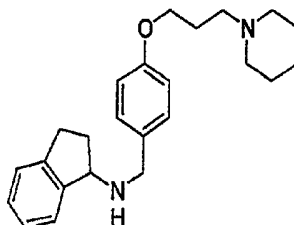
Exemplo 46



$$K_i = 1,2 \text{ nM}$$

10 2-{1-[4-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-benzyl]-piperidin-4-yl}-ethanol

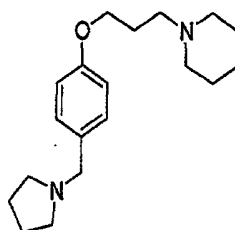
Uma solução do produto do Exemplo 9 (175 mg), 4-hidroxietilpiperidina (101 mg), (143 mg) e ácido acético (0,02 mL) em DCE (3 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (210 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (1 mL) e extraída com DCM (3x3 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de magnésio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 3%) deu o composto do título como um óleo incolor (80 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,19 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,88-2,82 (m, 2H), 2,50-2,33 (m, 7H), 2,01-1,86 (m, 4H), 1,68-1,55 (m, 6H), 1,52-1,37 (m, 5H), 1,31-1,20 (m, 2H).

Exemplo 47

$$K_i = 1,0 \text{ nM}$$

Indan-1-yl-[4-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-benzyl]-amina

- Uma solução do produto do Exemplo 9 (175 mg), 1-aminoindano
 5 (0,10 mL) e ácido acético (0,09 mL) em DCE (3 mL) foi tratada com triaceto-
 xiboroidreto de sódio (210 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi trata-
 da com hidróxido de sódio a 10% (1 mL) e extraída com DCM (3x3 mL). As
 fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de magnésio) e evapora-
 das. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 2,5%) deu o
 10 composto do título como um óleo incolor (119 mg). ¹H RMN (400 MHz,
 CDCl₃): 7,37-7,34 (m, 1H), 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,25-7,17 (m, 3H), 6,86
 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,28 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 3,99 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,86 (d, J
 = 13 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 13 Hz, 1H), 3,05-2,96 (m, 1H), 2,85-2,76 (m, 1H),
 2,49-2,36 (m, 6H), 2,00-1,82 (m, 3H), 1,62-1,55 (m, 4H), 1,47-1,39 (m, 2H).

15 Exemplo 48

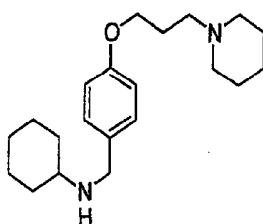
$$K_i = 1,2 \text{ nM}$$

1-[3-(4-Pirrolidin-1-ilmetil-fenóxi)-propil]-piperidina

- Uma solução do produto do Exemplo 9 (175 mg), pirrolidina
 (0,07 mL) e ácido acético (0,09 mL) em DCE (3 mL) foi tratada com triaceto-
 20 xiboroidreto de sódio (210 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi trata-

da com hidróxido de sódio a 10% (1 mL) e extraída com DCM (3x3 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de magnésio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 3%) deu o composto do título como um óleo incolor (27 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,0 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,99 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,50-2,32 (m, 10H), 2,01-1,92 (m, 2H), 1,79-1,72 (m, 4H), 1,61-1,54 (m, 4H), 1,49-1,40 (m, 2H).

Exemplo 49

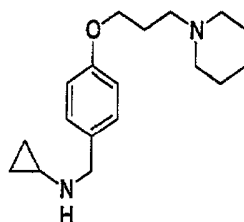


$$K_i = 1,0 \text{ nM}$$

10 Cicloexil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina

Uma solução do produto do Exemplo 9 (175 mg), aminocicloexano (0,09 mL) e ácido acético (0,09 mL) em DCE (3 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (210 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (1 mL) e extraída com DCM (3x3 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de magnésio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 2,5%) deu o composto do título como um óleo incolor (84 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,21 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,50-2,35 (m, 7H), 2,00-1,86 (m, 4H), 1,76-1,68 (m, 2H), 1,64-1,55 (m, 5H), 1,47-1,39 (m, 2H), 1,30-1,04 (m, 5H).

Exemplo 50

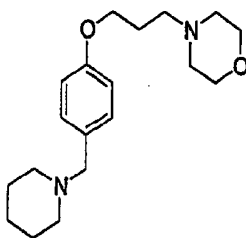


$$K_i = 1,0 \text{ nM}$$

Ciclopropil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina

- Uma solução do produto do Exemplo 9 (175 mg), aminociclopropano (0,05 mL) e ácido acético (0,09 mL) em DCE (3 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (210 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (1 mL) e extraída com DCM (3x3 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de magnésio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 4%) deu o composto do título como um óleo incolor (113 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,49-2,35 (m, 6H), 2,16-2,09 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,62-1,55 (m, 4H), 1,47-1,39 (m, 2H), 0,45-0,34 (m, 4H).

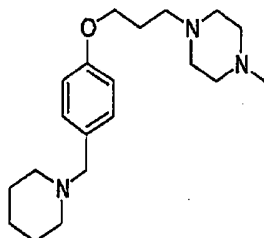
Exemplo 51



$$K_i = 4,0 \text{ nM}$$

15 4-[3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenóxi)-propil]-morfolina

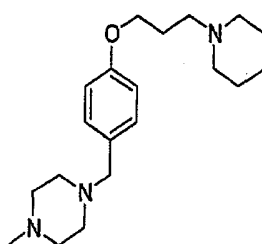
- Uma suspensão do produto do Exemplo 12 (268 mg), morfolina (0,11 mL), carbonato de sódio (159 g) e iodeto de potássio (8,3 mg) em 1-butanol (4 mL) foi aquecida para 105°C por 16 horas, resfriada para TA, diluída com água (2 mL) e extraída com DCM (3x3 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de magnésio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 2,5%) deu o composto do título como um óleo amarelo (93 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,01 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,72 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,40 (s, 2H), 2,54-2,44 (m, 6H), 2,34 (s amplo, 4H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,58-1,52 (m, 4H), 1,45-1,38 (m, 2H).

Exemplo 52

$K_i = 25 \text{ nM}$

1-metil-4-[3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenóxi)-propil]-piperazina

Uma suspensão do produto do Exemplo 12 (268 mg), N-metilpiperazina (0,14 mL), carbonato de sódio (159 g) e iodeto de potássio (8,3 mg) em 1-butanol (4 mL) foi aquecida para 105°C por 16 horas, resfriada para TA, diluída com água (2 mL) e extraída com DCM (3x3 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de magnésio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 4%) deu o composto do título como um óleo amarelo (86 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,19 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,99 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,53-2,30 (m, 14H), 2,28 (s, 3H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,59-1,50 (m, 4H), 1,44-1,38 (m, 2H).

Exemplo 53

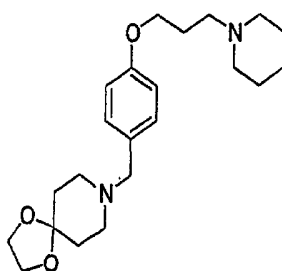
$K_i = 2,5 \text{ nM}$

1-metil-4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperazina

Uma solução do produto do Exemplo 9 (175 mg), N-metilpiperazina (0,09 mL) e ácido acético (0,09 mL) em DCE (3 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (210 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (1 mL) e extraída com DCM (3x3 mL).

As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de magnésio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 4%) deu o composto do título como um óleo incolor (79 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,20 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 3,97 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,50-2,35 (m, 14H), 2,28 (s, 3H), 2,00-1,93 (m, 2H), 1,62-1,55 (m, 4H), 1,47-1,40 (m, 2H).

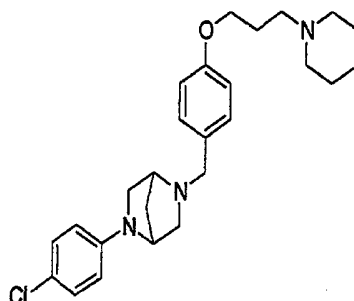
Exemplo 54



$K_i = 1,0$ nM

8-[4-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-benzyl]-1,4-dioxo-8-aza-espiro[4.5]decano

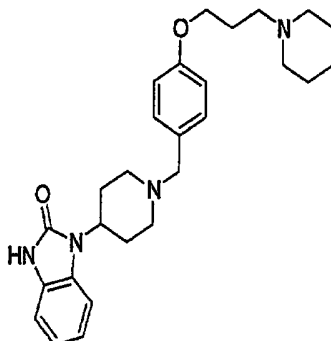
Uma solução do produto do Exemplo 9 (175 mg), 1,4-dioxo-8-azaespiro[4.5]decano (112 mg) e ácido acético (0,01 mL) em DCE (3 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (210 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (1 mL) e extraída com DCM (3x3 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de magnésio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 2,5%) deu o composto do título como um óleo incolor (68 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,20 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 3,98 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,94 (s, 4H), 3,45 (s, 2H), 2,53-2,35 (m, 10H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,75-1,71 (m, 4H), 1,62-1,55 (m, 4H), 1,47-1,39 (m, 2H).

Exemplo 55

$$K_i = 1,4 \text{ nM}$$

2-(4-Cloro-fenil)-5-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-2,5-diaza-bi-
clo[2.2.1]heptano

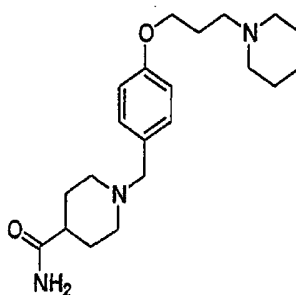
- 5 Uma solução do produto do Exemplo 9 (175 mg), bromidrato de 2-fenil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano (162 mg) e ácido acético (0,09 mL) em DCE (3 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (210 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (1 mL) e extraída com DCM (3x3 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas
- 10 (sulfato de magnésio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 2,5%) deu o composto do título como um óleo incolor (111 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,19 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,14 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,82 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,47 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,15 (s amplo, 1H), 3,97 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,52 (s amplo, 1H), 3,35 (dd, $J =$
- 15 8,8, 2,2 Hz, 1H), 3,27 (dd, $J = 9,0$ Hz, 0,8 Hz, 1H), 2,89 (dd, $J = 9,6$, 2,0 Hz, 1H), 2,63 (dd, $J = 9,6$, 1,1 Hz, 1H), 2,48-2,35 (m, 5H), 2,05-1,83 (m, 5H), 1,62-1,54 (m, 4H), 1,47-1,39 (m, 2H).

Exemplo 56

$$K_i = 1,5 \text{ nM}$$

1-{1-[4-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-benzyl]-piperidin-4-yl}-1,3-dihydro-benzimidazol-2-one

- 5 Uma solução do produto do Exemplo 9 (175 mg), 1-piperidin-4-yl-1,3-dihidro-benzimidazol-2-ona (170 mg) e ácido acético (0,09 mL) em DCE (3 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (210 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (1 mL) e extraída com DCM (3x3 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas
- 10 (sulfato de magnésio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 2,5%) deu o composto do título como um óleo incolor (111 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 10,47 (s amplo, 1H), 7,30-7,23 (m, 3H), 7,12-7,01 (m, 3H), 6,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,42-4,32 (m, 1H), 4,00 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,07-3,01 (m, 2H), 2,52-2,30 (m, 8H), 2,15 (dd, $J = 12, 12\text{H}$, 2H), 2,02-1,94 (m, 2H), 1,83-1,76 (m, 2H), 1,64-1,55 (m, 4H), 1,48-1,40 (m, 2H).

Exemplo 57

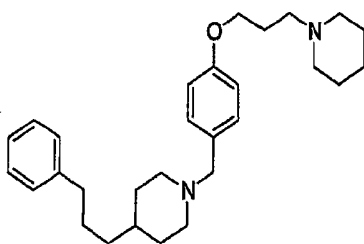
$$K_i = 1,0 \text{ nM}$$

Amida do ácido 1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidina-4-carboxílico

Uma solução do produto do Exemplo 9 (175 mg), amida do ácido piperidina-4-carboxílico (100 mg) e ácido acético (0,1 mL) em DCE (3 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (210 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (1 mL) e extraída com DCM (3x3 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de magnésio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 5%) deu o composto do título como um óleo incolor (84 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,91 (s amplo, 1H), 5,61 (s amplo, 1H), 3,99 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,94-2,88 (m, 2H), 2,49-2,35 (m, 6H), 2,17-2,08 (m, 1H), 2,01-1,91 (m, 4H), 1,87-1,67 (m, 4H), 1,62-1,55 (m, 4H), 1,47-1,40 (m, 2H).

Exemplo 58



15 $K_i = 1,9 \text{ nM}$

1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-4-(3-fenil-propil)-piperidina

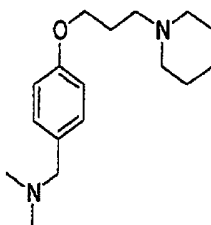
Uma solução do produto do Exemplo 9 (175 mg), 4-(3-fenil-propil)-piperidina (158 mg) e ácido acético (0,09 mL) em DCE (3 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (210 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (1 mL) e extraída com DCM (3x3 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de magnésio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 2%) deu o composto do título como um óleo incolor (107 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,28-7,13 (m, 7H), 6,82 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,97 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,87-2,81 (m, 2H), 2,57 (dd, J = 7,7, 7,7 Hz,

25

2H), 2,49-2,35 (m, 6H), 2,00-1,82 (m, 4H), 1,66-1,55 (m, 8H), 1,47-1,39 (m, 2H), 1,30-1,16 (m, 5H).

Exemplo 59

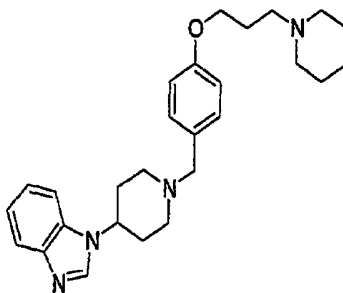


$K_i = 2,0 \text{ nM}$

5 Dimetil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina

Uma solução do produto do Exemplo 9 (175 mg), cloridrato de dimetilamina (64 mg) e ácido acético (0,05 mL) em DCE (3 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (210 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (1 mL) e extraída com DCM (3x3 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de magnésio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 3%) deu o composto do título como um óleo incolor (70 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,19 (d, $J = 8,6 \text{ Hz}$, 2H), 6,85 (d, $J = 8,6 \text{ Hz}$, 2H), 3,99 (t, $J = 6,4 \text{ Hz}$, 2H), 3,35 (s, 2H), 2,50-2,35 (m, 6H), 2,22 (s, 6H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,63-1,55 (m, 4H), 1,46-1,40 (m, 2H).

Exemplo 60



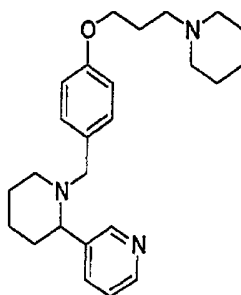
$K_i = 2,0 \text{ nM}$

1-{1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-il}-1H-benzimidazol

Uma solução do produto do Exemplo 9 (82 mg), 1-piperidin-4-il-1H-benzimidazol (62 mg) e ácido acético (0,03 mL) em DCM (3 mL) foi tra-

tada com triacetoxiboroidreto de sódio (110 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (5 mL) e extraída com DCM (3x10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de sódio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 1-5%) deu o composto do título como um óleo incolor (81 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,98 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,30-7,20 (m, 4H), 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,18 (m, 1H), 4,00 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,10-3,03 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,41 (amplo, 4H), 2,21-2,10 (m, 5H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,62-1,55 (m, 4H), 1,47-1,39 (m, 2H).

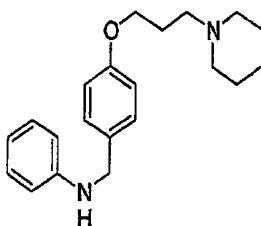
10 Exemplo 61



$$K_i = 2,0 \text{ nM}$$

1-[4-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-benzil]-1,2,3,4,5,6-hexaidro-[2,3']bipiridinila

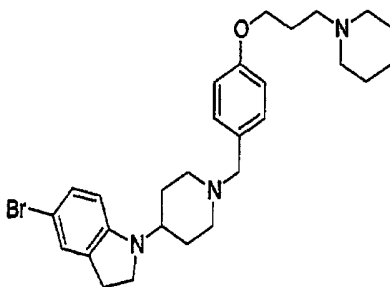
Uma solução do produto do Exemplo 9 (174 mg), 1,2,3,4,5,6-hexaidro-[2,3']bipiridinila (111 mg) e ácido acético (0,05 mL) em DCM (3 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (240 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (5 mL) e extraída com DCM (3x10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de sódio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 1-5%) deu o composto do título como um óleo incolor (112 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,63 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,97 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,61 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,79 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,48 (m, 2H), 2,41 (amplo, 4H), 2,01-1,98 (m, 5H), 2,01-1,89 (m, 3H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,63-1,51 (m, 4H), 1,48-1,39 (m, 2H).

Exemplo 62

$$K_i = 7,0 \text{ nM}$$

Fenil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina

Uma solução do produto do Exemplo 9 (277 mg), anilina (108 mg) e ácido acético (0,07 mL) em DCM (5 mL) foi tratada com triacetoxiboridreto de sódio (340 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (10 mL) e extraída com DCM (3x10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de sódio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 1-5%) deu o composto do título como um óleo incolor (256 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,27 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 6,72 (m, 2H), 6,64 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,00 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,94 (amplo, 1H), 2,48 (m, 2H), 2,41 (amplo, 4H), 1,98 (m, 2H), 1,64-1,57 (m, 4H), 1,48-1,41 (m, 2H).

Exemplo 63

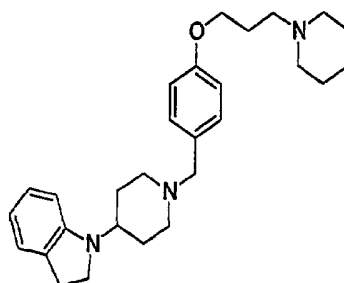
$$K_i = 3,0 \text{ nM}$$

5-bromo-1-({1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-il}-2,3-diidro-1H-indol

Uma solução do produto do Exemplo 9 (93 mg) e 5-bromo-1-piperidin-4-il-2,3-diidro-1H-indol*2 TFA (191 mg) em DCM (2 mL) foi tratada com triacetoxiboridreto de sódio (150 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (5 mL) e extraída com DCM

(3x10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de sódio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 1-5%) deu o composto do título como um óleo incolor (79 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,11-7,07 (m, 2H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 2H),
 5 6,23 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,00 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,37 (7, J = 8,3 Hz, 2H), 3,28 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,90 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,47 (amplo, 4H), 2,06-1,97 (m, 4H), 1,75-1,60 (m, 8H), 1,50-1,43 (m, 2H).

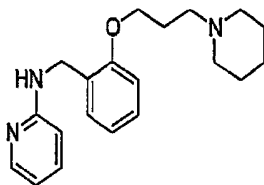
Exemplo 64



K_i = 2,0 nM

10 1-{1-[4-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-benzyl]-piperidin-4-yl}-2,3-dihydro-1H-indol

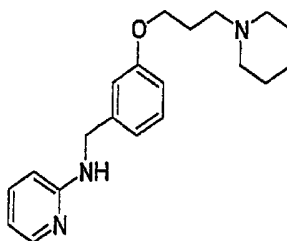
Uma solução do produto do Exemplo 9 (112 mg) e 1-piperidin-4-il-2,3-diidro-1H-indol*2TFA (194 mg) em DCM (2 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (150 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (5 mL) e extraída com DCM (3x10
 15 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de sódio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 1-5%) deu o composto do título como um óleo incolor (78 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,22 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,06-7,00 (m, 2H), 6,85 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,59 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,00 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,48
 20 (s, 2H), 3,41-3,32 (m, 3H), 2,99 (m, 2H), 2,93 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,47 (amplo, 4H), 2,09-1,98 (m, 4H), 1,79-1,70 (m, 4H), 1,67-1,61 (m, 4H), 1,50-1,43 (m, 2H).

Exemplo 65

$$K_i = 100 \text{ nM}$$

[2-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-benzil]-piridin-2-il-amina

Uma solução de 2-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-benzaldeído (269 mg), 2-aminopiridina (110 mg) e ácido acético (0,07 mL) em DCM (5 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (410 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (6 mL) e extraída com DCM (3x10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de sódio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 1-5%) deu o composto do título como um óleo incolor (128 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,07 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,91-6,84 (m, 2H), 6,54 (m, 1H), 6,37 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,48 (d, J = 5,6, 2H), 4,04 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,41 (amplo, 4H), 2,02 (m, 2H), 1,64-1,57 (m, 4H), 1,47-1,40 (m, 2H).

15 Exemplo 66

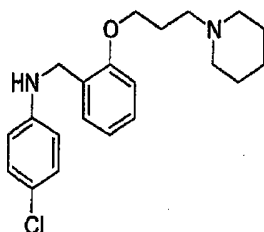
$$K_i = 8,0 \text{ nM}$$

[3-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-benzil]-piridin-2-il-amina

Uma solução do produto do Exemplo 13 (262 mg), 2-aminopiridina (104 mg) e ácido acético (0,07 mL) em DCM (5 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (410 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (6 mL) e extraída com DCM (3x10

mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de sódio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 1-5%) deu o composto do título como um óleo incolor (114 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,10 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,94-6,89 (m, 2H), 6,79 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,36 (m, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,46 (d, J = 5,6, 2H), 3,98 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,41 (amplo, 4H), 1,97 (m, 2H), 1,63-1,56 (m, 4H), 1,47-1,40 (m, 2H).

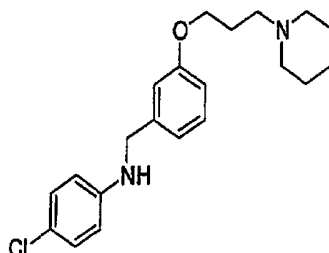
Exemplo 67



$$K_i = 1500 \text{ nM}$$

10 (4-Cloro-fenil)-[2-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina

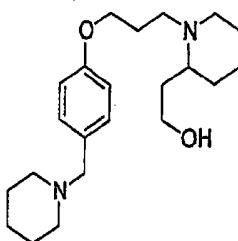
Uma solução de 2-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzaldeído (266 mg), 4-cloroanilina (146 mg) e ácido acético (0,07 mL) em DCM (5 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (400 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (6 mL) e extraída com DCM (3x10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de sódio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 1-5%) deu o composto do título como um óleo incolor (246 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,28-7,20 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,89 (m, 2H), 6,55 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,30 (d, J = 5,6, 2H), 4,18 (m, 1H), 4,05 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,37 (amplo, 4H), 1,96 (m, 2H), 1,62-1,56 (m, 4H), 1,49-1,42 (m, 2H).

Exemplo 68

$$K_i = 89 \text{ nM}$$

(4-Cloro-fenil)-[3-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina

Uma solução do produto do Exemplo 13 (268 mg), 4-cloroanilina
 5 (145 mg) e ácido acético (0,07 mL) em DCM (5 mL) foi tratada com triaceto-
 xiboridreto de sódio (400 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi trata-
 da com hidróxido de sódio a 10% (6 mL) e extraída com DCM (3x10 mL). As
 fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de sódio) e evaporadas.
 Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 1-5%) deu o com-
 10 posto do título como um óleo incolor (154 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃):
 7,24 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,93-6,88 (m, 2H), 6,81 (m, 1H), 6,54
 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,26 (d, J = 5,6, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,99 (t, J = 6,3 Hz,
 2H), 2,46 (m, 2H), 2,40 (amplo, 4H), 1,96 (m, 2H), 1,62-1,56 (m, 4H), 1,49-
 1,42 (m, 2H).

15 Exemplo 69

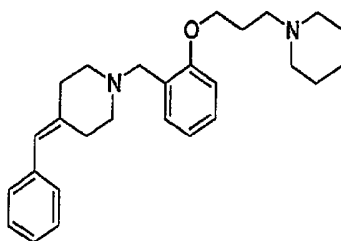
$$K_i = 3,9 \text{ nM}$$

2-{1-[3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenóxi)-propil]-piperidin-2-il}-etanol

Uma suspensão do produto do Exemplo 12 (268 mg), 2-
 hidroxietilpiperidina (168 mg), carbonato de sódio (159 g) e iodeto de potás-
 20 sio (8,3 mg) em 1-butanol (4 mL) foi aquecida para 105°C por 16 horas, res-

friada para TA, diluída com água (2 mL) e extraída com DCM (3x5 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de magnésio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 4%) deu o composto do título como um sólido vítreo incolor (53 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,97 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,40 (s, 2H), 3,10-2,94 (m, 2H), 2,74-2,64 (m, 2H), 2,39-2,31 (m, 5H), 2,02-1,86 (m, 3H), 1,75-1,35 (m, 14H).

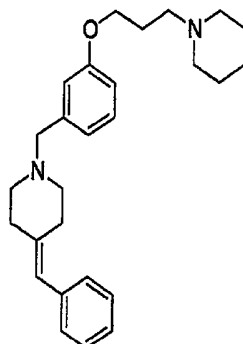
Exemplo 70



10 $K_i = 380 \text{ nM}$

1-{3-[2-(4-Benzilideno-piperidin-1-ilmetil)-fenóxi]-propil}-piperidina

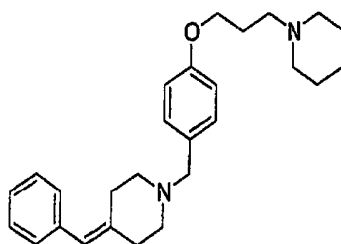
Uma solução de 2-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzaldeído (212 mg), 4-benzilideno-piperidina (154 mg) e ácido acético (0,05 mL) em DCM (3 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (290 mg). Após 16 horas, a
 15 mistura resultante foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (6 mL) e extraída com DCM (3x10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de sódio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 1-5%) deu o composto do título como um óleo incolor (148 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,37 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,23-7,16 (m, 4H), 6,92 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,00 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,55-2,46 (m, 6H), 2,44-2,37 (m, 6H), 2,00 (m, 2H), 1,64-1,56 (m, 4H), 1,47-1,40 (m, 2H).

Exemplo 71

$K_i = 1,8 \text{ nM}$

1-{3-[3-(4-Benzilideno-piperidin-1-ilmetil)-fenóxi]-propil}-piperidina

Uma solução do produto do Exemplo 13 (210 mg), 4-benzilideno-piperidina (153 mg) e ácido acético (0,05 mL) em DCM (3 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (290 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (6 mL) e extraída com DCM (3x10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de sódio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 1-5%) deu o composto do título como um óleo incolor (189 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,30 (m, 2H), 7,23-7,16 (m, 3H), 6,89 (m, 2H), 6,79 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,00 (t, $J = 6,3 \text{ Hz}$, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,55-2,46 (m, 6H), 2,45-2,37 (m, 6H), 1,99 (m, 2H), 1,64-1,56 (m, 4H), 1,47-1,40 (m, 2H).

Exemplo 72

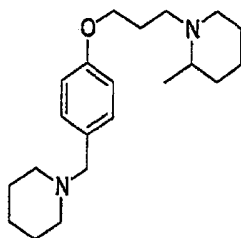
$K_i = 1,3 \text{ nM}$

1-{3-[4-(4-Benzilideno-piperidin-1-ilmetil)-fenóxi]-propil}-piperidina

Uma solução do produto do Exemplo 9 (204 mg), 4-benzilideno-piperidina (145 mg) e ácido acético (0,05 mL) em DCM (3 mL) foi tratada

com triacetoxiboroidreto de sódio (300 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (5 mL) e extraída com DCM (3x10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de magnésio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 1 a 5%) deu o composto do título como um óleo incolor (308 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,30 (m, 2H), 7,24-7,16 (m, 4H), 6,84 (m, 2H), 6,26 (s, 1H), 3,99 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,54-2,44 (m, 6H), 2,43-2,35 (m, 6H), 1,97 (m, 2H), 1,74 (amplo, 1H), 1,63-1,56 (m, 4H), 1,47-1,40 (m, 2H).

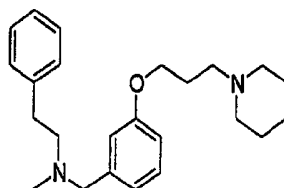
Exemplo 73



10 $K_i = 1,1 \text{ nM}$

2-metil-1-[3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenóxi)-propil]-piperidina

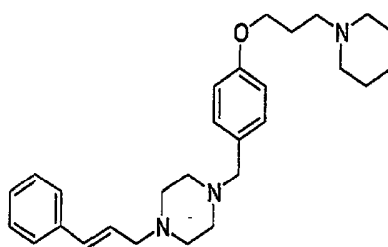
Uma suspensão do produto do Exemplo 17 (176 mg), 3-(2-metilpiperidin-1-il)-propan-1-ol (145 mg) e polímero apoiado em trifenilfosfina (613 mg; carregamento: 3 mmol/g) em DCM (5 mL) foi tratada com di-terc-butilazodicarboxilato (316 mg). Após 2 horas, a mistura resultante foi filtrada e o filtrado foi evaporado. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 2,5%) deu o composto do título como um óleo incolor (60 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,01-3,92 (m, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,90-2,81 (m, 2H), 2,56-2,47 (m, 1H), 2,40-2,25 (m, 5H), 2,21-2,14 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,70-1,51 (m, 8H), 1,45-1,25 (m, 4H), 1,07 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

Exemplo 74

$$K_i = 3,0 \text{ nM}$$

Metil-fenetil-[3-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina

Uma solução do produto do Exemplo 13 (103 mg), metil-fenetil-
 5 amina (56 mg) e ácido acético (0,03 mL) em DCM (2 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (150 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (5 mL) e extraída com DCM (3x10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de sódio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 1-5%) deu o
 10 composto do título como um óleo incolor (26 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,30-7,25 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 4H), 6,87-6,84 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 3,97 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,40 (amplo, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,63-1,56 (m, 4H), 1,47-1,40 (m, 2H).

15 Exemplo 75

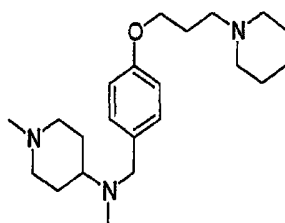
$$K_i = 1,6 \text{ nM}$$

1-(3-Fenil-alil)-4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperazina

Uma solução do produto do Exemplo 9 (215 mg), 1-(3-fenil-alil)-
 piperazina (176 mg) e ácido acético (0,06 mL) em DCM (3 mL) foi tratada
 20 com triacetoxiboroidreto de sódio (260 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (5 mL) e extraída com DCM

(3x10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de sódio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 1-5%) deu o composto do título como um óleo incolor (303 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,36 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,24-7,18 (m, 3H), 6,83 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,51 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,31-6,23 (m, 1H), 3,98 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,60-2,32 (m, 12H), 1,67 (amplo, 1H), 1,62-1,56 (m, 4H), 1,47-1,40 (m, 2H).

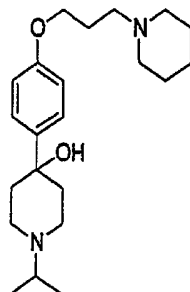
Exemplo 76



$K_i = 1,1$ nM

10 Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina

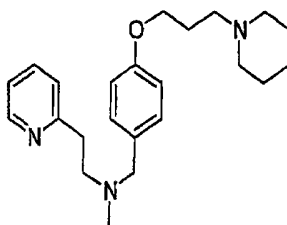
Uma solução do produto do Exemplo 9 (227 mg), metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amina (118 mg) e ácido acético (0,06 mL) em DCM (3 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (290 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (5 mL) e extraída com DCM (3x10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de sódio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 1-5%) deu o composto do título como um óleo incolor (270 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,19 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,43-2,35 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,00-1,87 (m, 5H), 1,78 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,61-1,54 (m, 4H), 1,47-1,40 (m, 2H).

Exemplo 77

$$K_i = 2,9 \text{ nM}$$

1-Isopropil-4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenil]-piperidin-4-ol

- Uma solução do produto do Exemplo 5 (297 mg) em THF (2 mL)
- 5 foi resfriada em um banho de -78°C e tratada com uma solução 1,6 M de butil-lítio em hexanos (0,69 mL). Após 1 hora, uma solução de 1-benzil-piperidin-4-ona (0,19 mL) em THF (1 mL) foi adicionada, e a mistura foi deixada aquecer para TA. Após 1 hora, água (2 mL) foi adicionada. A mistura foi extraída com éter (2x2 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secas
- 10 (sulfato de magnésio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 3%) deu o composto do título como um sólido branco amorfo (94 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,42 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,87 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 3,99 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,82-2,74 (m, 3H), 2,66-2,58 (m, 2H), 2,48-2,34 (m, 5H), 2,18-2,08 (m, 2H), 2,01-1,74 (m, 5H), 1,63-1,52 (m,
- 15 5H), 1,47-1,39 (m, 2H), 1,10 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

Exemplo 78

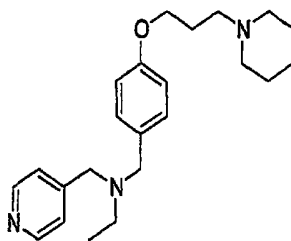
$$K_i = 1,0 \text{ nM}$$

Metil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-(2-piridin-2-il-etil)-amina

Uma solução do produto do Exemplo 9 (256 mg), metil-(2-piridin-

2-il-etil)-amina (143 mg) e ácido acético (0,06 mL) em DCM (4 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (330 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (5 mL) e extraída com DCM (3x10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de sódio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 1-5%) deu o composto do título como um óleo incolor (325 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,51 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 3H), 7,10 (m, 1H), 6,82 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,39 (amplo, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,61-1,54 (m, 4H), 1,47-1,40 (m, 2H).

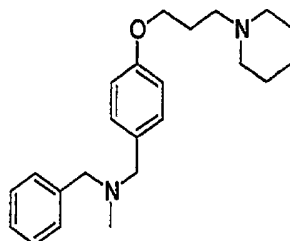
Exemplo 79



$$K_i = 1,3 \text{ nM}$$

Etil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piridin-4-ilmetil]-amina

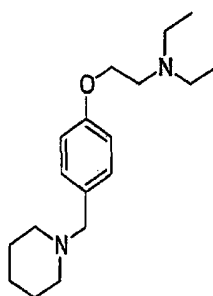
Uma solução do produto do Exemplo 9 (222 mg), etil-piridin-4-ilmetil-amina (122 mg) e ácido acético (0,06 mL) em DCM (3 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (290 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (5 mL) e extraída com DCM (3x10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de sódio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 1-5%) deu o composto do título como um óleo incolor (246 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,51 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,51-2,44 (m, 4H), 2,40 (amplo, 4H), 1,97 (m, 2H), 1,62-1,55 (m, 4H), 1,47-1,40 (m, 2H), 1,06 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Exemplo 80

$K_i = 1,0 \text{ nM}$

Benzil-metil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina

- Uma solução do produto do Exemplo 9 (218 mg), benzil metilamina (108 mg) e ácido acético (0,05 mL) em DCM (3 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (300 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (5 mL) e extraída com DCM (3x10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de sódio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 1-5%) deu o
- composto do título como um óleo incolor (269 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,37-7,28 (m, 4H), 7,27-7,22 (m, 5H), 6,85 (d, $J = 8,6 \text{ Hz}$, 2H), 3,99 (t, $J = 6,3 \text{ Hz}$, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,50-2,31 (m, 6H), 2,16 (s, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,62-1,55 (m, 4H), 1,47-1,40 (m, 2H).

Exemplo 81

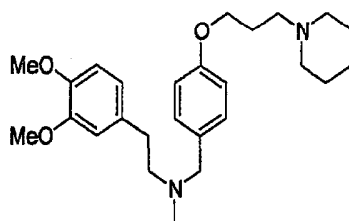
- $K_i = 140 \text{ nM}$

Diethyl-[2-(4-piperidin-1-ilmetil-fenóxi)-etil]-amina

Uma suspensão do produto do Exemplo 17 (176 mg), 2-dietilamino-etanol (0,12 mL) e polímero apoiado em trifenilfosfina (613 mg; carregamento: 3 mmol/g) em DCM (5 mL) foi tratada com di-terc-butilazodicarbo-

xilato (316 mg). Após 2 horas, a mistura resultante foi filtrada e o filtrado foi evaporado. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 3%) deu o composto do título como um óleo amarelo-pálido (37 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,03 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,87 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,63 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 2,35 (s amplo, 4H), 1,59-1,52 (m, 4H), 1,46-1,37 (m, 2H), 1,07 (t, J = 7,1 Hz, 6H).

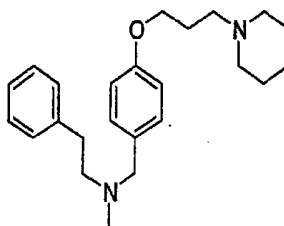
Exemplo 82



$K_i = 1,6 \text{ nM}$

10 [2-(3,4-dimetóxi-fenil)-etil]-metil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina

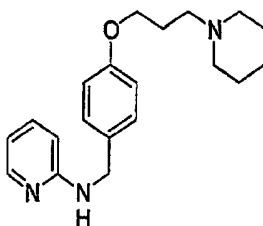
Uma solução do produto do Exemplo 9 (214 mg), [2-(3,4-dimetóxi-fenil)-etil]-metil-amina (170 mg) e ácido acético (0,05 mL) em DCM (3 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (300 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (5 mL) e extraída com DCM (3x10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de sódio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 1-5%) deu o composto do título como um óleo incolor (350 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,18 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,85-6,69 (m, 5H), 3,99 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,85 (s, 6H), 3,48 (s, 2H), 2,79-2,74 (m, 2H), 2,63-2,58 (m, 2H), 2,50-2,35 (m, 6H), 2,25 (s, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,63-1,56 (m, 4H), 1,47-1,40 (m, 2H).

Exemplo 83

$$K_i = 1,7 \text{ nM}$$

Metil-fenetil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina

- Uma solução do produto do Exemplo 9 (208 mg), metil-fenetil-
 5 amina (113 mg) e ácido acético (0,05 mL) em DCM (3 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (290 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (5 mL) e extraída com DCM (3x10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de sódio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 1-5%) deu o
 10 composto do título como um óleo incolor (300 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,30-7,25 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 5H), 6,83 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 3,99 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,84-2,79 (m, 2H), 2,65-2,62 (m, 2H), 2,51-2,37 (m, 6H), 2,26 (s, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,63-1,56 (m, 4H), 1,47-1,40 (m, 2H).

15 Exemplo 84

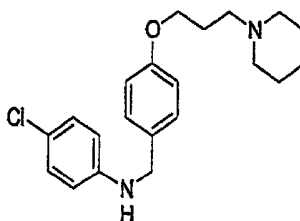
$$K_i = 5,0 \text{ nM}$$

[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piridin-2-il-amina

- Uma solução do produto do Exemplo 9 (0,51 g), 2-aminopiridina (0,24 g) e ácido acético (0,12 mL) em DCM (7 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (650 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi tratada
 20 com hidróxido de sódio a 10% (10 mL) e extraída com DCM (3x10 mL). As

fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de sódio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 1-4%) deu o composto do título como um sólido esbranquiçado (440 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 8,05 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,23 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,53 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,37 (d, J = 5,6, 2H), 3,95 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,44 (m, 2H), 2,37 (amplo, 4H), 1,94 (m, 2H), 1,59-1,53 (m, 4H), 1,45-1,38 (m, 2H).

Exemplo 85



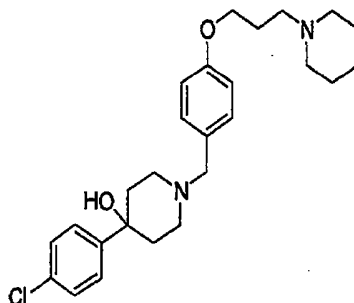
$$K_i = 23 \text{ nM}$$

10 (4-Cloro-fenil)-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina

Uma solução do produto do Exemplo 9 (260 mg), 4-cloroanilina (180 mg) e ácido acético (0,06 mL) em DCE (3 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (360 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (5 mL) e extraída com DCM (3x10 mL). As

15 fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de sódio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 1-5%) deu o composto do título como um óleo incolor (168 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,54 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,21 (d, J = 4,7, 2H), 3,99 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,52-

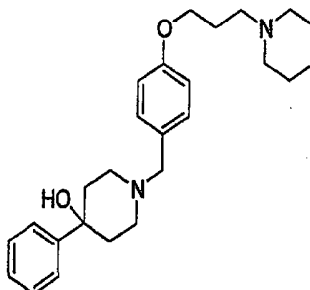
20 2,38 (m, 6H), 1,99 (m, 2H), 1,64-1,57 (m, 4H), 1,49-1,42 (m, 2H).

Exemplo 86

$$K_i = 1,8 \text{ nM}$$

4-(4-Cloro-fenil)-1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-ol

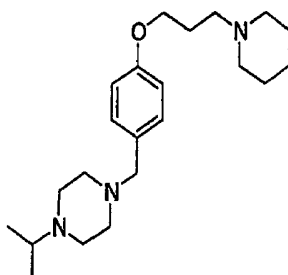
- Uma solução do produto do Exemplo 9 (200 mg), 4-(4-cloro-fenil)-piperidin-4-ol (170 mg) e ácido acético (0,05 mL) em DCM (3 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (300 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (5 mL) e extraída com DCM (3x10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de sódio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 1-5%) deu o composto do título como um óleo incolor (203 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,46-7,42 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,25-7,22 (m, 2H), 6,87-6,84 (m, 2H), 3,99 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,51-2,36 (m, 8H), 2,11 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,63-1,56 (m, 4H), 1,48-1,40 (m, 2H).

15 Exemplo 87

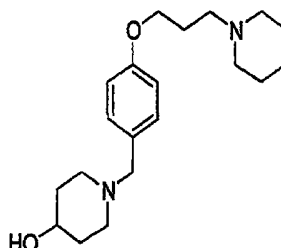
$$K_i = 1,0 \text{ nM}$$

4-Fenil-1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-ol

Uma solução do produto do Exemplo 9 (210 mg), 4-fenil-piperidin-4-ol (150 mg) e ácido acético (0,05 mL) em DCM (3 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (290 mg). Após 16 horas, a mistura resultante
 5 foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (5 mL) e extraída com DCM (3x10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de sódio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 1-5%) deu o composto do título como um óleo incolor (225 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,54-7,49 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 3H), 6,88-6,84
 10 (m, 2H), 3,99 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,50-2,36 (m, 8H), 2,15 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,63-1,55 (m, 4H), 1,47-1,40 (m, 2H).

Exemplo 88K_i = 2,0 nM15 1-Isopropil-4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperazina

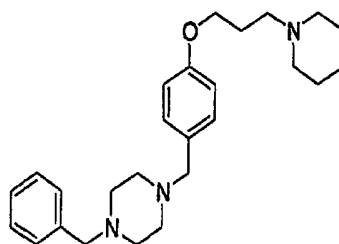
Uma solução do produto do Exemplo 9 (200 mg), 1-isopropil-piperazina (100 mg) e ácido acético (0,05 mL) em DCM (3 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (290 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (5 mL) e extraída com DCM
 20 (3x10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de sódio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 1-5%) deu o composto do título como um óleo incolor (225 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,19 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,53 (amplo, 4H), 2,46 (m, 4H), 2,39 (amplo,
 25 4H), 1,96 (m, 2H), 1,58 (m, 4H), 1,46-1,40 (m, 2H), 1,03 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

Exemplo 89

$$K_i = 0,6 \text{ nM}$$

1-[4-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-benzil]-piperidin-4-ol

- Uma solução do produto do Exemplo 9 (175 mg), 4-hidroxipiperidina (79 mg) e ácido acético (0,01 mL) em DCE (3 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (231 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (1 mL) e extraída com DCM (3x10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de magnésio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 6%) deu o composto do título como um sólido cristalino branco (63 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,19 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,99 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,71-3,62 (m, 1H), 3,43 (s, 2H), 2,77-2,69 (m, 2H), 2,49-2,34 (m, 6H), 2,15-2,05 (m, 2H), 2,01-1,92 (m, 2H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,76 (s amplo, 1H), 1,62-1,52 (m, 6H), 1,47-1,40 (m, 2H).

15 Exemplo 90

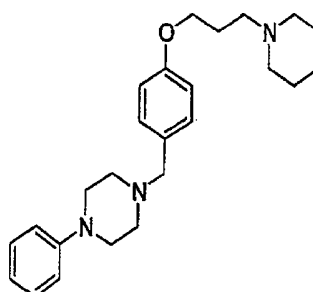
$$K_i = 0,9 \text{ nM}$$

1-benzil-4-[4-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-benzil]-piperazina

Uma solução do produto do Exemplo 9 (175 mg), 1-benzilpiperazina (0,14 mL) e ácido acético (0,09 mL) em DCE (3 mL) foi tratada com tria-

cetoxiboroidreto de sódio (210 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (1 mL) e extraída com DCM (3x10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de magnésio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 2%) deu o composto do título como um sólido branco (63 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,32-7,17 (m, 7H), 6,83 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,98 (t, 6,4 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,52-2,35 (m, 14H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,62-1,55 (m, 4H), 1,47-1,39 (m, 2H).

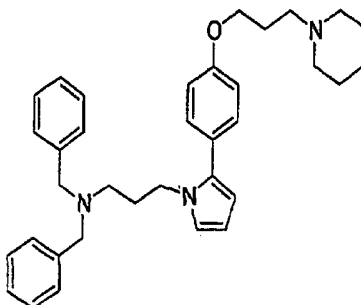
Exemplo 91



10 $K_i = 1,0 \text{ nM}$

1-Fenil-4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperazina

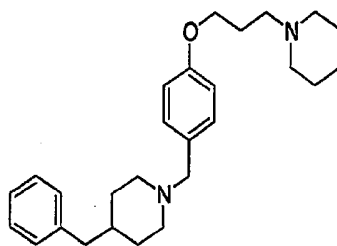
Uma solução do produto do Exemplo 9 (175 mg), 1-fenilpiperazina (0,12 mL) e ácido acético (0,09 mL) em DCE (3 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (210 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (1 mL) e extraída com DCM (3x10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de magnésio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 2%) deu o composto do título como um sólido branco (70 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,28-7,22 (m, 4H), 6,94-6,81 (m, 5H), 4,00 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,21-3,16 (m, 4H), 2,61-2,56 (m, 4H), 2,50-2,35 (m, 6H), 2,02-1,94 (m, 2H), 1,63-1,56 (m, 4H), 1,48-1,40 (m, 2H).

Exemplo 92

$K_i = 5,5 \text{ nM}$

Dibenzi-(3-{2-[4-(3-piperidin-1-yl-propoxy)]-fenil]-pirrol-1-yl}-propil)-amina

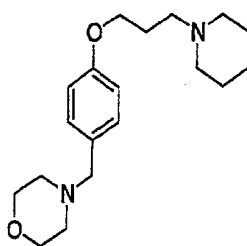
- A uma suspensão agitada de hidreto de sódio (0,14 g) em DMF (9 mL) em TA foi adicionada em gotas uma solução do produto do Exemplo 18 (1 g) em DMF (9 mL). Após 20 minutos, 1-(3-bromopropil)-2,2,5,5-tetrametil-1-aza-2,5-dissilaciclopentano (0,876 mL) foi adicionado em gotas. Após 20 minutos, a mistura foi cuidadosamente tratada com água (30 mL) e então extraída várias vezes com cloreto de metileno. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (sulfato de sódio), filtradas e concentradas sob pressão reduzida, dando um óleo vermelho-escuro (1,2 g). A uma solução deste óleo (0,211 g) em dicloroetano (6 mL) foi adicionado benzaldeído (0,138 mL), ácido acético (0,138 mL) e triacetoxiboroidreto de sódio (0,367 g). A mistura foi agitada por 12 horas em TA e então diluída com cloreto de metileno e solução de bicarbonato de sódio aquoso saturado. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa extraída com várias porções de cloreto de metileno. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (sulfato de sódio), filtradas e concentradas sob pressão reduzida para dar um óleo laranja (0,289 g). Cromatografia de sílica-gel (metanol/acetato de etila a 2%) deu o composto do título como um óleo amarelo (0,103 g). ^1H RMN (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$): 7,30-7,17 (m, 12H), 6,90-6,86 (m, 2H), 6,58-6,57 (m, 1H), 6,01 (t, 3 Hz, 1H), 5,97-5,95 (m, 1H), 3,95 (t, $J = 6,3 \text{ Hz}$, 2H), 3,88 (t, $J = 7,6 \text{ Hz}$), 3,37 (s, 4H), 2,55-2,4 (m, 6H), 2,29 (t, $J = 6,6 \text{ Hz}$, 2H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,75-1,68 (m, 2H), 1,66-1,58 (m, 4H), 1,53-1,43 (m, 2H).

Exemplo 93

$K_i = 1,3 \text{ nM}$

1-{3-[4-(4-benzil-piperidin-1-ilmetil)-fenóxi]-propil}-piperidina

Uma solução do produto do Exemplo 9 (175 mg), 4-benzilpiperidina (0,14 mL) e ácido acético (0,09 mL) em DCE (3 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (210 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (1 mL) e extraída com DCM (3x3 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de magnésio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 1,5%) deu o composto do título como um óleo incolor (97 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,29-7,10 (m, 7H), 6,81 (d, $J = 8,3 \text{ Hz}$, 2H), 3,99 (t, $J = 6,3 \text{ Hz}$, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,86-2,81 (m, 2H), 2,54-2,44 (m, 4H), 2,00-1,81 (m, 4H), 1,65-1,40 (m, 13H), 1,35-1,23 (m, 2H).

Exemplo 94

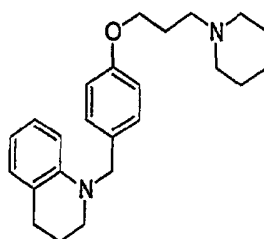
$K_i = 0,7 \text{ nM}$

4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-morfolina

Uma solução do produto do Exemplo 9 (175 mg), morfolina (0,07 mL) e ácido acético (0,09 mL) em DCE (3 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (210 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (1 mL) e extraída com DCM (3x3 mL). As fa-

ses orgânicas combinadas foram secas (sulfato de magnésio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 3,5%) deu o composto do título como um óleo incolor (145 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,21 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,85 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 3,99 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H),
 5 3,71-3,67 (m, 4H), 3,42 (s, 2H), 2,50-2,36 (m, 10H), 2,01-1,93 (m, 2H), 1,63-1,56 (m, 4H), 1,49-1,40 (m, 2H).

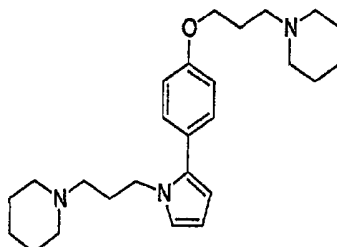
Exemplo 95



$K_i = 4,8$ nM

1-[4-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-benzyl]-1,2,3,4-tetraidro-quinolina

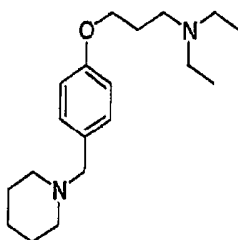
10 Uma solução do produto do Exemplo 9 (175 mg), 1,2,3,4-tetraidro-quinolina (0,10 mL) e ácido acético (0,09 mL) em DCE (3 mL) foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (210 mg). Após 16 horas, a mistura resultante foi tratada com hidróxido de sódio a 10% (1 mL) e extraída com DCM (3x3 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas (sulfato de
 15 magnésio) e evaporadas. Cromatografia do resíduo (amônia metanólica/DCM 2M a 1,5%) deu o composto do título como um óleo incolor (77 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,13 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,96 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 6,83 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,58-6,51 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,97 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,32 (dd, $J = 5,7, 5,7$ Hz, 2H), 2,79 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,50-2,35 (m,
 20 6H), 2,02-1,92 (m, 4H), 1,62-1,55 (m, 4H), 1,47-1,39 (m, 2H).

Exemplo 96

$K_i = 1,5 \text{ nM}$

1-(3-{4-[1-(3-piperidin-1-yl-propyl)-1H-pirrol-2-yl]-fenóxi}-propil)-piperidina

- A uma suspensão agitada de hidreto de sódio (0,051 g) em DMF (3 mL) em TA foi adicionado em gotas o produto do Exemplo 18 (0,2 g) em DMF (4 mL). Após 20 minutos, 1-(3-cloro-propil)-piperidina (0,139 g) foi adicionada em gotas e a mistura agitada por 12 horas. A mistura foi diluída com água e extraída várias vezes com éter de dietila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (sulfato de sódio), filtradas e concentradas sob pressão reduzida, dando o composto do título como um óleo vermelho-escuro (0,257 g). ^1H RMN (400 MHz, C_6D_6): 7,35 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,72 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 3,82 (m, 4H), 2,37-2,16 (m, 8H), 2,06 (s amplo, 4H), 1,96 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,87-1,81 (m, 2H), 1,59-1,22 (m, 16H).

15 Exemplo 97Diethyl-[3-(4-piperidin-1-ylmetil-fenóxi)-propil]-amina

Uma suspensão do produto do Exemplo 17 (176 mg), 3-dietilaminopropan-1-ol (0,14 mL) e polímero apoiado em trifenilfosfina (613 mg, 3 mmol/g de teor de fósforo) em diclorometano (4 mL) foi tratada com

uma solução de di-*tert*-butil azodicarboxilato (318 mg) em diclorometano (1 mL). A mistura resultante foi agitada por 3 horas e filtrada. Cromatografia do filtrado (amônia metanólica/diclorometano 2M a 0-8%) deu o composto do título como um óleo amarelo-pálido (130 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃):

5 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 3,98 Hz, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,64-2,52 (m, 6H), 2,41-2,33 (m, 4H), 1,96-1,86 (m, 2H), 1,59-1,53 (m, 4H), 1,44-1,38 (m, 2H), 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 6H).

Exemplo 98

MÉTODOS BIOLÓGICOS

10 *In Vitro*

Transfecção de células com receptor de histamina humano

Um disco de cultura de tecido de 10 cm com uma monocamada confluyente de células SK-N-MC foi dividido dois dias antes da transfecção. Usando técnica estéril, o meio foi removido e as células foram soltas do disco através da adição de tripsina. Um quinto das células foram então postos

15 em um disco de 10 cm novo. As células foram cultivadas em uma incubadora a 37°C com CO₂ a 5% em Meio Mínimo Essencial Eagle (Minimal Essential Media Eagle) com Soro Bovino Fetal a 10%. Após dois dias, as células eram 80% confluentes. Essas foram removidas do disco com tripsina e pelletizadas em uma centrífuga clínica. O pélete foi então ressuspense em 400

20 µL de meio completo e transferido para uma cuveta de eletroforação com uma lacuna de 0,4 cm entre os eletrodos (Bio-Rad no. 165-2088). Um micrograma de cDNA de receptor de H₃ superespiralado foi adicionado às células e misturado. A tensão para a eletroforação foi ajustada a 0,25 kV, a capacitância foi ajustada a 960 µF. Após eletroforação, as células foram diluídas

25 em 10 mL de meio completo e postas em placa em quatro pratos de 10 cm. Por causa da variabilidade na eficiência de eletroforação, quatro concentrações diferentes de células foram postas em placa. As razões usadas foram: 1:20, 1:10, 1:5, com o restante das células sendo adicionado ao quarto disco.

30 co. As células foram deixadas recuperar por 24 horas antes da adição do meio de seleção (meio completo com 600 µg/mL de G418). Após 10 dias, os discos foram analisados quanto à sobrevivência de colônias de células. Os

discos com colônias bem isoladas foram usados. As células das colônias individuais foram isoladas e testadas. Células SK-N-MC foram usadas porque elas dão acoplamento eficiente para inibição de ciclase de adenilato. Os clones que deram a maior inibição de ciclase de adenilato em resposta à histamina foram usados para mais estudo.

Ligação de [³H]-N-metilistamina

Péletes de célula de células SK-N-MC expressando o receptor de H₃ de histamina foram homogeneizados em 20 mM de TrisHCl/0,5 mM de EDTA. Os sobrenadantes de uma espiral de 800 g foram coletados, novamente centrifugados a 30.000 g por 30 minutos. Os péletes foram novamente homogeneizados em 50 mM de Tris/5 mM de EDTA (pH 7,4). As membranas foram incubadas com 0,8 nM de [³H]-N-metilistamina mais/menos compostos de teste por 45 minutos a 25°C e colhidas através de filtragem rápida em filtros de fibra de vidro GF/C (preaquecidos com polietilenoimina a 0,3%) seguido por quatro lavagens com tampão frio. Os filtros foram secos, adicionados a 4 mL de coquetel de cintilação e então contados em um contador de cintilação líquido. Ligação não-específica foi definida com 10 µM de histamina. Os valores pK_i foram calculados com base em um K_d de 800 pM e uma concentração de ligante ([L]) de 800 pM de acordo com a fórmula:

$$K_i = (IC_{50}) / (1 + ([L]) / (K_d))$$

In Vivo

Elucidação da absorção oral e perfis de penetração da barreira sangue-cérebro de antagonistas de receptor de H₃ no rato

Um sistema *in vivo* de rato foi usado para determinar os perfis de penetração da barreira sangue-cérebro e cinética de vários antagonistas de receptor de H₃ após administração oral do bolo única.

Ratos Sprague Dawley fêmea (~300 gramas de peso do corpo) foram alojados de acordo com padrões institucionais e deixados aclimatar por pelo menos 7 dias antes do estudo. Cada antagonista de H₃ foi formulado em hidroxipropilmetil celulose a 0,5% em uma concentração de 1 mg/mL para dosagem oral. O composto de teste foi administrado a cada um dos oito

animais como uma dose oral única de 10 mL/kg (10 mg/kg). A solução de dosagem restante foi retida para análise. Dois animais de cada grupo original de oito foram eutanizados através de asfixia com CO₂ em t = 1, 6, 24 e 48 horas. Após cada animal ser eutanizado, 0,1 mL de sangue foi amostrado
5 através de punção cardíaca, e seu cérebro foi removido através de dissecação dos ossos craniais e posto em um tubo cônico de 50 mL pré-pesado em gelo seco.

O sangue foi adicionado a 0,3 mL de ácido tricloroacético a 6%, e a amostra acidificada foi vortexada e então centrifugada (5 minutos a
10 14.000 rpm em uma microcentrífuga). O sobrenadante claro foi retido para análise. O cérebro congelado foi pesado, homogeneizado em ácido tricloroacético a 6% (peso líquido do tecido 3 mL/g) e então centrifugado. O sobrenadante claro foi retido para análise. O sobrenadante das amostras de sangue e cérebro foram analisados através de cromatografia líquida com detecção
15 espectral de massa utilizando monitoramento de reação seletivo (LC-MS/MS). O método LC usou uma coluna Phenomonex Polar RP (2 x 50 mm) e um gradiente de solvente linear de água e acetonitrila (ambos em ácido acético a 1%).

Gráficos de concentração de antagonista de receptor de H₃ versus tempo para sangue e cérebro foram gerados a partir dos resultados de LC-MS/MS. O tempo de residência médio (MRT) do antagonista de receptor de H₃, no sangue ou no cérebro, foi calculado a partir da razão da área sob a primeira curva de momento (AUMC) para a área sob a curva de concentração tempo (AUC): AUMC/AUC. O índice da Barreira Sangue-cérebro foi calculado a partir de log de AUC_{cérebro}/AUC_{sangue}.
20
25

F. Outras Modalidades

As características e vantagens da invenção ficarão aparentes a uma pessoa versada na técnica em vista da discussão, exemplos, modalidades e reivindicações relacionadas à invenção. A invenção também compreende variações e adaptações com base na descrição aqui referente às características-chave e vantagens da invenção e dentro das habilidades de uma pessoa de habilidade comum.
30

REIVINDICAÇÕES

1. Composto caracterizado pelo fato de que é selecionado de:

- Metil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-(2-piridin-2-il-etil)-amina,
Benzil-metil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina,
- 5 Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)benzil]-amina,
Etil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piridin-4-ilmetil-amina,
[2-(3,4-dimetóxi-fenil)-etil]-metil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina,
Metil-fenetil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina,
Dimetil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina,
- 10 Dimetil-{2-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenóxi]-etil}-amina,
Metil-fenetil-[3-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina,
Dibenzil-(3-{2-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenil]-pirrol-1-il}-propil)-amina,
Indan-1-il-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina,
Cicloexil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina,
- 15 Ciclopropil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina,
Piridin-2-il-[4-(3-pirrolidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina,
[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piridin-2-il-amina,
Fenil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina,
[3-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piridin-1-il-amina,
- 20 (4-Cloro-fenil)-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina,
(4-Cloro-fenil)-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina,
4-[3-(3-piperidin-1-ilmetil-fenóxi)-propil]-morfolina,
1-[3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenóxi)-propil]-piperidina,
Benzil-metil-{1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-1-il}-amina,
- 25 1-[3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenóxi)-propil]-decadeutério-piperidina,
1-(3-{4-[5-(3-piperidin-1-il-propilsulfanil)-tetrazol-1-il]-fenóxi}-propil)-
piperidina,
1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-ol,
4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-morfolina,
- 30 2-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolina,
{1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-il}-piridin-2-il-amina,
1-benzil-4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperazina,

- Indan-1-il-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina,
 Cicloexil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina,
 Ciclopropil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina,
 8-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano,
 5 amida do ácido 1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidina-carboxílico,
 Metil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-(2-piridin-2-il-etil)-amina,
 Benzil-metil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina,
 4-Fenil-1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-ol,
 1-Fenil-4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperazina,
 10 Metil-fenetil-{1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-il}-amina,
 2-metil-1-[3-(4-piperidin-1-il-metil-fenóxi)-propil]-piperidina,
 Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina,
 {1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-il}-piridin-2-il-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina,
 15 2-{1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-il}-etanol,
 1-[3-(4-Pirrolidin-1-il-metil-fenóxi)-propil]-piperidina,
 1-{3-[4-(4-Benzilideno-piperidin-1-il-metil)-fenóxi]-propil}-piperidina,
 Etil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piridin-4-il-metil-amina,
 1-{3-[4-(4-benzil-piperidin-1-il-metil)-fenóxi]-propil}-piperidina,
 20 2-(4-Cloro-fenil)-5-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-2,5-diaza-biciclo-[2.2.1]heptano,
 1-[3-(2'-piperidin-1-il-metil-bifenil-4-ilóxi)-propil]-piperidina,
 1-{1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-il}-1,3-diidro-benzimidazol-2-ona,
 25 1-(3-{4-[1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-pirrol-2-il]-fenóxi}-propil)-piperidina,
 1-(3-fenil-alil)-4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperazina,
 [2-(3,4-dimetóxi-fenil)-etil]-metil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina,
 Metilfenetil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina,
 1-{3-[3-(4-Benzilideno-piperidin-1-il-metil)-fenóxi]-propil}-piperidina,
 30 4-(4-Cloro-fenil)-1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-ol,
 1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-4-(3-fenil-propil)-piperidina,
 Dimetil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina,

- 1-{1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-il}-1H-benzoimidazol,
 1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-1,2,3,4,5,6,-hexaidro-[2,3']bipiridinila,
 1-{1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-il}-2,3-diidro-1H-indol,
 1-Isopropil-4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperazina,
- 5 1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-azaciclotridecano,
 1-metil-4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperazina,
 5-bromo-1-(1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-il)-2,3-diidro-1H-indol,
 Metil-fenetil-[3-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina,
- 10 2-{1-[3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenóxi)-propil]-piperidin-2-il}-etanol,
 4-[3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenóxi)-propil]-morfolina,
 2-[4-(2-piperidin-1-il-etóxi)-benzil]-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolina,
 Piridin-2-il-[4-(3-pirrolidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina,
 1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-1,2,3,4-tetraidro-quinolina,
- 15 [4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piridin-2-il-amina,
 1-[2-(4-piperidin-1-ilmetil-fenóxi)-etil]-piperidina,
 Dibenzil-(3-{2-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenil]-pirrol-1-il}-propil)-amina,
 Dimetil-[3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenóxi)-propil]-amina,
 Fenil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina,
- 20 [3-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piridin-2-il-amina,
 5-(3-piperidin-1-il-propóxi)-2-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenil]-pirimidina,
 (4-Cloro-fenil)-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina,
 1-metil-4-[3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenóxi)-propil]-piperazina,
 1-[4-(2-piperidin-1-il-etóxi)-benzil]-1,2,3,4-tetraidro-quinolina,
- 25 (4-Cloro-fenil)-[3-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina,
 4-[3-(3-piperidin-1-ilmetil-fenóxi)-propil]-morfolina,
 1-[3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenóxi)-propil]-piperidina,
 Benzil-metil-{1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-il}-amina,
 1-[3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenóxi)-propil]-decadeutério-piperidina,
- 30 1-(3-{4-[5-(3-piperidin-1-il-propilsulfanil)-tetrazol-1-il]-fenóxi}-propil)piperidina,
 1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-ol,
 4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-morfolina,

- 2-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolina,
 {1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-il}-piridin-2-il-amina,
 1-benzil-4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperazina,
 Indan-1-il[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina,
- 5 Cicloexil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina,
 Ciclopropil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina,
 8-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano,
 Amida do ácido 1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidina-4-carboxílico,
 Metil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-(2-piridin-2-il-etil)-amina,
- 10 Benzil-metil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina,
 4-Fenil-1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-ol,
 1-Fenil-4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperazina,
 Metil-fenetil-{1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-il}-amina,
 2-metil-1-[3-(4-piperidin-1-il-metil-fenóxi)-propil]-piperidina,
- 15 Metil-(1-metil-piperidin-4-il)-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina,
 {1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-il}-piridin-2-il-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina,
 2-{1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-il}-etanol,
 1-[3-(4-Pirrolidin-1-il-metil-fenóxi)-propil]-piperidina,
- 20 1-{3-[4-(4-Benzilideno-piperidin-1-il-metil)-fenóxi]-propil}-piperidina,
 Etil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piridin-4-il-metil-amina,
 1-{3-[4-(4-benzil-piperidin-1-il-metil)-fenóxi]-propil}-piperidina,
 2-(4-Cloro-fenil)-5-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-2,5-díaza-biciclo[2.2.1]heptano,
- 25 1-[3-(2'-piperidin-1-il-metil-bifenil-4-ilóxi)-propil]-piperidina,
 1-{1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-il}-1,3-diidro-benzoimidazol-2-ona,
 1-(3-{4-[1-(3-piperidin-1-il-propil)-1H-pirrol-2-il]-fenóxi}-propil)-piperidina,
 1-(3-Fenil-alil)-4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperazina,
- 30 [2-(3,4-dimetóxi-fenil)-etil]-metil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina,
 Metil-fenetil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina,
 1-{3-[3-(4-Benzilideno-piperidin-1-il-metil)-fenóxi]-propil}-piperidina,

- 4-(4-Cloro-fenil)-1-[4-(3-[piperidin-1-il-propóxi]-benzil)-piperidin-4-ol,
 1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-4-(3-fenil-propil)-piperidina,
 Dimetil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina,
 1-{1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-il}-1H-benzoimidazol,
- 5 1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-1,2,3,4-hexaidro-[2,3']bipiridinila,
 1-{1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-il}-2,3-diidro-1H-indol,
 1-Isopropil-4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperazina,
 1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-azaciclotridecano,
 1-metil-4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperazina,
- 10 5-bromo-1-{1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piperidin-4-il}-2,3-diidro-1H-indol,
 Metil-fenetil-[3-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina,
 2-{1-[3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenóxi)-propil]-piperidin-2-il}-etanol,
 4-[3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenóxi)-propil]-morfolina,
- 15 2-[4-(2-piperidin-1-il-etóxi)-benzil]-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolina,
 Piridin-2-il-[4-(3-pirrolidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina,
 1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-1,2,3,4-tetraidro-quinolina,
 [4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piridin-2-il-amina,
 1-[2-(4-piperidin-1-ilmetil-fenóxi)-etil]-piperidina,
- 20 Dibenzil-(3-{2-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenil]-pirrol-1-il}-propil)-amina,
 Dimetil-[3-(4-piperidin-1-ilmetil-fenóxi)-propil]-amina,
 Fenil-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-amina,
 [3-(3-piperidin-1-il-propóxi)-benzil]-piridin-2-il-amina,
 1-Isopropil-4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenil]-piperazina,
- 25 Cloridrato de 1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenil]-piperazina,
 1-benzil-4-[4-(3-pirrolidin-1-il-propóxi)-fenil]-piperazina,
 Cloridrato de 1-[4-(3-Pirrolidin-1-il-propóxi)-fenil]-piperazina,
 1-benzil-4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenil]-piperazina,
 1-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenil]-piperazina,
- 30 1-Isopropil-4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenil]-piperazina,
 1-benzil-4-[4-(3-pirrolidin-1-il-propóxi)-fenil]-piperazina,
 1-[4-(3-Pirrolidin-1-il-propóxi)-fenil]-piperazina,

- 1-{3-[2'-(1-Isopropil-piperidin-4-il)-bifenil-4-ilóxi]-propil}-piperidina,
 1-(3-{4-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-fenóxi}-propil)-piperidina,
 1-{3-[4-(1-Isopropil-piperidin-4-ilmetil)-fenóxi]-propil}-piperidina,
 1-{3-[4-(1-metil-pirrolidin-2-il)-fenóxi]-propil}-piperidina,
 5 1-benzil-4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenil]-piperidin-4-ol,
 1-Isopropil-4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenil]-piperidin-4-ol,
 1-{3-[4-(1-metil-pirrolidin-2-il)-fenóxi]-propil}-piperidina,
 1-benzil-4-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenil]-piperidin-4-ol,
 {3-Furan-2-il-3-[4-(3-piperidin-1-il-propil)-fenil]-propil}-dimetil-amina,
 10 4-{3-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenil]-3-pirimidin-2-il-propil}-morfolina,
 4-{4,4,4-trifluór-3-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenil]-butil}-morfolina,
 4-{4,4,4-trifluór-3-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenil]-butil}-morfolina,
 (2-Morfolin-4-il-etil)-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenil]-piridin-2-il-amina,
 Isopropil-(2-morfolin-4-il-etil)-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenil]-amina,
 15 (2-Morfolin-4-il-etil)-[4-(3-piperidin-1-il-propóxi)-fenil]-tiazol-2-ilmetil-amina.

2. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido na reivindicação 1 e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou como definido
 20 na reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que é isotopicamente marcado para ser detectável através de PET ou SPECT.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 3, caracterizado pelo fato de que é para uso na inibição da atividade do receptor H₃ de histamina, ou para preparação de um medicamento para tratar uma doença
 25 ou condição modulada por uma atividade de receptor H₃ de histamina, tal como distúrbios do sono/despertar, distúrbios do despertar/vigilância, enxaqueca, asma, demência, dano cognitivo suave (pré-demência), doença de Alzheimer, epilepsia, narcolepsia, distúrbios alimentares, doença do movimento, vertigem, distúrbios de déficit de atenção hiperatividade, distúrbios de aprendizagem, distúrbios de retenção de memória, esquizofrenia, congestão
 30 nasal, rinite alérgica ou resposta alérgica da via respiratória superior.

5. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende um

composto antagonista de receptor H_1 de histamina e um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1, 3 e 4, para administração simultânea ou seqüencial a um mamífero.

- 5 6. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende um composto antagonista de receptor H_2 de histamina e um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1, 3, 4 e 5, para administração simultânea ou sequencial a um mamífero.

- 10 7. Composição de acordo com a reivindicação 5 ou 6, caracterizada pelo fato de que o antagonista receptor de histamina e o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1, 3, 4 e 5 estão presentes na mesma forma de dosagem.

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSTOS ARILOXIALQUILAMINAS NÃO-IMIDAZÓLICOS E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS REFERIDOS COMPOSTOS".**

- 5 A presente invenção refere-se a ariloxialquilaminas substituídas da fórmula (I), composições contendo-as e métodos de fabricação e uso delas para tratar condições mediadas por histamina.