



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

(21) PI 0714615-9 A2



(22) Data de Depósito: 24/07/2007
(43) Data da Publicação: 18/06/2013
(RPI 2215)

(51) Int.Cl.:
C07D 401/12
C07D 401/14
C07D 413/14
A61K 31/4465
A61K 31/4545
A61P 25/00

(54) Título: ÉTERES HETEROCÍCLICOS
SUBSTITUÍDOS E SUA UTILIZAÇÃO EM DISTÚRBIOS
DO CNS

(57) Resumo: ÉTERES HETEROCÍCLICOS SUBSTITUÍDOS E
SUA UTILIZAÇÃO EM DISTÚRBIOS DO CNS. A presente invenção
refere-se a compostos de Fórmula 1, incluindo seus sais
farmaceuticamente aceitáveis, suas composições farmacêuticas e seu
uso no tratamento de distúrbios do CNS.

(30) Prioridade Unionista: 27/07/2006 US 60/833,652

(73) Titular(es): Bristol-Myers Squibb Company

(72) Inventor(es): Joanne J. Bronson, Kevin W. Gillman, Mark V.
Silva, Michael F. Parker

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2007074198 de
24/07/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/014247de
31/01/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "ÉTERES HETEROCÍCLICOS SUBSTITUÍDOS E SUA UTILIZAÇÃO EM DISTÚRBIOS DO CNS".

Antecedentes da Invenção

5 As taquicininas são um grupo de peptídeos de ocorrência natural amplamente encontradas nos mamíferos, tanto no sistema nervoso central quanto no sistema nervoso periférico e sistemas circulatórios. As três taquicininas conhecidas presentes nos mamíferos são a Neurocinina-1 (NC-1, substância P), a Neurocinina A, e a Neurocinina B. Estes compostos
10 atuam como neurotransmissores e imunomoduladores, podendo contribuir na patofisiologia de uma grande variedade de doenças humanas.

Os receptores para as taquicininas foram identificados e incluem a Neurocinina-1 (NK-1 ou Preferencial para a substância P), NK-2 (Preferencial para a Neurocinina A) e NK-3 (Preferencial para a Neurocinina B). Antagonistas do receptor NK-1 estão em desenvolvimento para o tratamento de
15 condições fisiológicas associadas ao excesso ou desequilíbrio das taquicininas, particularmente da substância P. Tais condições incluem distúrbios afetivos tais como ansiedade, depressão, distúrbio obsessivo compulsivo, bulimia e distúrbio do pânico. Veja Gentsch et al. *Behav. Brain Res.* **2002**, *133*,
20 363; Varty et al. *Neuropsychopharmacology* **2002**, *27*, 371; Papp et al. *Behav. Brain Res.* **2000**, *115*, 19; Kramer et al. *Science* **1998**, *281*, 1640; e Rosen et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 281. Há relatos a respeito da robusta atividade antidepressiva dos antagonistas da NK-1, MK-869 (M.S. Kramer, et al., *Science* 1998, 281 1640) e CP-122.721 (T.J. Rosen, et al.,
25 *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 1998, 8, 28 e *CNS* Dezembro de 2000, 24).

Os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS's) têm se provado eficazes no tratamento da depressão, mas possuem as desvantagens de demora da atividade antidepressiva, eficácia limitada e efeitos
30 colaterais significantes. Veja *Novel strategies for pharmacotherapy of depression*, K.A. Maubach, N.M.J. Rupniak, M.S. Kramer, e R.G. Hill, *Current Opinion in Chemical Biology* 1999, 3, 491-499. A combinação dos inibidores

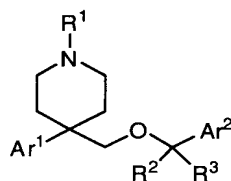
seletivos de recaptção de serotonina (ISRS's) com outros agentes pode ser útil para o tratamento da depressão e de outros distúrbios, portanto a combinação de compostos SERT/NK1 também deve ser útil no tratamento de tais condições. Por exemplo, a combinação dos ISRS's com inibidores da recaptção de dopamina tais como o bupropion e o modafanil tem mostrado benefícios clínicos com relação à utilização dos ISRS's isoladamente, primariamente devido ao seu melhor perfil de efeitos colaterais (Bodkin et al, 1997, J Clin Psychiatry, 58: 137-145; Kennedy et al, 2002, J Clin Psychiatry, 63:181-186). Adicionalmente, têm-se verificado melhores respostas clínicas com a combinação dos ISRS's com os antagonistas 5-HT_{1A} tais como o pindolol do que com os ISRS'S isoladamente (Artigas F et al, 1994, Arch Gen Psychiatry 51:248-251; Blier P e Bergeron R, 1995, J Clin Psychopharmacol 15:217-222). Por fim, a combinação dos ISRS's a anti-psicóticos, tais como fluoxetina mais olanzapina, tem oferecido perfis superiores em certas populações definidas, inclusive nas com depressão psicótica e depressão bipolar (Corya et al, 2003, J Clin Psychiatry, 64:1349-1356; Rothschild et al, 2004, J Clin Psychopharmacol, 24:365-373).

Acredita-se que os antagonistas da NK-1 modulam o funcionamento do 5-HT através das vias noradrenérgicas, tendo-se verificado que os mesmos atenuam o funcionamento pré-sináptico do receptor 5-HT_{1A}. Os antagonistas da NK-1 oferecem uma abordagem alternativa para o tratamento da depressão nos pacientes que respondem de forma fraca aos ISRS's e a outras drogas disponíveis. A combinação da inibição da recaptção de serotonina com o antagonismo da NK-1 pode levar a novas classes de drogas com características aperfeiçoadas.

Descrição da Invenção

A invenção engloba todos os compostos de Fórmula I e os compostos e composições afins, incluindo sais farmaceuticamente aceitáveis, e sua utilização no tratamento de distúrbios do CNS relacionados aos níveis das taquicininas ou de serotonina ou de ambas.

Um aspecto da invenção são os compostos de Fórmula I



I

onde:

R¹ é um hidrogênio ou alquila;

R² é um hidrogênio ou alquila;

5 R³ é um hidrogênio ou alquila;

R⁴ é uma azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfilinila, tiomorfolinila, ou pirrolinila e é substituído com 0-3 substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, alquila, haloalquila, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, piorrilidinilas, e piperidinila;

10 R⁵ é um hidrogênio ou alquila;

Ar¹ é fenila ou piridinila e é substituído com 0-3 substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, alquila, haloalquila, e ciano;

Ar² é piridinila ou pirimidinila e e é substituído com 0-3 a substituintes sendo selecionados do grupo consistindo em halo, alquila, cicloalquila, (cicloalquil)

15 alquila, haloalquila, (cicloalquil) alquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, R⁴, e Ar³; e

Ar³ é fenila, uma piridinila, uma furanila, uma tienila, uma pirrolila, isoxazolila, isotiazolila, pirazolila, oxazolila, tiazolila, imidazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, triazolila ou tetrazolila e e é substituído com 0-3 a substituintes sendo selecionados do grupo consistindo em halos, alquila, haloalquila, alcóxi, haloalcoxilas ciano e CO₂R⁵;

20

Ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Outros aspectos da presente invenção são os compostos de Fórmula I, onde:

25 R¹ é um hidrogênio e uma alquila;

R² é um hidrogênio e uma alquila;

R³ é um hidrogênio e uma alquila;

Ar¹ é fenila substituída com 0-2 substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, alquila, haloalquila, e ciano;

Ar^2 é piridinila ou pirimidinila e é substituído com 0-3 substituintes selecionados dentre o grupo de halogênio, alquila, haloalquila, alcoxila, haloalcoxila, ciano, amina, alquilamina, dialquilamina, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, (alquila)piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, e Ar^3 ; e

5 Ar^3 é fenila ou piridinila e é substituído com 0-3 substituintes selecionados dentre o grupo de halogênio, alquila, haloalquila, alcoxila, haloalcoxila, e ciano;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Outro aspecto da invenção são os compostos de Fórmula I onde
10 R^1 é um hidrogênio.

Outro aspecto da invenção são os compostos de Fórmula I onde
 R^1 é uma metila.

Outro aspecto da invenção são os compostos de Fórmula I onde
 R^2 e R^3 são átomos de hidrogênio.

15 Outro aspecto da invenção são os compostos de Fórmula I onde
 R^2 é uma metila e R^3 é um hidrogênio.

Outro aspecto da invenção são os compostos de Fórmula I onde
 Ar^1 é fenila.

Outro aspecto da invenção são os compostos de Fórmula I onde
20 Ar^2 é piridinila ou pirimidinila e é substituído com 2 substituintes selecionados dentre o grupo consistindo em halo, alquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, pirrolidinilas, piperidinilas, piperazinilas, (alquil) piperazinilas, morfolinilas, tiomorfolinilas, e Ar^3 .

Outro aspecto da invenção é o composto de Fórmula I onde
25 Ar^2 é piridinila ou pirimidinila e é substituído por 2 substituintes em um padrão de substituição 1,3,4 (meta, meta substituição) selecionado do grupo consistindo em halo, alquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, pirrolidinilas, piperidinilas, (R^1)-piperazinilas, morfolinilas, tiomorfolinilas, e Ar^3 .

30 Outro aspecto da invenção são os compostos de Fórmula I onde
 Ar^2 é piridinila e é substituído com 0-3 substituintes selecionados dentre o grupo consistindo em halo, alquila, cicloalquila, (cicloalquil) alquila, haloalqui-

la, alcóxi, haloalcóxi, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, R^4 , e Ar^3 .

Outro aspecto da invenção são os compostos de Fórmula I onde Ar^2 é uma 2-piridinila e é substituído com 0-3 substituintes selecionados dentre o grupo consistindo em halo, alquila, cicloalquila, (cicloalquil) alquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, R^4 , e Ar^3 .

Outro aspecto da invenção são os compostos de Fórmula I onde Ar^2 é pirimidinila e é substituído com 0-3 substituintes selecionados dentre o grupo consistindo em halo, alquila, cicloalquila, (cicloalquil) alquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, R^4 , e Ar^3 .

Outro aspecto da invenção são os compostos de Fórmula I onde Ar^3 é fenila substituída com 1-3 substituintes selecionados dentre o grupo consistindo em halo, alquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, ciano, e CO_2R^5 .

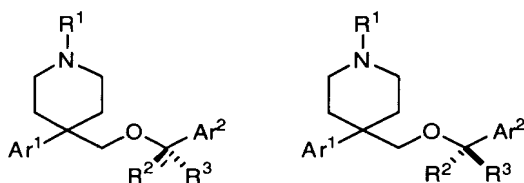
Qualquer escopo de um substituinte, incluindo R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Ar^1 , Ar^2 , e Ar^3 , pode ser utilizado de forma independente com o escopo de qualquer outra instância de um substituinte.

A menos que especificado de outra maneira, estes termos apresentam o seguinte significado. O termo "alquila" se refere aos grupamentos alquila, ramificados ou não, compostos por de 1-6 átomos de carbono. O termo "alquenila" se refere aos grupamentos alquila, ramificados ou não, compostos por de 2-6 átomos de carbono com pelo menos uma ligação dupla. O termo "cicloalquila" se refere aos sistemas anelares monocíclicos compostos por de 6- 7 carbonos. Os termos "hidroxialquila" e "alcoxila", assim como outros termos com grupamentos alquila substituídos incluem os isômeros dos grupamentos alquila, ramificados ou não, compostos por de 1-6 átomos de carbono. Os termos "haloalquila" e "haloalcoxila" incluem todos os isômeros halogenados, desde alquila substituídas monohalogenadas até alquila substituídas perhalogenadas. O termo "arila" inclui os substituintes aromáticos heterocíclicos e carbocíclicos. Os termos "parentéticos" e "multiparentéticos" destinam-se a clarificar para aqueles versados na arte as relações quanto aos tipos de ligações presentes. Por exemplo, um termo como ((R)alquila) se refere a um substituinte de alquila substituído com o substitu-

inte R.

A invenção inclui todas as formas de sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos. Sais farmacologicamente aceitáveis são aqueles nos quais os íons opostos não contribuem de forma significativa para a atividade fisiológica ou toxicidade dos compostos, e que, portanto, funcionam como equivalentes farmacológicos. Estes sais podem ser fabricados de acordo com técnicas orgânicas comuns que empregam reagentes comercialmente disponíveis. Algumas formas aniônicas de sal incluem o acetato, o acistrato, o besilato, o brometo, o cloreto, o citrato, o fumarato, o glucouronato, hidrobrometo, hidrocloreto, hidriodeto, iodeto, lactato, maleato, mesilato, 10 nitrato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato, e xifonoato. Algumas formas catiônicas incluem sais de amônia, alumínio, benztatina, bismuto, cálcio, colina, dietilamina, ditanolamina, lítio, magnésio, meglumina, 4-fenilciclohexilamina, piperazina, potássio, sódio, trometamina, e zinco.

15 Alguns compostos de Fórmula I contém pelo menos um átomo de carbono assimétrico, de quais se apresenta um exemplo abaixo. A invenção inclui todas as formas estereoisoméricas dos compostos, tanto misturadas quanto isômeros em separado. As misturas dos estereoisômeros podem ser separadas em isômeros individuais através dos métodos conhecidos na arte.

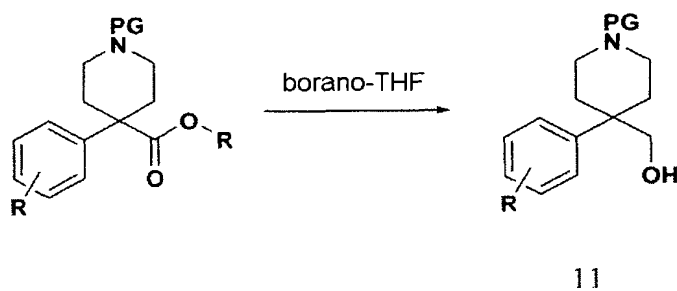


Métodos Sintéticos

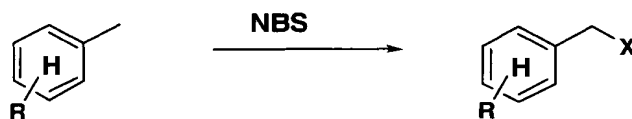
Os compostos de Fórmula I podem ser fabricados de acordo com os métodos conhecidos na arte e ilustrados nos esquemas abaixo e na seção de apresentações específicas. Os compostos podem ser fabricados através de variações adequadas conhecidas na arte. As variáveis descrevendo características e formas estruturais genéticas nos esquemas sintéticos são distintas das variáveis nas reivindicações ou no resto da especificação, não devendo ser confundidas com as mesmas. Estas variáveis se destinam apenas a ilustrar como fabricar alguns dos compostos da invenção.

Para esta seção, um anel de benzene com um H no meio pode representar uma particular fenila ou heteroarila, por exemplo, uma piridinila ou pirimidinila.

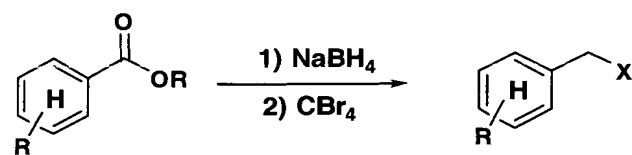
Esquema 1.



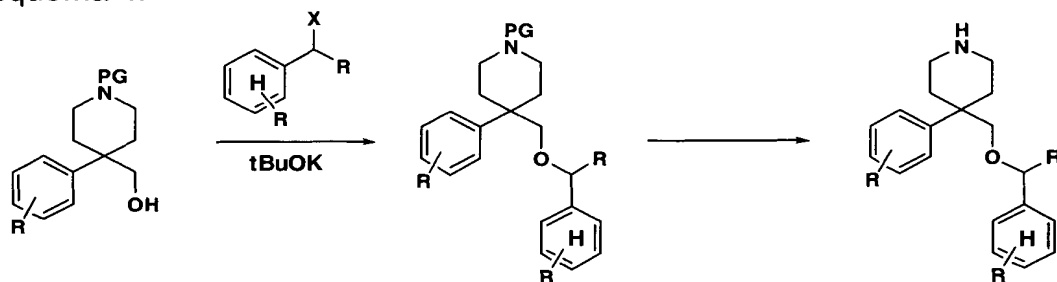
5 Esquema 2.



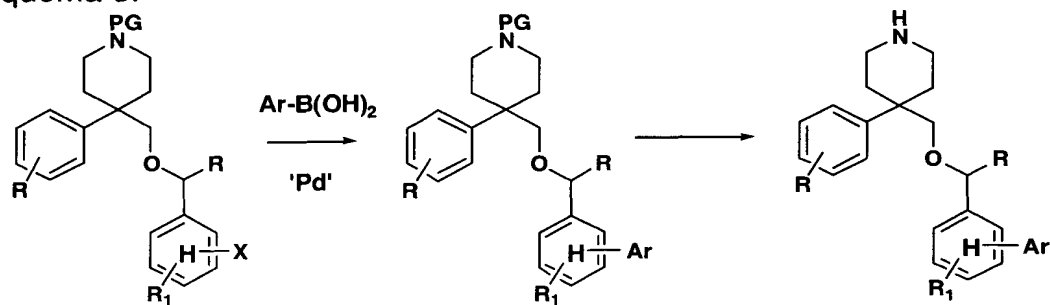
Esquema 3.



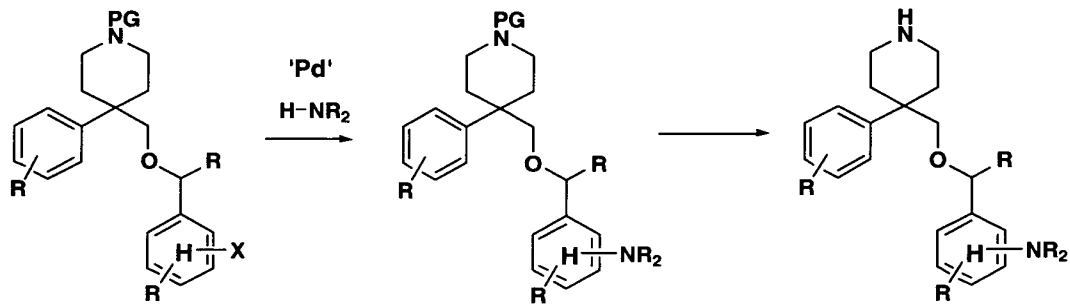
Esquema 4.



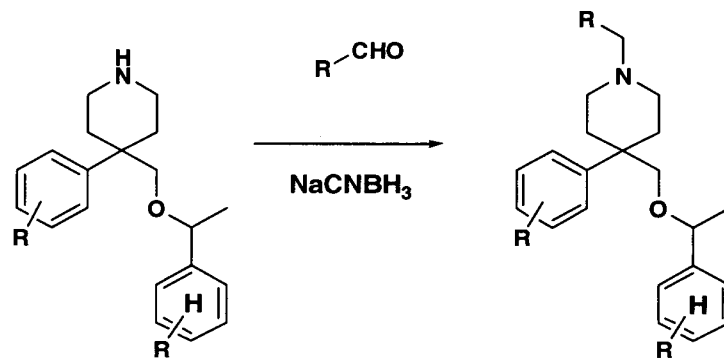
Esquema 5.



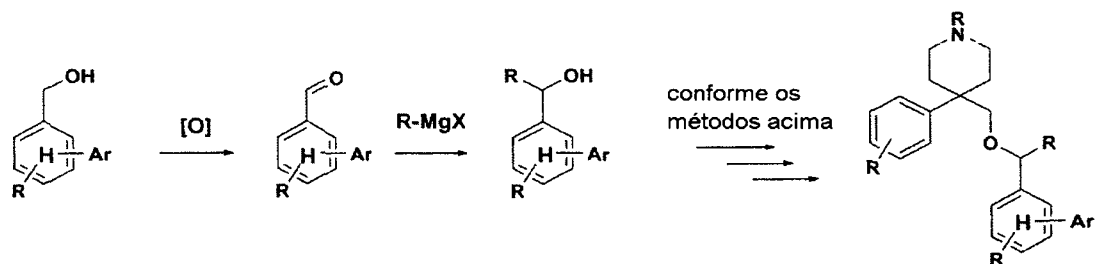
Esquema 6.



Esquema 7.



Esquema 8.



Métodos Biológicos

5 *Ensaio de ligação da NK-1.* A partir de células U373 ou de células HEK-293 recombinantes expressando a hSERT foram preparadas respectivamente suspensões de membrana crua para a realização de ensaios de ligação radioligante da NK-1 e da SERT. As células foram colhidas em frascos T-175 conforme a seguir. O meio é removido dos frascos e as células são lavadas com HBSS sem Ca e sem Mg. As células são, então, encubadas por de 5-10 minutos em 10 mM de Tris-Cl, pH 7,5, 5 mM de EDTA antes das células serem retiradas com uma combinação de utilização de pipetas e espátulas conforme necessário. Para a preparação das membranas, a suspensão células é coletada em frascos de centrifuga e homogeneizada por 30 segundos com um homogeneizador Polytron. A suspensão é

10

centrifugada por 30 minutos @ 32,000 x g, 4°C, então o supernatante é decantado e o pellet é novamente suspenso e homogeneizado em 50 mM de Tris-Cl, pH 7,5, 1 mM de EDTA por 10 segundos. A suspensão é, então, centrifugada por 30 minutos @ 32,000 x g, 4°C. O supernatante é decantado e o pellet é novamente suspenso em 50 mM de Tris-Cl, pH 7,5, 1 mM de EDTA e rapidamente homogeneizado. Realiza-se um ensaio Bradford (Bio-rad) e a preparação membranar é diluída a 2 mg/ml com 50 mM de Tris-Cl, pH 7,5, 1 mM de EDTA. Alíquotas são preparadas e, então, congeladas e armazenadas a -80°C.

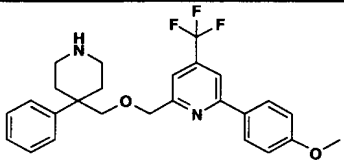
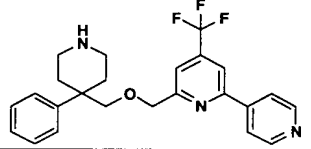
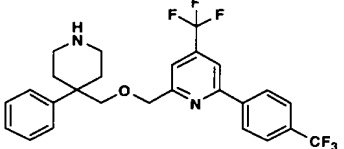
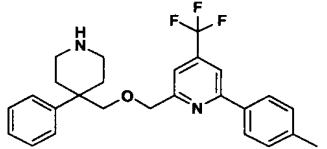
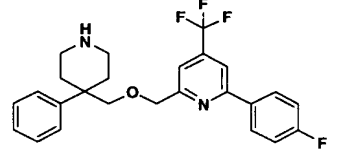
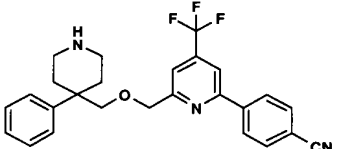
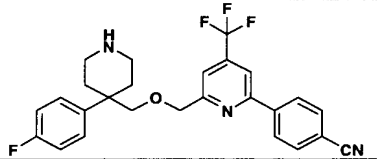
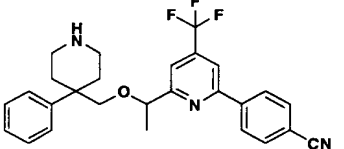
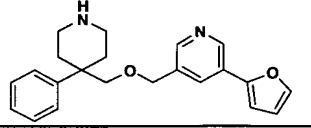
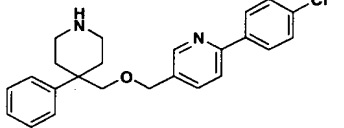
10 *Ensaio de ligação radioligante da NK1.* Os compostos são dissolvidos em DMSO a 100% a uma concentração de 100x a concentração mais alta desejada para o ensaio, e diluída de forma serial de 1:3 em DMSO a 100%, dispensando-se 0,6 ul/poço de cada solução de uma bandeja de polipropileno com 384 poços de fundo arredondado Nunc. A inibição de 100% é definida como 0,6 ul/poço de 1 mM de L-733.060 (Sigma L-137) dissolvido em DMSO. 30 ul/poço de uma preparação membranar 2x U373 (267 ug/ml em 100 mM de Tris-Cl, pH 7,5, 6 mM de MgCl₂, 0,2% (volume/volume) de coquetel de inibidor da protease mamífera Sigma (Sigma P-8340), e 4 ug/ml de quimostatina (Sigma C-7268), e 30 ul/poço de uma solução radioligante 2x (400 pM [¹²⁵I] de Substância P (Perkin Elmer NEX-190) em 1% (peso/volume) de BSA (Sigma A-2153), 0,1 mg/ml de bacitracin, Sigma B-0125) são adicionados ao poço e a reação é incubada por uma hora a temperatura ambiente. Os conteúdos da bandeja de ensaio são, então, transferidos para uma bandeja filtro GF/B Millipore Multiscreen_{HTS} a qual fora pré-tratada com 0,5% de PEI por uma hora. A bandeja é filtrada a vácuo e lavada com 7 porções enxaguantes de 100 ul/poço de 20 mM de Tris-Cl, pH 7,5, 0,5% (peso/volume) de BSA resfriado a 4°C. A filtração e a lavagem se completam em menos de 90 segundos. As bandejas são secas com jato de ar ao longo da noite, adicionando-se 12 ul/poço de fluido de sintilação MicroScint e contando-se as bandejas em um Trilux.

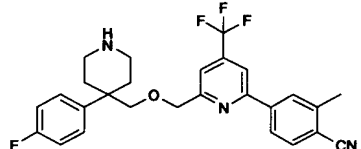
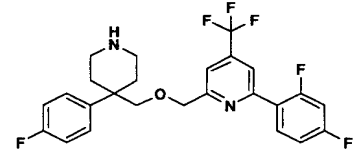
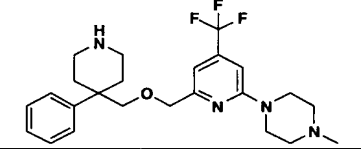
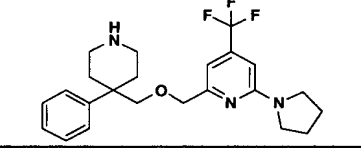
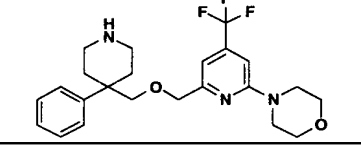
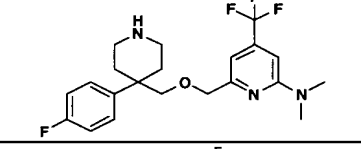
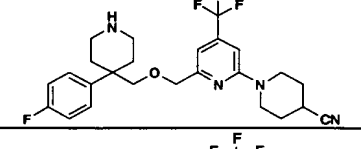
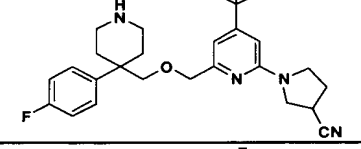
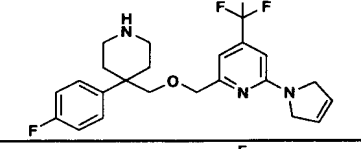
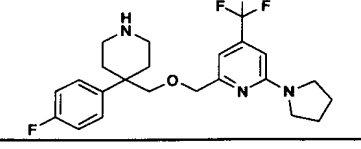
Ensaio da ligação radioligante da SERT. Os compostos são dissolvidos em 100% de DMSO em concentração de 100x a concentração no

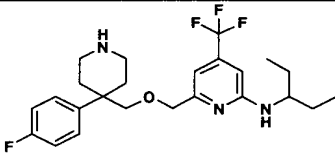
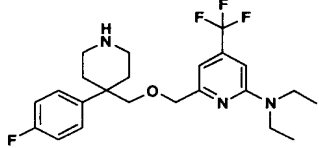
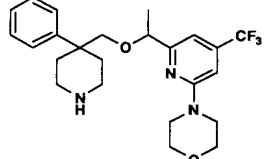
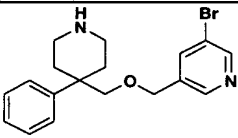
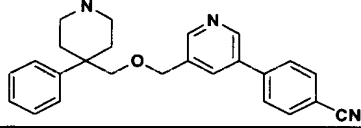
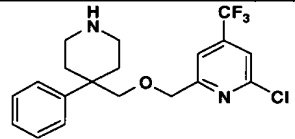
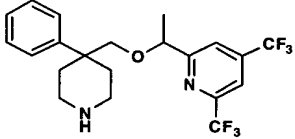
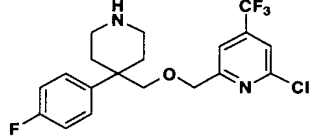
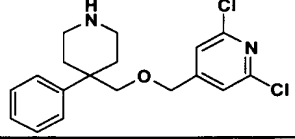
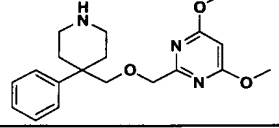
ensaio mais alta desejada, diluído em série em 1:3 de DMSO a 100%, sendo dispensados 0,4 ul/poço de cada solução em uma bandeja de polipropileno com 384 poços de fundo arredondado Nunc. A inibição de 100% se define com 0,4 ul/poço de 1 mM de fluoxetina (Sigma F-132) dissolvido em DMSO. São adicionados a cada poço 20 ul/poço de uma preparação membranar 2x HEK-hSERT (15 ug/ml em 50 mM de Tris-Cl, pH 7,5, 120 mM de NaCl, 5mM de KCl) e 20 ul/poço de uma solução radioligante 2x (520 pM de [¹²⁵I]RTI-55 (Perkin-Elmer NEX-272) em 50 mM de Tris-Cl, pH 7,5, 120 mM de NaCl, 5mM de KCl), e a reação é incubada por 1 hora a temperatura ambiente. Os conteúdos da bandeja de ensaio são, então, transferidos para uma bandeja filtro GF/B Millipore Multiscreen_{HTS} a qual foi pré-tratada com 0,5% de PEI por pelo menos uma hora. A bandeja é filtrada a vácuo e lavada com 7 enxágues de 100 ul/poço de 50 mM de Tris-Cl, pH 7,5, 120 mM de NaCl, 5mM de KCl resfriados a 4°C. A filtração e a lavagem se completam em menos de 90 segundos. As bandejas são secas com jato de ar ao longo da noite, adicionando-se 12 ul/poço de fluidos de sintilação MicroScint, contando-se as bandejas em um Trilux.

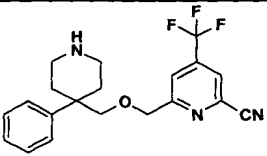
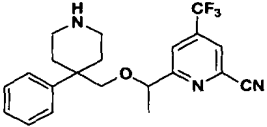
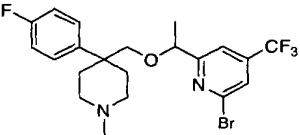
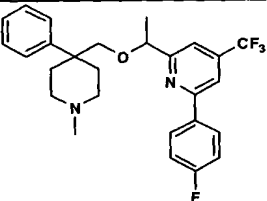
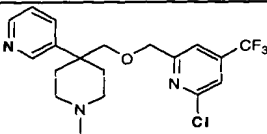
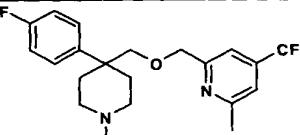
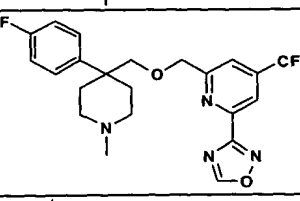
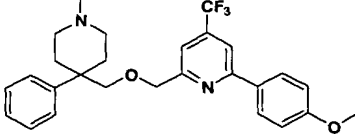
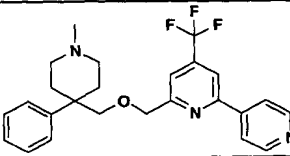
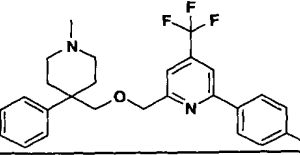
Análise dos dados. Os dados não tratados são normalizados para a inibição percentual através da utilização de poços de controle definindo 0% (apenas DMSO) e 100% (inibidor seletivo) de inibição ocorrida em cada bandeja. Cada bandeja é passada em triplicata, e a curva resposta da concentração gerada é ajustada utilizando a equação de dose/resposta de quatro parâmetros, $Y = \text{Fundo} + (\text{Superfície} - \text{Fundo}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$ a fim de determinar o valor IC₅₀ para cada composto. A concentração radioligante escolhida para cada ensaio corresponde a concentração K_d determinada através da análise de ligação em saturação para cada ensaio. Os resultados de ligação da NK-1 e do transportador de seretonina são apresentados na Tabela 1.

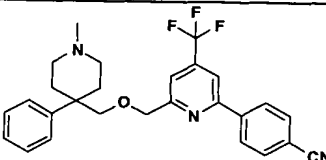
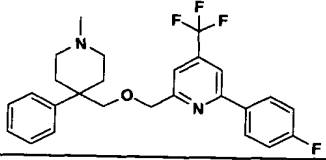
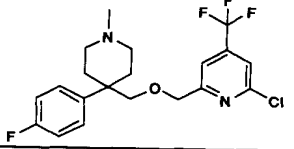
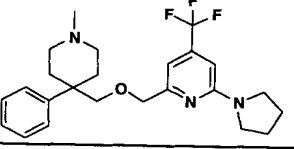
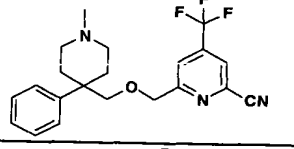
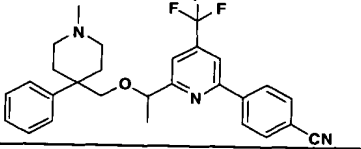
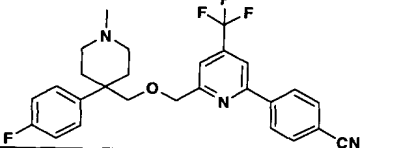
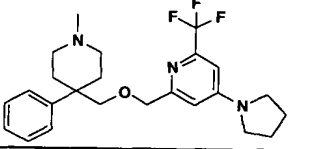
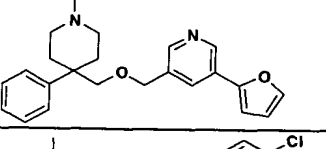
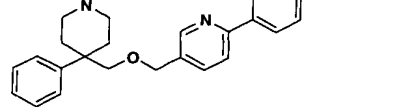
Tabela 1.

Exemplo	Estrutura	NK-1 IC ₅₀ (nM)	SERT IC ₅₀ (nM)
1		A	A
2		A	A
3		C	B
4		A	A
5		A	A
6		A	A
7		A	A
8		A	A
9		C	A
10		C	A

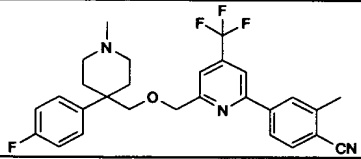
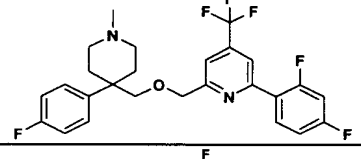
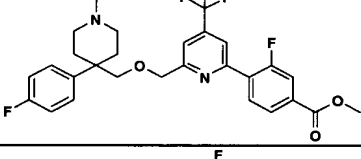
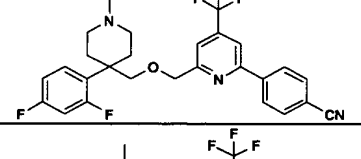
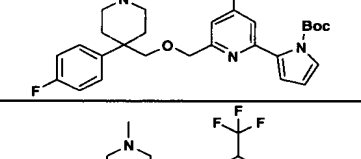
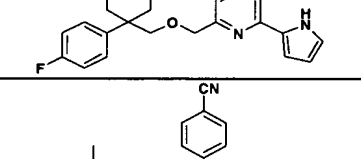
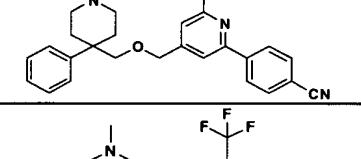
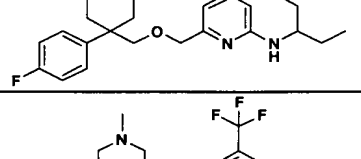
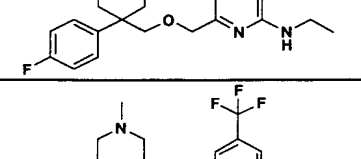
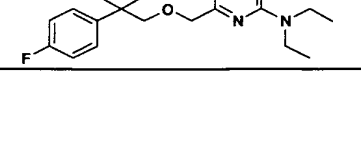
Exemplo	Estrutura	NK-1 IC ₅₀ (nM)	SERT IC ₅₀ (nM)
11		A	A
12		A	A
13		C	A
14		A	A
15		A	B
16		A	A
17		A	A
18		A	A
19		A	A
20		A	A

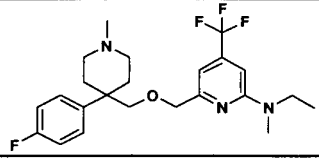
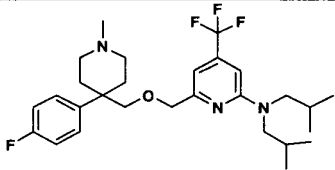
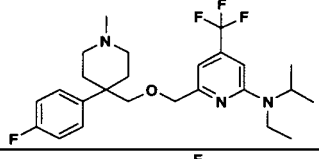
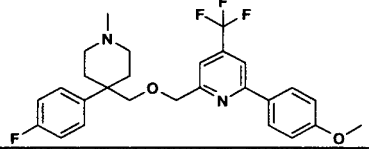
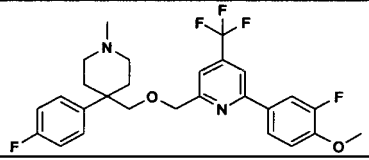
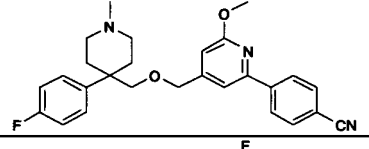
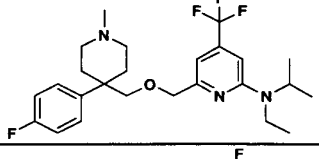
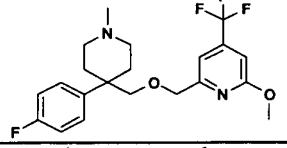
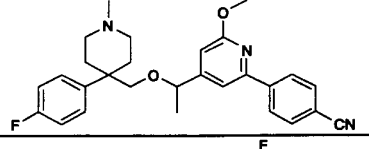
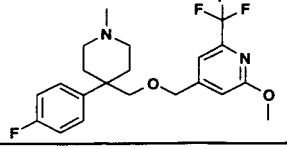
Exemplo	Estrutura	NK-1 IC ₅₀ (nM)	SERT IC ₅₀ (nM)
21		A	A
22		A	A
23		A	A
24		C	A
25		C	A
26		A	A
27		A	A
28		A	A
29		A	A
30		C	B

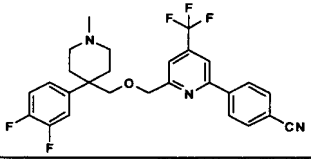
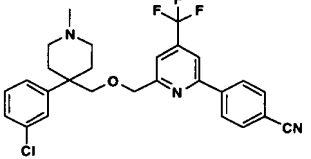
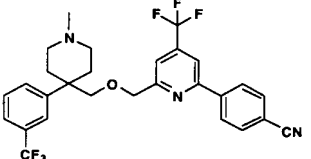
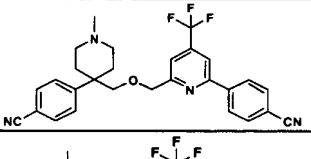
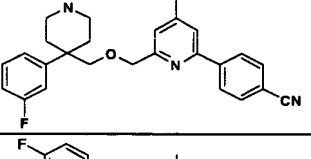
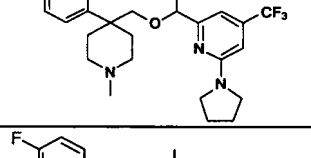
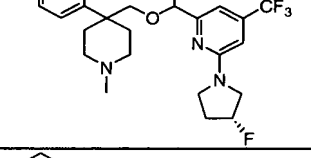
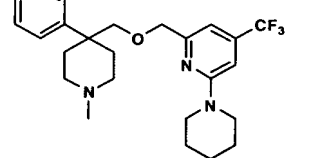
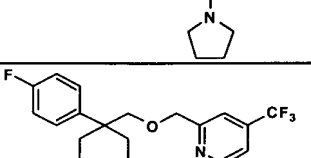
Exemplo	Estrutura	NK-1 IC ₅₀ (nM)	SERT IC ₅₀ (nM)
31		C	A
32		A	A
33		A	A
34		A	A
35		C	A
36		A	A
37		B	A
38		A	A
39		A	A
40		A	A

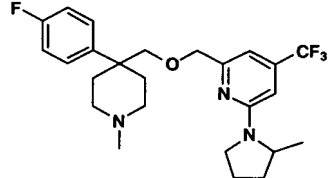
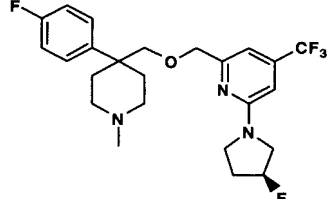
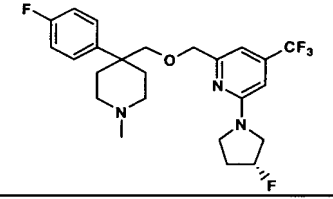
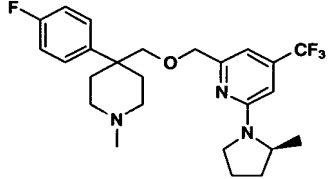
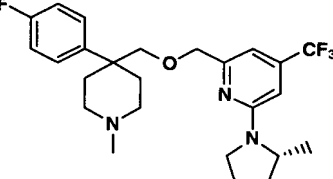
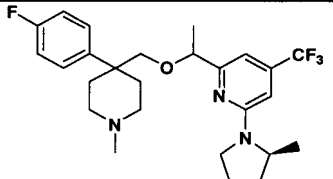
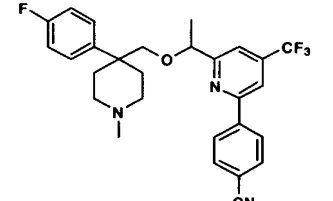
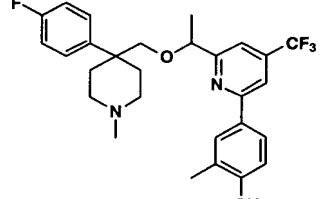
Exemplo	Estrutura	NK-1 IC ₅₀ (nM)	SERT IC ₅₀ (nM)
41		A	A
42		A	A
43		A	A
44		A	A
45		C	A
46		A	A
47		A	A
48		A	A
49		C	A
50		C	A

Exemplo	Estrutura	NK-1 IC ₅₀ (nM)	SERT IC ₅₀ (nM)
51		A	A
52		A	A
53		A	A
54		A	B
55		A	A
56		A	A
57		A	A
58		A	A
59		A	A
60		A	A

Exemplo	Estrutura	NK-1 IC ₅₀ (nM)	SERT IC ₅₀ (nM)
61		A	A
62		A	A
63		A	A
64		A	B
65		A	B
66		A	A
67		C	B
68		A	A
69		C	A
70		A	A

Exemplo	Estrutura	NK-1 IC ₅₀ (nM)	SERT IC ₅₀ (nM)
71		A	A
72		B	B
73		A	A
74		A	A
75		A	A
76		A	A
77		A	A
78		A	A
79		A	A
80		A	A

Exemplo	Estrutura	NK-1 IC ₅₀ (nM)	SERT IC ₅₀ (nM)
81		A	A
82		A	A
83		A	B
84		A	A
85		A	A
86		A	A
87		A	A
88		C	A
89		A	A

Exemplo	Estrutura	NK-1 IC ₅₀ (nM)	SERT IC ₅₀ (nM)
90		A	A
91		A	A
92		A	A
93		A	A
94		A	A
95		A	A
96		A	A
97		A	B

Exemplo	Estrutura	NK-1 IC ₅₀ (nM)	SERT IC ₅₀ (nM)
98		A	A
99		A	A
100		A	A
101		A	A

Valores: A = 0,01-100 nM; B = 100-300 nM; C >300 nM.

Composição Farmacêutica e Métodos de Utilização

Os compostos de Fórmula I demonstram a inibição da neuroquina-1 ou da recaptção de seretonina ou de ambos. A inibição destes receptores se correlaciona a eficácia no tratamento de distúrbios afetivos como a ansiedade, a depressão, o distúrbio obsessivo compulsivo, a bulimia e o distúrbio do pânico. Assim sendo, os compostos de Fórmula I podem ser úteis para o tratamento destes distúrbios, enquanto outros aspectos da invenção são composições e métodos para a utilização dos compostos para tratar estas condições e outras condições associadas com níveis aberrantes de taquicinas ou de serotonina ou de ambas.

Os compostos desta invenção são geralmente dados como composições farmacêuticas dotadas de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I, ou de um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um veículo farmacêuticamente aceitável, além de poder conter excipientes convencionais. Uma quantidade terapeuticamente eficaz

é a quantidade necessária para oferecer um benefício significativo ao paciente conforme determinado pelos profissionais na arte. Veículos farmacêuticamente aceitáveis são aqueles convencionalmente conhecidos como veículos possuindo perfis de segurança aceitáveis. As composições englobam
5 todas as formas líquidas e sólidas comuns, incluindo cápsulas, comprimidos, pastilhas e pó assim como suspensões líquidas, xaropes, elixires, e soluções. As composições são fabricadas utilizando-se técnicas de formulação comuns e excipientes convencionais (tais como agentes ligantes e umectantes) e veículos (tais como água e alcoóis).

10 As composições sólidas são normalmente formuladas em doses unitárias oferecendo de em torno de 1 a em torno de 1.000 mg do ingrediente ativo por dose. Alguns exemplos de doses unitárias sólidas são 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, e 1.000 mg. As composições líquidas geralmente se apresentam em um espectro de doses unitárias de 1-100 mg/mL.
15 Alguns exemplos de doses líquidas unitárias são 1 mg/mL, 10 mg/mL, 25 mg/mL, 50 mg/mL, e 100 mg/mL. Geralmente, as doses unitárias se apresentarão em unidades similares àquelas dos agentes de uma determinada classe quimicamente utilizada, por exemplo, a fluoxetina.

20 A invenção engloba todos os modos convencionais de administração; sendo preferidos os métodos de administração oral e parenteral. Geralmente, os regimes de dosagem serão similares àqueles utilizados com agentes de uma determinada classe utilizada clinicamente, por exemplo, o da fluoxetina. Tipicamente, a dose diária sera de 0,01-100 mg/kg de massa corporal diariamente. Geralmente, se requer mais do composto na administração
25 tração oral e menos na parenteral. O regime de dosagem específico, contudo, deverá ser determinado por um médico utilizando seu juízo médico.

Os moduladores de serotonina e taquicininas estão associados à depressão. Desta forma, um outro aspecto da invenção são os métodos de tratamento de distúrbios depressivos, incluindo os Distúrbios de Depressão
30 Maior (TDM), a depressão bipolar, a depressão unipolar, episódios depressivos graves recorrentes ou isolados, breve depressão recorrente, características catatônicas, características melancólicas incluindo os distúrbios alimen-

tares, tais como a anorexia, perda de peso, características atípicas, depressão ansiosa ou a depressão pós-parto. Outros distúrbios do sistema nervoso central englobados no espectro do termo TDM incluem a depressão neurótica, os distúrbios de estresse pós-traumático (TEPT) e fobia social, conjugados com demência precoce ou tardia do tipo Alzheimer, com humor deprimido, demência vascular com humor deprimido, distúrbio de humor e tolerância induzida por drogas como o álcool, as anfetaminas, a cocaína, os inalantes, os opióides, os sedativos, os ansiolíticos e outras substâncias, distúrbio esquizoafetivo do tipo deprimido e desordem de ajustamento com humor deprimido.

Os moduladores de serotonina e as taquicininas também estão associados ao tratamento ou prevenção dos distúrbios esquizofrênicos. Desta forma, um outro aspecto da invenção são os métodos para o tratamento dos distúrbios esquizofrênicos, incluindo a esquizofrenia paranóide, a esquizofrenia hebefrênica, a esquizofrenia catatônica, a esquizofrenia não diferenciada e a esquizofrenia residual.

Os moduladores de serotonina e das taquicininas também estão associados ao tratamento ou prevenção da ansiedade. Desta forma, um outro aspecto da invenção são os métodos para o tratamento dos distúrbios de ansiedade, incluindo os distúrbios do pânico, a agorafobia, as fobias, o distúrbio obsessivo compulsivo, os distúrbios de estresse incluindo o distúrbio de estresse pós-traumático, distúrbio de ansiedade generalizada, distúrbio de estresse agudo e distúrbios mistos de ansiedade e depressão.

Os moduladores de serotonina e das taquicininas também estão associados ao tratamento ou prevenção de desordens cognitivas. Desta forma, um outro aspecto da invenção são os métodos para o tratamento de desordens cognitivas incluindo a demência, e distúrbios de amnésia. Os moduladores de serotonina e das taquicininas também estão associados ao tratamento ou prevenção da memória e da cognição em humanos saudáveis.

Os moduladores de serotonina e das taquicininas também estão associados ao uso à utilização como analgésicos. Desta forma, um outro

aspecto da invenção são os métodos para o tratamento da dor, incluindo o tratamento de dores traumáticas tais como a dor pós-operatória, dores crônicas como a dor artrítica tal como as ocorrentes na osteoartrite, na artrite reumatóide ou na artrite psoriática, dores neuropáticas tais como a neuralgia pós-herpética, a neuralgia do trigêmeo, a neuralgia segmental ou intercostal, a fibromialgia, a neuropatia periférica, a neuropatia diabética, a neuropatia induzida por quimioterapia, as neuropatias relacionadas à AIDS, várias formas de dor de cabeça tais como enxaqueca, dor de cabeça aguda ou crônica, dor do maxilar, dor associada ao câncer, dores de origens corporais, dor gastrointestinal, dores por lesões esportivas, dismenorréia, dores menstruais, meningite, dores musculoesqueléticas, dores na parte inferior das costas como, por exemplo, na estenose espinhal, na hérnia de disco, ciático, angina, na espondilite anquilosante, gota, queimaduras, dores cicatriciais, irritações e dores talâmicas tais como a dor talâmica pós AVC.

15 Os moduladores de serotonina e das taquicininas também estão associados ao tratamento ou prevenção dos distúrbios do sono. Desta forma, um outro aspecto da invenção são os métodos para o tratamento dos distúrbios de sono incluindo a insônia, a apnéia do sono, a narcolepsia, e os distúrbios do ciclo circadiano.

20 Os moduladores de serotonina e das taquicininas também estão associados ao tratamento ou prevenção de inflamações. Desta forma, um outro aspecto da invenção são os métodos para o tratamento de inflamações, incluindo o tratamento da inflamação na asma, gripe e bronquite crônica, no tratamento de doenças inflamatórias do trato gastrointestinal tais como a doença de Crohn, a colite ulcerativa, a doença intestinal inflamatória e danos induzidos pela utilização de anti-inflamatórios não esteroides, doenças inflamatórias da pele tais como a herpes e o eczema, doenças inflamatórias da bexiga tais como a cistite e a incontinência, e inflamações oculares e dentais.

30 Os moduladores de serotonina e das taquicininas também estão associados ao tratamento ou prevenção de desordens alérgicas. Desta forma, um outro aspecto da invenção são os métodos para o tratamento de

desordens alérgicas, em particular das desordens alérgicas da pele tais como urticárias e desordens alérgicas das vias respiratórias tais como a rinite.

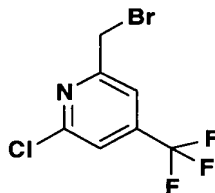
Os moduladores de serotonina e das taquicininas também estão associados ao tratamento ou prevenção da êmese, náuseas, ânsia de vômito e vômito. Desta forma, um outro aspecto da invenção são os métodos para o tratamento destas desordens.

Os moduladores de serotonina e das taquicininas também estão associados ao tratamento ou prevenção da desordem disfórica premenstrual (PMDD), na síndrome de fadiga crônica e esclerose múltipla. Desta forma, um outro aspecto da invenção são os métodos para o tratamento destas desordens.

Descrição de Apresentações Específicas

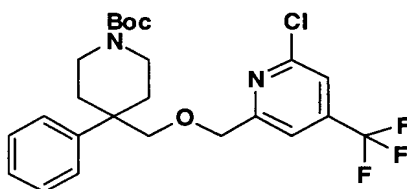
Os procedimentos experimentais a seguir descrevem a síntese de alguns dos compostos de Fórmula I. A menos que expresso de outra maneira, são utilizadas no texto convenções químicas padronizadas. O experimentos englobam variações adequadas conhecidas na arte.

Intermediário 1



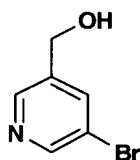
2- (bromometil) -6- cloro -4- (trifluorometil) piridina. Em 200 ml de tetracloreto de carbono são combinados (2- cloro -6- metil -4- (trifluorometil) piridina (10,0 g, 51 mmol), N-bromosuccinimida (10,9 g, 61 mmol), e 2,2'-azobis (2- metilpropionitrila) (164mg, 1 mmol), aquecendo-se a mistura até o refluxo. Após 14 horas, a mistura da reação foi resfriada a 0°C e filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (100% hexanos) para produzir 9,1 g (70%) na forma de um óleo amarelo claro. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz); δ 7,59 (s, 1H); 7,47 (s, 1H); 4,52 (s, 2H).

Intermediário 2



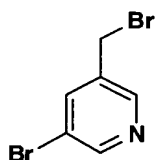
Terc - butil 4- (((6- cloro -4- (trifluorometil) piridina -2- il) metoxi) metil) -4- fenilpiperidina -1- carboxilato. A 2- (bromometil) -6- cloro -4- (trifluorometil) piridina (1,1 g, 4,1 mmol) e o *terc- butil 4- (hidroximetil) -4- fenilpiperidina -1- carboxilato* (1,0 g; 3,4 mmol) foram combinados em tetrahidrofurano (20 mL) e resfriados a 0°C. A reação foi tratada com *terc- butóxido* de potássio (763 mg; 6,8 mmol) em porções. A reação foi mexida a 0°C por 1 hr. A mistura da reação foi diluída com água e extraída com acetato de etila (2X). As camadas orgânicas foram agrupadas, lavadas com salina (2x), secas sobre sulfato de magnésio e concentradas. A cromatografia em coluna usando sílica gel (10% acetato de etila/hexanos) produziu 837 mg (52%). ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,31-7,38 (m, 6H); 7,18 (s, 1H); 4,48 (s, 2H); 3,74-3,79 (m, 2H); 3,50 (s, 2H); 2,99-3,06 (m, 2H); 2,21-2,25 (m, 2H); 1,83-1,86 (m, 2H); 1,42 (s, 9H). Espectro de massa: 485,11 (MH)⁺.

Intermediário 3



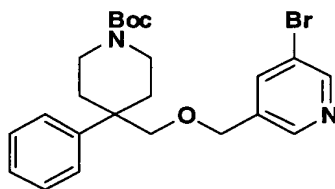
(5- bromopiridina -3- il) metanol. A uma solução fria (0°C) de etil -5-bromonicotinato (1,0g, 4,3 mmol) em MeOH (15mL) foi adicionado boro-hidreto de sódio (650 mg, 17 mmol) em porções. Após 30 minutos a reação foi extinguida através da adição de água (10 mL). A reação foi então extraída com cloreto de etileno (3x). Os extratos foram combinados, secos (MgSO₄) o filtrado foi concentrado e purificado através da cromatografia em coluna usando sílica gel (0 a 80% de acetato de etila/hexanos) para produzir 475 mg (60%) na forma de um óleo claro. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,57 (s, 1H); 8,49 (s, 1H); 7,91 (s, 1H); 4,73 (s, 2H); 2,51 (s,br,1H). Espectro de massa: 188,12 (MH)⁺.

25 Intermediário 4



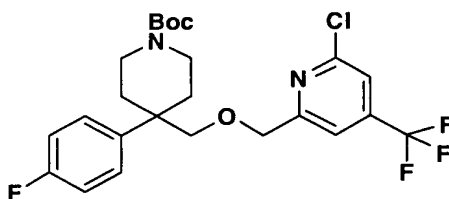
3- bromo -5 (bromometil) piridina. (5- bromopiridina -3- il) metanol (475 mg, 2,5 mmol) e trifetilfosfina (1,3 g, 5mmol) foram combinados em cloreto de metileno (20 mL) e resfriado a 0°C introduzindo-se tetrabrometo de carbono (927 mg, 2,8 mmol) em porções e mantendo-se a reação a 0°C por 1 hora. A reação foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna em sílica gel (0 a 50% de acetato de etila / hexanos) para produzir 254 mg (41%) como um sólido branco. ¹H-RMN (D⁶DMSO, 400 MHz) δ 8,65 (s, br, 2H); 8,18 (s, 1H); 4,73 (s, 2H). Espectro de massa: 249,89 (MH)⁺.

Intermediário 5



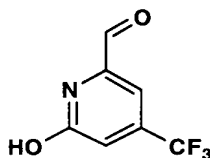
10 *tert*- butil 4- (((5- bromopiridina -3- il) metoxi) metil) -4- fenilpiperidina -1- carboxilato. O 3- bromo -5- (bromometil) piridina (248 mg, 1 mmol) e o *tert*- butil 4- (hidroximetil) -4- fenilpiperidina -1- carboxilato (200 g, 0,7 mmol) foram combinados em tetrahidrofurano (10 mL) e resfriados a 0°C. A reação foi tratada com *tert*- butóxido de potássio (156 mg, 1,4 mmol) em porções. A reação foi mexida a 0°C por 1 hora. A mistura da reação foi diluída com água e extraída com acetato de etila (2X). As camadas orgânicas foram agrupadas, lavadas com salina (2X), secas sobre sulfato de magnésio e concentradas. A cromatografia em coluna usando sílica gel (10% de acetato de etila / hexanos) produziu 268 mg (58%). ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,56 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,57 (s, 1H); 7,31-7,36 (m, 5H); 4,34 (s, 2H); 3,72-3,79 (m, 2H); 3,41 (s, 2H); 2,98-3,10 (m, 2H); 2,16- 2,20 (m, 2H); 1,76- 1,80 (m, 2H); 1,42 (s, 9H). Espectro de massa: 462,22 (MH)⁺.

Intermediário 6



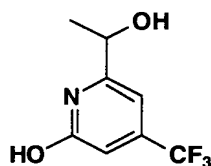
5 *tert-butyl 4-(((6-cloro-4-(trifluorometil)piridina-2-il)metoxi)metil)-4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carboxilato*. A 2-(bromometil)-6-cloro-4-(trifluorometil)piridina (301 mg, 1,1 mmol) e *tert-butyl 4-(hidroximetil)-4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carboxilato* (309 mg, 1,0 mmol) foram combinados em tetrahidrofurano (20 mL) e resfriados a 0°C. A reação foi tratada com *tert-butóxido* de potássio (244 mg, 2,0 mmol) em porções. A reação foi medida a 0°C por 1 hora. A mistura da reação foi diluída com água e extraída com acetato de etila (2X). As camadas orgânicas foram agrupadas, lavadas com salina (2X), secas sobre sulfato de magnésio, e concentradas. A cromatografia em coluna utilizando sílica gel (10% de acetato de etila / hexanos) produziu 215 mg (43%). ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,38 (s, 1H); 7,29-7,36 (m, 2H); 7,14 (s, 1H); 7,01-7,10 (m, 2H); 4,48 (s, 2H); 3,74-3,79 (m, 2H); 3,47 (s, 2H); 2,99-3,06 (m, 2H); 2,21-2,25 (m, 2H); 1,83-1,86 (m, 2H); 1,42 (s, 9H). Espectro de massa: 403,08 (MH)⁺.

15 Intermediário 7



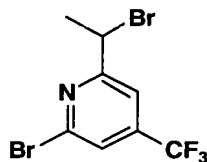
20 *6-hidroxi-4-(trifluorometil)picolinaldeído*. A 2-cloro-6-metil-4-(trifluorometil)piridina (2,0 g, 10,2 mmol) e o dióxido de selênio (3,5 g, 30,6 mmol) foram dissolvidos em diclorobenzeno (40 ml), aquecidos a 180°C e misturados por 3 horas. Permitiu-se que a mistura da reação resfriasse à temperatura ambiente. O precipitado foi removido através de filtração a vácuo. A cromatografia de coluna usando sílica gel (10% - 70% de acetato de etila / hexanos) alcançou 1,00 g do produto desejado (51%) ¹HRMN (CDCl₃ 400MHz) δ 9,58 (s, 1H); 7,13 (s, 1H); 6,87 (s, 1H).

Intermediário 8



6- (1- hidroxietil) -4- (trifluorometil) piridina -2- ol. O 6- hidroxil -4- (trifluorometil) picolinaldeído (2,00g, 10,5mmol) foi dissolvido em THF seco (20mL) e resfriado a -78°C. Adicionou-se gota a gota metil-brometo de magnésio (24mmol) por 5 minutos. Permitiu-se que a mistura se misturasse por 5 15 minutos. Permitiu-se que a reação se aquecesse à temperatura ambiente, sendo lentamente extinguida com cloreto de amônia saturado (20mL). A solução foi, então, extraída com acetato de etila (3 x 100mL). Os extratos orgânicos foram combinados e lavados com salina (1X) secos sobre sulfato de sódio e concentrados para gerar 1,50g do produto desejado (70%). ¹HRMN (CDCl₃ 400MHz) δ6,70 (s, 1H); 6,28 (s, 1H); 4,80 (m, 1H); 3,46 (q, 1H); 1,55 (d, 3H). Espectro de massa: 208,14 (MH)⁺.

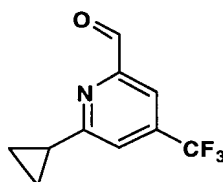
Intermediário 9



2 -bromo -6- (1-bromoetil) -4- (trifluorometil) piridina. O 6- (1- hidroxietil) -4- (trifluorometil) piridina -2- ol (500mg, 2,41 mmol) e POBr₃ (3,5g, 10mmol) foram combinados em tolueno (2mL) e aquecidos a 110°C por 3 15 horas. Até sua totalização, permitiu-se que a reação resfriasse e se concentrasse em vácuo. A cromatografia em coluna usando sílica gel (99% de hexanos / 1 % de acetato de etila) do óleo marrom produziu 600 mg do produto desejado (75%). ¹HRMN (CDCl₃ 400MHz) δ7,62 (d, 2H); 5,17 (q, 1H); 2,04 (d, 3H).

20

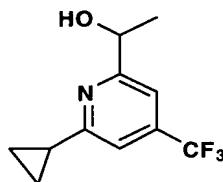
Intermediário 10



6- ciclopropil -4- (trifluorometil) picolinaldeído

O intermediário foi sintetizado da mesma forma que a 2- ciclopropil -6- (((4- (4- fluorofenil) -1- metilpiperidina -4- il) metoxi) metil) -4- (trifluorometil) piridina, partindo do 6- bromo -4- (trifluorometil) picolinaldeído. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,99 (s, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,56 (s, 1H); 2,18 (m, 1H); 1,20 (m, 4H). LC: T_r = 1,84 min, Método HPLC 1. Espectro de massa: 216,37 (MH)⁺.

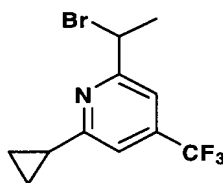
Intermediário 11



1 *(6- ciclopropil -4- (trifluorometil) piridina -2- il) etanol*

Este composto foi preparado de acordo com as condições experimentais do Intermediário 8, partindo do 6- ciclopropil -4- (trifluorometil) picolinaldeído. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,26 (s, 1H); 7,20 (s, 1H); 4,84 (q, 1H); 2,12 (m, 1H); 1,47 (d, 3H); 1,08 (m, 4H). LC: T_r = 1,84 min, Método HPLC 1. Espectro de massa: 232,34 (MH)⁺.

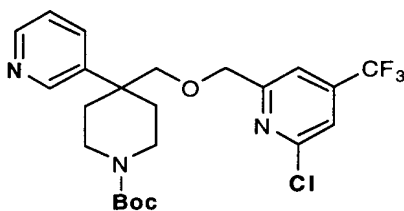
Intermediário 12



152 *(1- bromoetil) -6- ciclopropil -4- (trifluorometil) piridina*

Este composto foi preparado de acordo com as condições experimentais do Intermediário 9, partindo do 1- (6- ciclopropil -4- (trifluorometil) piridina -2- il) etanol. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,35 (s, 1H); 7,22 (s, 1H); 5,17 (q, 1H); 2,08 (m, 1H); 2,00 (d, 3H); 1,04 (m, 4H). LC: T_r = 2,27 min, método HPLC 1. Espectro de massa: 294,32 (MH)⁺

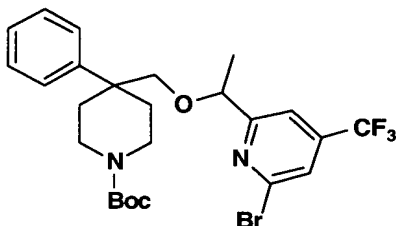
Intermediário 13



tert-butil 4-(((6-cloro-4-(trifluorometil)piridina-2-il)metoxi)metil)-4-(piridina-3-il)piperidina-1-carboxilato.

Este Intermediário é sintetizado usando o mesmo procedimento do Intermediário 2. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,60 (s, 1H); 8,46 (d, 1H); 8,14 (d, 1H); 7,62 (m, 2H); 7,30 (s, 1H); 4,53 (s, 2H); 3,67 (m, 4H); 3,20 (m, 2H); 2,14 (m, 2H); 1,99 (m, 2H); 1,43 (s, 9H) LC: T_r = 2,158 min, Método HPLC 1. Espectro de massa: 486,14 (MH)⁺.

Intermediário 14



tert-butil 4-((1-(6-bromo-4-(trifluorometil)piridina-2-il)etoxi)metil)-4-fenilpiperidina-1-carboxilato. Este composto foi preparado de acordo com as condições experimentais do Intermediário 2, partindo da 2-bromo-6-(1-bromoetil)-4-(trifluorometil)piridina e do *tert*-butil 4-(hidroximetil)-4-fenilpiperidina-1-carboxilato para produzir o composto do título. ¹H-RMN (CDCl₃ 400MHz) δ 7,41 (m, 3H); 7,36 (m, 4H); 5,07 (q, 1H); 4,34 (m, 2H); 3,80 (m, 2H); 3,05 (m, 2H); 2,25 (m, 2H); 1,96 (m, 2H); 1,55 (s, 9H); 1,43 (d, 3H). Espectro de massa: 544,44 (MH)⁺.

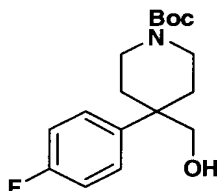
Intermediário 15



tert-butil 4-(hidroximetil)-4-fenilpiperidina-1-carboxilato. Adicionou-se o complexo tetrahydrofurano borano (1 M em tetrahydrofurano, 131 mL, 131 mmol) a uma suspensão de 1-(*tert*-butoxicarbonila)-4-fenilpiperidina-4-ácido carboxílico (40 g, 131 mmol) em tetrahydrofurano (131 mL) a temperatura ambiente. Ocorre uma efervescência e o substrato rapidamente é dissolvido. A reação foi mexida a temperatura ambiente por 3 dias. A rea-

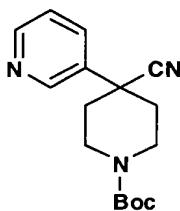
ção foi resfriada a 0°C e extinguida através da cuidadosa adição de 1 M de hidróxido de sódio. A reação foi diluída com éter, lavada com água (2X), então em salina, seca sobre sulfato de magnésio, e concentrada. A trituração com 10% de acetato de etil / hexanos (300 mL) gerou um pó branco, o qual foi coletado por filtração para gerar 36,9 g (97%). ¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,35-7,43 (m, 4H); 7,24-7,26 (m, 1H); 3,78-3,85 (m, 2H); 3,49 (s, 2H); 2,97 (m, 2H); 2,17-2,21 (m, 2H); 1,77-1,87 (m, 2H); 1,46 (s, 9H). Espectro de massa: 292,17 (MH)⁺.

Intermediário 16



10 *tert*-butil 4-(4-fluorofenil)-4-(hidroximetil) piperidina-1-carboxilato. O 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(4-fluorofenil) piperidina-4-ácido carboxílico (9,5 g, 29,3 mmol) foi suspenso em tetrahidrofurano (60 mL) e resfriado a 0°C. A esta solução adicionou-se cuidadosamente o complexo tetrahidrofurano borano (1 M in tetrahidrofurano, 59 mL, 59 mmol) ao longo de 15 minutos. Permitiu-se que a mistura da reação se aquecesse a temperatura ambiente ao longo da noite, sendo então aquecida até refluxo por 24 horas. A mistura a 0°C, tratada com metanol em excesso, diluída com acetato de etila, lavada com 1 N de hidróxido de sódio (2X), então com salina (2X), seca sobre sulfato de sódio e concentrada. A cromatografia em coluna usando sílica gel (40% de acetato de etila/hexanos) produziu 6,6 g (72%) na forma de um pó branco. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) 7,24-7,29 (m, 2H); 7,00-7,05 (m, 2H); 3,66-3,71 (m, 2H); 3,49 (s, 2H); 2,96-3,05 (m, 2H); 2,06-2,10 (m, 2H); 1,69-1,77 (m, 2H); 1,40 (s, 9H). Espectro de massa: 310,21 (MH)⁺.

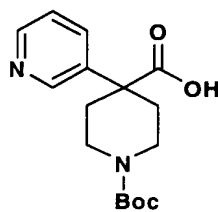
Intermediário 17



terc- butil 4-ciano -4- (piridina -3- il) piperidina -1- carboxilato.

Um frasco foi carregado com hidreto de sódio (5,08 g, 127 mmol) e DMF (100 ml) a 0 °C sob N₂. A 2- (piridina -3- il) acetonitrila (5 g, 42,3 mmol) foi adicionada em 25ml do DMF com um funil ao longo de 20 minutos. Após 20 minutos adicionou-se o *terc- butil bis (2-cloroetil) carbamato* (12,81 g, 52,9 mmol) em 20ml de DMF com um funil ao longo de 20 minutos. A reação foi mexida a 0 °C por 2 horas e então a 60 °C por 12 horas. A reação foi extinguida com 10% de bicarbonato de sódio (100ml) e extraída com acetato de etila (5x100mL). As frações orgânicas foram coletadas, lavadas com salina, secas sobre sulfato de sódio e concentradas a *vácuo*. O resíduo foi purificado via coluna cromatográfica (10% MeOH/amônia 90% CH₂Cl₂) para gerar o produto desejado (7,5g, 49%). Espectro de massa: 288,20 (MH)⁺. LC t_r = 1,380 min Método HPLC 1. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,79 (s, 1H); 8,57 (d, 1H); 8,05 (d, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,53 (t, 1H); 4,32 (d, 2H); 3,21 (m, 2H); 2,19(d, 2H); 2,08 (m, 2H); 1,51 (s, 9H).

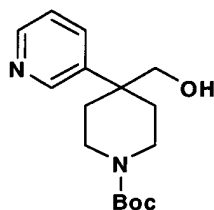
Intermediário 18



1- (terc- butoxicarbonil) -4- (piridina -3- il) piperidina -4- ácido carboxílico.

Um frasco foi carregado com o *terc- butil 4-ciano -4- (piridina -3- il) piperidina -1- carboxilato* (7,5g, 26,1 mmol) e NaOH (100ml, 50%) em etanol (100 ml) e aquecido até refluxo por 6 horas. Removeu-se o EtOH, acidificando-se a solução resultante até se alcançar o pH = 5 utilizando a concentração de HCl. O produto desejado foi filtrado, e seco ao longo de uma noite para gerar 4,1g (51%). Espectro de massa: 307,18 (MH)⁺. LC tr = 1,31 min Método HPLC 1. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,60 (s, 1h); 8,44 (d, 1H); 7,92 (m, 1H); 7,43 (m, 1H); 3,95(m, 2H); 3,09 (s, 2H); 2,51 (d, 2H); 1,83 (m, 2H); 1,44 (s, 9H).

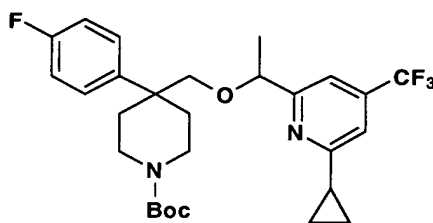
Intermediário 19



tert-butil 4- (hidroximetil) -4- (piridina -3- il) piperidina -1- carboxilato.

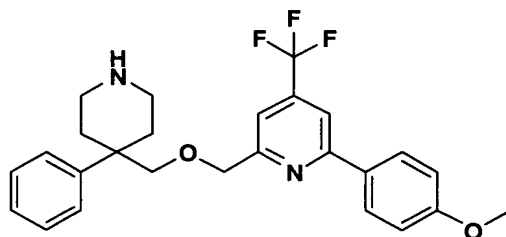
Um frasco foi carregado com 1- (tert- butoxicarbonil) -4- (piridina -3- il) piperidina -4- ácido carboxílico (4,0 g, 13,06 mmol) e tetrahidrofurano (25mL). A reação foi colocada sob N₂. Adicionou-se ao frasco borano/THF (26,1mL de
 5 1M soln, 26,1mmol) e ajustada para refluxo por 2 horas. A reação foi resfriada a 0 °C e extinguida com MeOH (100mL). A solução foi então concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado via cromatografia de coluna (5% de MeOH/ 95% de CH₂Cl₂) para gerar 3,2g (84%). Espectro de massa: 293,26 (MH)⁺. LC: t_r = 1,65 min Método HPLC 1. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,56
 10 (s, 1H); 8,45 (d, 1H); 8,10 (d, 1H); 7,59 (m, 1H); 3,67 (m, 2H); 3,56 (s, 2H); 3,11 (t, 2H); 2,11 (d, 2H); 1,85 (m, 2H); 1,43 (s, 9H).

Intermediário 20



tert-butil 4- ((1- (6- ciclopropil -4- (trifluorometil) piridina -2- il) etoxi) metil) -4- (4- fluorofenil) piperidina -1- carboxilato. Este compost foi preparado de acordo com a condição experimental do Intermediário 2, partindo dos
 15 2- (1-bromoetil) -6- ciclopropil -4- (trifluorometil) piridina. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,28 (m, 2H); 7,10 (s, 1H); 7,01 (m, 2H); 6,89 (s, 1H); 4,24 (q, 1H); 3,70 (m, 2H); 3,35 (m, 1H); 3,25 (m, 1H); 3,03 (m, 2H); 2,16 (m, 1H); 2,04 (m, 2H); 1,87 (m, 2H); 1,42 (s, 9H); 1,27 (d, 3H); 0,99 (m, 4H). LC: T_r =
 20 2,583 min, Método HPLC 1. Espectro de massa: 523,67 (MH)⁺.

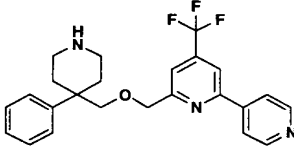
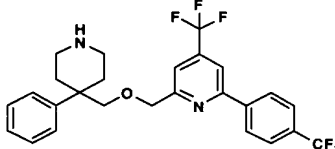
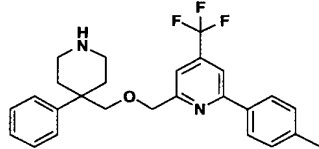
Exemplo 1

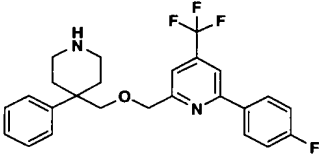
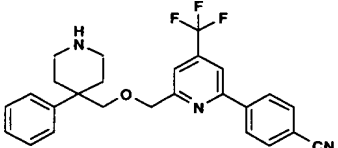
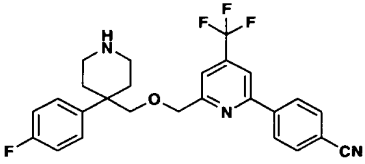


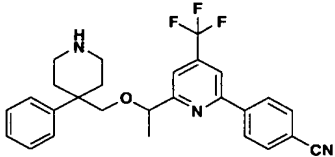
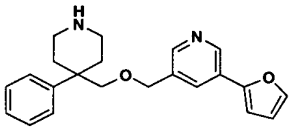
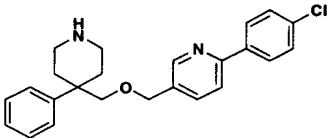
2- (4- metoxifenil) -6- (((4- fenilpiperidina -4- il) metoxi) metil) -4- (trifluorometil) piridina. O terc- butil 4- (((6- cloro -4- (trifluorometil) piridina-2yl)metoxi) metil) -4- fenilpiperidina -1- carboxilato (100,0 mg, 0,21 mmol), 4- metoxifenil ácido borônico (128,0 mg, 0,84 mmol), e tetraquis(trifenilfosfina) paládio(0) (48 mg, 0,04 mmol) foram combinados em tetrahidrofurano seco (3 mL) em um tubo selado. A mistura recebeu um jato de nitrogênio, introduzindo-se então 0,75 mL de uma solução aquosa de 1 N de hidróxido de potássio. A mistura foi aquecida a 120°C por 2 horas. Após o resfriamento a temperatura ambiente, a mistura da reação foi concentrada e tratada com uma mistura de ácido trifluoroacético/cloreto de metileno (1:2, 3 mL) por 1 hora. O solvente foi removido a vácuo e a mistura cura resultante passada através de uma forte coluna de troca catiônica. Após lavar a coluna com vários volumes de metanol, o produto foi eluído através da lavagem da coluna com 2 M de amônia em metanol. A concentração e a HPLC preparatória geraram 41,0 mg (34 %) do composto desejado na forma de um sal TFA. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,99 (d, 2H, J = 8,0Hz); 7,86 (s, 1H); 7,31-7,49 (m, 5H); 7,24 (s,1H); 7,01 (d, 2H, J = 8,0Hz); 4,61 (s, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,34 (s, 2H), 3,32-3,60 (m, 2H); 2,85-2,97 (m, 2H); 2,53-2,57 (m, 2H); 2,20-2,26 (m, 2H). Espectro de massa: 457,18 (MH)⁺.

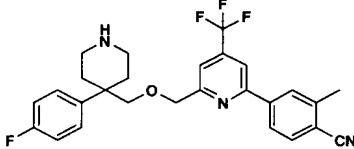
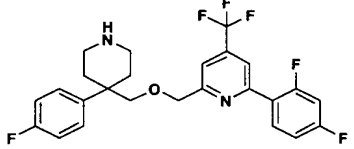
20 A tabela 2 descreve compostos que foram preparados através do método do Exemplo 1. O método 1 é o HPLC; o tempo de retenção (t_R) está em minutos; RMN (CD₃OD, 400 MHz) a menos que colocado de forma diferente.

Tabela 2.

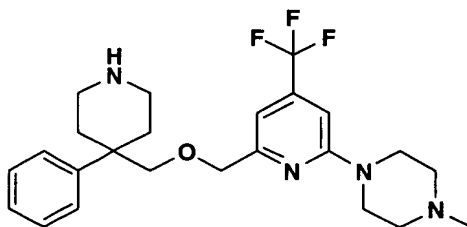
Exemplo	Estrutura	MS (MH) ⁺	HPLC	¹ H RMN
2		428,17	1,90	δ 8,91 (d, 2H, J = 5,6Hz); 8,68 (d, 2H, J = 5,6Hz); 8,41 (s, 1H); 7,27-7,54 (m, 6H); 4,71 (s, 2H); 3,64 (s, 2H); 3,28-3,34 (m, 2H); 2,84-2,97 (m, 2H); 2,55-2,59 (m, 2H); 2,16-2,21 (m, 2H).
3		495,12	2,50	δ 8,25 (d, 2H, J = 8,4Hz); 8,06 (s, 1H); 7,77 (d, 2H, J = 8,4Hz); 7,27-7,54 (m, 6H), 4,71 (s, 2H); 3,64 (s, 2H); 3,28-3,34 (m, 2H); 2,84-2,97 (m, 2H); 2,55-2,59 (m, 2H); 2,17-2,25 (m, 2H).
4		441,16	2,44	δ 7,91(d, 2H, J = 8,4Hz); 7,31-7,49 (m, 7H); 7,28 (d, 2H, J = 8,4Hz); 4,62 (s, 2H); 3,61 (s, 2H); 3,28-3,35 (m, 2H); 2,91-2,98 (m, 2H); 2,53-2,56 (m, 2H); 2,38 (s, 3H); 2,17-

Exemplo	Estrutura	MS (MH) ⁺	HPLC	¹ H RMN
				2,25 (m, 2H).
5		445,16	2,38	δ 8,10 (m, 2H); 7,94 (s, 1H); 7,18-7,49 (m, 8H); 4,63 (s, 2H); 3,61 (s, 2H); 3,28-3,34 (m, 2H); 2,84-2,97 (m, 2H); 2,53-2,57 (m, 2H); 2,17-2,25 (m, 2H).
6		452,10	2,22	δ 8,25 (d, 2H, J = 6,8Hz); 8,09 (s, 1H); 7,83 (d, 2H, J = 6,8Hz); 7,28-7,49 (m, 6H); 4,65 (s, 2H); 3,62 (s, 2H); 3,28-3,35 (m, 2H); 2,84-2,98 (m, 2H); 2,54-2,58 (m, 2H); 2,17-2,24 (m, 2H).
7		470,20	2,22	δ 8,26 (d, 2H, J = 7,2Hz); 8,09 (s, 1H); 7,85 (d, 2H, J = 7,2Hz); 7,47-7,51 (m, 2H); 7,34 (s, 1H); 7,10-7,15 (m, 2H); 4,66 (s, 2H); 3,60 (s, 2H); 3,28-3,34 (m, 2H); 2,84-2,97 (m, 2H); 2,50-2,54 (m, 2H); 2,16- 2,23 (m, 2H).

Exemplo	Estrutura	MS (MH) ⁺	HPLC	¹ H RMN
				2H).
8		466,57	2,28	δ 8,26 (m, 2H); 8,07 (s, 1H); 7,84 (m, 2H); 7,43 (m, 2H); 7,29 (m, 4H); 4,55 (q, 1H); 3,56 (d, 1H); 3,40 (d, 1H); 3,11 (m, 2H); 2,94 (m, 2H); 2,50 (m, 2H); 2,19 (m, 2H); 1,43 (d, 3H).
9		349,18	1,78	δ 8,96 (s, 1H); 8,33-8,35 (m, 2H); 7,75 (s, 1H); 7,25-7,46 (m, 6H); 7,15 (s, 1H); 6,65 (s, 1H); 4,59 (s, 2H); 3,58 (s, 2H); 3,28-3,34 (m, 2H); 2,90-2,96 (m, 2H); 2,51-2,55 (m, 2H); 2,14-2,22 (m, 2H).
10		393,19	2,13	δ 8,50 (s, 1H); 7,91 (s, 2H); 7,89 (d, 2H, J= 2,8 Hz); 7,57 (d, 2H, J= 2,8 Hz); 7,27-7,40 (m, 5H); 4,55 (s, 2H); 3,54 (s, 2H); 3,28-3,34 (m, 2H); 2,89-2,96 (m, 2H).

Exemplo	Estrutura	MS (MH) ⁺	HPLC	¹ H RMN
				2H); 2,49-2,53 (m, 2H); 2,16- 2,24 (m, 2H).
11		484,08	2,30	δ 8,12 (s, 1H); 8,07 (s,1H); 8,02 (d,1H, J= 8,0Hz); 7,76 (d,, 1H, J= 8,0Hz); 7,47 - 7,51 (m, 2H);7,39 (s,1H); 7,10-7,16 (m, 2H); 4,66 (s, 2H); 3,60 (s, 2H); 3,29-3,34 (m, 2H); 2,91-2,97 (m, 2H); 2,59 (s, 3H); 2,49-2,53 (m, 2H); 2,16- 2,23 (m, 2H).
12		481,00	2,41	(CDCl ₃) δ 9,20 (br s, 1H); 7,92- 7,98 (m, 1H); 7,92 (s, 1H); 6,88 -7,30 (m, 7H); 4,60 (s, 2H); 3,51 (s, 2H); 3,30-3,34 (m, 2H); 2,92-2,95 (m, 2H); 2,45-2,48 (m, 2H); 2,18-2,25 (m, 2H).

Exemplo 13



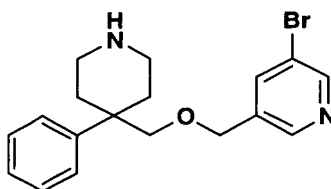
1-metil -4- (6- (((4- fenilpiperidina -4- il) metoxi) metil) -4- (trifluo-
 rometil) piridina -2- il) piperazine. O terc- butil 4- (((6- cloro -4- (trifluorometil)
 5 piridina-2yl)metoxi) metil) -4- fenilpiperidina -1- carboxilato (100 mg, 0,21
 mmol), o terc- butóxido de sódio (22 mg, 0,23 mmol), a N-metil piperizina (18
 mg, 0,18 mmol), o (+/-) 2,2'-bis (difenilfosfino) -1- 1'-binaftila (93 mg, 0,15
 mmol), e o tris(dibenzilidenoacetone)dipaladio (0) (7,0 mg, 0,007 mmol) fo-
 ram combinados em tolueno seco (2 mL) e dimetilformamida (0,5 mL) em um
 10 tubo selado. A mistura foi então aquecida a 120°C por 2 horas. Após o res-
 friamento a temperatura ambiente a mistura da reação foi concentrada e tra-
 tada com uma mistura de ácido trifluoroacético / cloreto de metileno (1:2, 2
 mL) por 1 hora. O solvente foi removido a vácuo e a mistura crua resultante
 15 passada através de uma forte coluna de troca catiônica. Após a lavagem da
 coluna com vários volumes de metanol, e o produto foi eluído através da la-
 vagem da coluna com 2 M de amônia em metanol. A concentração e o H-
 PLC preparatório geraram 31,0 mg (26 %) do compost desejado na forma de
 um sal TFA. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,27-7,46 (m, 5H); 6,99 (s, 1H);
 6,74 (s, 1H); 4,40-4,53 (m, 2H); 4,40 (s, 2H); 3,50-3,55 (m, 4H); 3,10-3,50
 20 (m, 6H); 2,83-2,96 (m, 5H); 2,51-2,55 (m, 2H); 2,15-2,22 (m, 2H); Espectro
 de massa: 449,24 (MH)⁺.

A Tabela 3 descreve os compostos preparados através do mé-
 todo do Exemplo 13. O método 1 é o HPLC; o tempo de retenção (*t_R*) está
 em minutos; RMN (CD₃OD, 400 MHz).

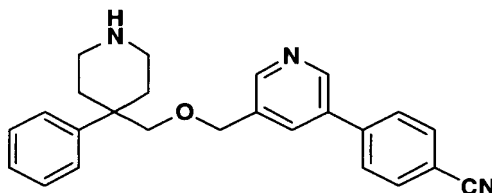
Tabela 3.

Exemplo	Estrutura	MS (MH) ⁺	HPLC	¹ H-RMN
14		420,20	2,36	δ 7,26-7,45 (m, 5H), 6,75 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,33-3,49 (m, 4H), 3,28-3,34 (m, 2H), 2,84-2,96 (m, 2H), 2,50-2,54 (m, 2H), 2,13-2,21 (m, 2H), 2,03-2,14 (m, 4H).
15		437,21	2,03	δ 7,27-7,47 (m, 5H), 6,81 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,72-3,75 (m, 4H), 3,49-3,52 (m, 6H), 3,28-3,34 (m, 2H), 2,84-2,96 (m, 2H), 2,50-2,54 (m, 2H), 2,16-2,24 (m, 2H).
16		412,17	1,59	δ 7,20-7,49 (m, 2H), 7,12-7,20 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,53 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,43-3,49 (m, 2H), 3,10 (s, 6H), 2,88-2,97 (m, 2H), 2,27-2,50 (m, 2H), 1,43-1,49 (m, 2H).
17		477,08	2,12	δ 7,44-7,50 (m, 2H), 7,09-7,14 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,85-3,90 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,41-3,86 (m, 2H), 2,90-3,04 (m, 6H), 2,46-2,49 (m, 2H), 2,15-2,21 (m, 2H), 1,92-1,98 (m, 2H), 1,77-1,80 (m, 2H).
18		463,09	2,09	δ 7,44-7,46 (m, 2H), 7,09-7,14 (m, 2H), 6,55-6,57 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,42-3,80 (m, 8H), 2,85-2,99 (m, 3H), 2,12-2,51 (m, 7H).
19		436,10	2,23	δ 7,44-7,48 (m, 2H), 7,09-7,13 (m, 2H), 6,54-6,56 (m, 2H), 5,97 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,22 (s, 4H), 3,53 (s, 2H), 3,28-3,34 (m, 2H), 2,90-

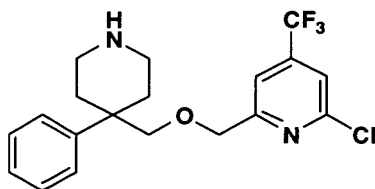
Exemplo	Estrutura	MS (MH) ⁺	HPLC	¹ H-RMN
				2,96 (m, 2H), 2,15-2,22 (m, 2H).
20		438,15	2,28	δ 7,43-7,47 (m, 2H), 7,09-7,13 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,47-3,50 (m, 4H), 3,28-3,34 (m, 2H), 2,84-2,95 (m, 2H), 2,46-2,50 (m, 2H), 2,02-2,20 (m, 6H).
21		454,26	2,24	δ 7,48-7,51 (m, 2H), 7,13-7,17 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,78-3,80 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,32-3,36 (m, 2H), 2,94-2,99 (m, 2H), 2,49-2,52 (m, 2H), 2,18-2,24 (m, 2H), 1,63-1,67 (m, 2H), 1,53-1,63 (m, 2H) 0,93 (t, 6H, J= 7Hz).
22		440,34	2,26	(CDCl ₃) δ 9,0 (br s, 1H), 7,26-7,45 (m, 2H), 7,03-7,09 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,49-3,55 (m, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,31-3,34 (m, 2H), 2,82-2,95 (m, 2H), 2,39-2,44 (m, 2H), 2,19-2,24 (m, 2H), 1.18 (t, 6H, J= 6Hz).
23		450,41	3,00	δ 7,28-7,41 (m, 5H), 6,79 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,22 (q, 1H), 3,75 (m, 4H), 3,52 (m, 4H), 3,30 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,30 (d, 3H).

Exemplo 24

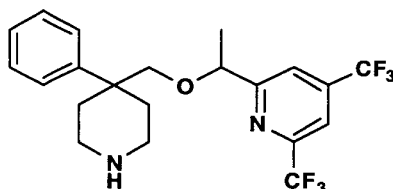
3-bromo-5-(((4-phenilpiperidin-4-il)metóxi)metil) piridina. Uma solução de 4-(((5-bromopiridin-3-il)metóxi)metil)-4-fenilpiperidina-1-carboxilato terc-butila (100 mg, 0,2 mmol) em cloreto de metileno (2 mL) foi tratada com TFA (0,5mL). Após 1 hora, a reação foi concentrada e o resíduo resultante foi evaporado no cloreto de metileno (2x). A HPLC preparatória gerou 88,0 mg (92%) do composto desejado na forma de um sal TFA. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,65 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,24-7,43 (m, 5H), 6,85 (s, br, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,33-3,38 (m, 2H), 2,91-2,95 (m, 2H), 2,43-2,48 (m, 2H), 2,22-2,30 (m, 2H). Espectro de massa: 362,99 (MH)⁺.

Exemplo 25

4-(5-(((4-phenilpiperidin-4-il)metóxi)metil) piridina-3-il) benzonitrila. Este composto foi preparado em conformidade com as condições experimentais do Exemplo 1, método A, partindo de 3-bromo-5-(((4-fenilpiperidina-4-il) metóxi) metil) piridina (75 mg, 0,16 mmol), e de ácido 4-cianobenzeno borônico (90 mg, 0,64 mmol) para gerar 50,0 mg (64 %) do composto desejado na forma de um sal TFA. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,99 (s, 1H); 8,52 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,92 (d, 2H, J = 7,2Hz); 7,83 (d, 2H, J= 7,2Hz); 7,21-7,46 (m, 5H); 4,64 (s, 2H); 3,58 (s, 2H); 3,32-3,60 (m, 2H); 2,89-2,96 (m, 2H); 2,51-2,56 (m, 2H); 2,21-2,22 (m, 2H). Espectro de massa: 384,14 (MH)⁺.

Exemplo 26*2-cloro-5-(((4-fenilpiperidina-4-il)metóxi)metil)-4-(trifluorometil)*

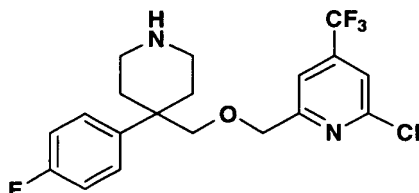
piridina. Uma solução de 4-(((6-cloro-4-(trifluorometil) piridina-2-il) metóxi) metil)-4-fenilpiperidina-1-carboxilato de terc-butila (50 mg, 0,1 mmol) em cloreto de metileno (2 mL) foi tratada com TFA (0,5mL). Após 1 hora, a reação foi concentrada, e o resíduo resultante foi evaporado do cloreto de metileno (2x). A HPLC preparatória gerou 18,0 mg (35 %) do composto desejado como um sal TFA. ¹H-RMN (CD₃OD, 500 MHz) δ 7,65 (s, 1H); 7,49 (d, 2H, J=8,0Hz); 7,31-7,44 (m, 4H); 4,55 (s, 2H); 3,62 (s, 2H), 3,33-3,38 (m, 2H); 2,94-2,99 (m, 2H); 2,54-2,58 (m, 2H); 2,19-2,25 (m, 2H). Espectro de massa: 385,12 (MH)⁺.

Exemplo 27*2-(1-((4-fenilpiperidina-4-il) metóxi)etil)-4,6-bis (trifluorometil) piridina*.

4-(((1-(6-bromo-4-(trifluorometil) piridin-2-il)etóxi)metil)-4-fenilpiperidina-1-carboxilato terc-butila (100 mg, 0,18 mmol), trimetil(trifluorometil) silano (70 mg, 0,46 mmol), fluoreto de potássio (70 mg, 1,2 mmol) e o iodeto de Cobre (I) (100 mg, 0,525 mmol) foram combinados em dimetilformamida seca (1 mL) e em N-Metil-2-pirrolidinona seca (1 mL) em um tubo selado. A mistura foi aquecida a 110°C por 2 horas. Após o resfriamento, a mistura da reação foi extinguida com a adição de hidróxido de amônia (6M, 15 mL). A reação foi diluída com éter, lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo. O óleo resultante foi redissolvido em metanol (2 mL) e tratado com HCl (g) por 30 segundos. O solvente foi evaporado e a HPLC preparatória gerou 14 mg (15%) de um produto desejado na forma de um sal TFA. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,92 (s, 1H); 7,24 – 7,57 (m,6H);

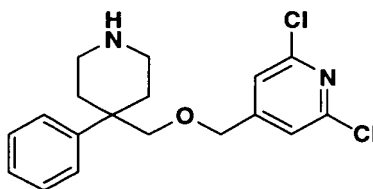
4,54 (q, 1H); 3,91 (d, 1H); 3,57 (m, 1H); 2,82 – 3,03 (m, 2H); 2,51 – 2,77 (m, 2H); 2,34 – 2,48 (m, 2H); 2,03 – 2,22 (m, 2H); 1,38 (d, 3H). LC: T_r = 1,785min, Método HPLC 1. Espectro de massa.: 433,35 (MH)⁺.

Exemplo 28



5 *2-cloro-6-(((4-(4-fluorofenil)piperidin-4-il)metóxi)metil)-4-(trifluorometil)piridina*. Uma solução de 4-(((6-cloro-4-(trifluorometil)piridina-2-il)metóxi)metil)-4-(4-fluorofenilpiperidina-1-carboxilato de *terc-butila* (70 mg, 0,14 mmol) em cloreto de metileno (1,5 mL) foi tratada com TFA (0,5mL). Após 1 hora, a reação foi concentrada, e o resíduo resultante foi evaporado do cloreto de metileno (2x) para gerar 72,0 mg (100 %) de um composto desejado em forma de sal TFA. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,63 (s, 1H); 7,46-7,49 (m, 2H); 7,26 (s, 1H); 7,10-7,14 (m, 2H); 4,53 (s, 2H); 3,57 (s, 2H); 3,28-3,35 (m, 2H); 2,90-2,97 (m, 2H); 2,47-2,52 (m, 2H); 2,14-2,21 (m, 2H). Espectro de massa.: 403,09 (MH)⁺.

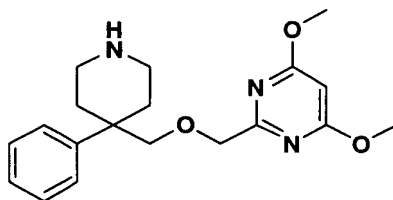
15 Exemplo 29



20 *2,6-dicloro-4-(((4-fenilpiperidin-4-il)metóxi)metil)piridina*. Este composto foi preparado de acordo com a condição experimental do Intermediário 5, partindo de 4-(bromometil-2,6-dicloro)piridina (131 mg, 0,55 mmol), e de 4-(hidroximetil)-4-fenilpiperidina-1-carboxilato de *terc-butila* (145 mg, 0,50 mmol) para gerar 50,0 mg (22 %) do composto desejado. O resíduo resultante foi levado diretamente à desproteção seguindo o procedimento delineado no Exemplo 28 para gerar 10 mg (5% em geral) do composto desejado na forma de um sal TFA. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,34-7,48 (m, 5H); 7,10 (s, 2H); 4,43 (s, 2H); 3,49 (s, 2H); 3,29-3,40 (m, 2H); 2,89-2,96 (m, 2H); 2,50-2,56 (m, 2H); 2,15-2,19 (m, 2H). Espectro de massa: 351,10

(MH)⁺.

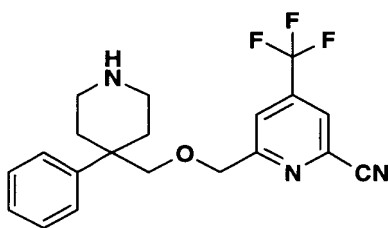
Exemplo 30



4,6-dimetóxi-2(((4-fenilpiperidina-4-il) metóxi) metil) pirimidina.

Este composto foi preparado de acordo com a condição experimental do Intermediário 5, partindo de cloreto de (4,6-dimetoxipirimidina-2-il) metila (281 mg, 1,5 mmol), e de 4-(hidroximetil)-4-fenilpiperidina-1-carboxilato de *terc-butila* (291 mg, 1,0 mmol) para gerar 490 mg do intermediário desejado. O resíduo resultante foi levado diretamente a desproteção seguindo o procedimento delineado no Exemplo 28 para gerar 145 mg (32% em geral) do composto desejado em forma de um sal TFA. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,44 (d, 2H, J = 8,0Hz); 7,24-7,38 (m, 6H); 4,39 (s, 2H); 3,88 (s, 6H); 3,59 (s, 2H); 3,33-3,40 (m, 2H); 2,90-2,97 (m, 2H); 2,43-2,47 (m, 2H); 2,25-2,31 (m, 2H). Espectro de massa.: 344,21 (MH)⁺.

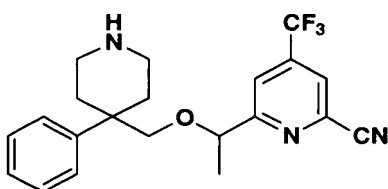
Exemplo 31



6-(((4-fenilpiperidin-4-il) metóxi) metil)-4-(trifluorometil) piridina-2-il) picolinonitrila. 4-(((6-cloro-4-(trifluorometil) piridina-2-il)metóxi) metil)-4-fenilpiperidina-1-carboxilato de *terc-butila* (200 mg, 0,40 mmol), cloreto de zinco (49 mg, 0,40 mmol), 1,1'-bis (difenilfosfino)-ferroceno (27 mg, 0,05 mmol), e tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (18 mg, 0,002 mmol) foram combinados em H₂O (0,3 mL) e dimetilformamida (3,0 mL) em um tubo selado. A mistura foi então aquecida a 120°C por 6 h. Após o resfriamento a temperatura ambiente, a mistura da reação foi concentrada e tratada com uma mistura de ácido trifluoroacético/cloreto de metileno (1:2, 2 mL) por 1 hora. O solvente foi removido a vácuo e a mistura bruta resultante foi passa-

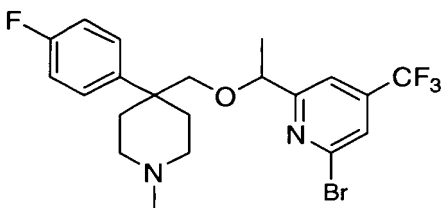
da através de uma forte coluna de troca catiônica. Após a lavagem da coluna com vários volumes de metanol, o produto foi eluído através da lavagem da coluna com 2 M de amônia em metanol. A concentração e a HPLC preparatória geraram 42,0 mg (28 %) do composto desejado em forma de um sal TFA. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,09 (s, 1H); 7,58 (s, 1H); 7,27-7,47 (m, 5H); 4,79 (s, 2H); 3,60 (s, 2H); 3,28-3,34 (m, 2H); 2,84-2,97 (m, 2H); 2,52-2,56 (m, 2H); 2,13-2,21 (m, 2H); Espectro de massa.: 376,15 (MH)⁺.

Exemplo 32



6-1-((4-phenilpiperidin-4-il) metóxi)etil)-4-(trifluorometil) picolinonitrila. Este composto foi preparado de acordo com a condição experimental do Exemplo 33, partindo de 2-bromo-6-(1-((4-phenilpiperidina-4-il) metóxi)etil)-4-(trifluorometil) piridina (100 mg, 0,18 mmol), para gerar 18 mg (20% em geral) do composto desejado em forma de sal TFA. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,10 (s, 1H); 7,24-7,39 (m, 6H); 4,50 (q, 1H, J= 7,5Hz); 4,20 (s, 1H); 3,56 (d, 1H, J= 8,0 Hz); 3,36 (d, 1H, J= 8,0 Hz); 3,30-3,35 (m, 2H); 2,90-2,97 (m, 2H); 2,55-2,60 (m, 2H); 2,25-2,31 (m, 2H) 1,37 (d, 3H, J= 6,5 Hz). Espectro de massa.: 390,17, (MH)⁺.

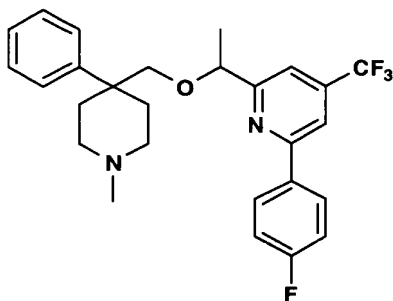
Exemplo 33



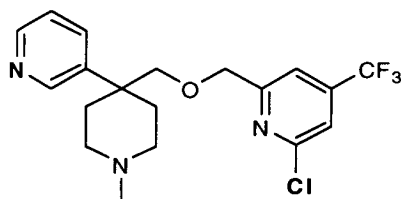
2-bromo-6-(1-((4-(4-fluorofenil)-1-metilpiperidin-4-il) metóxi)etil)-4-(trifluorometil) piridina. 4-((1-(6-bromo-4-(trifluorometil) piridina-2-il) etóxi)metil)-4-(4-fluorofenil) piperidina-1-carboxilato de terc-butila (500 mg, 0,891 mmol) foi dissolvido em metanol (5,00 ml) e borbulhado através de HCl(g) por 30 segundos. O solvente foi então evaporado a vácuo. O óleo castanho remanescente foi novamente dissolvido em diclorometano (5 ml) e em formaldeído (1 ml, 36,3 mmols) sob nitrogênio a 0°C e agitado vigorosamente

por 20 minutos. A reação foi então tratada com triacetoxiborohidreto de sódio (755 mg, 3,56 mmols) e aquecida à temperatura ambiente, sendo agitada por mais 2 horas. A reação foi extinguida com 5 ml de NaOH a1N, diluída com acetato de etila e extraída. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada a vácuo para gerar o produto desejado (371 mg, 88%) na forma de um óleo castanho. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,71 (s, 1H); 7,58 (s, 1H); 7,41 (m, 2H); 7,06 (m, 2H); 4,36 (q, 1H); 3,94 (s, 2H); 3,53 (m, 2H); 2,64 (m, 2H); 2,22 (m, 5H); 1,95 (m, 2H); 1,32 (d, 3H); LCMS: T_r = 1,908, Método HPLC 1. Espectro de massa: 475,44 (MH⁺).

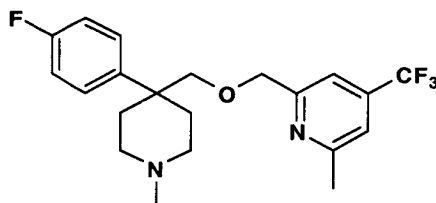
Exemplo 34



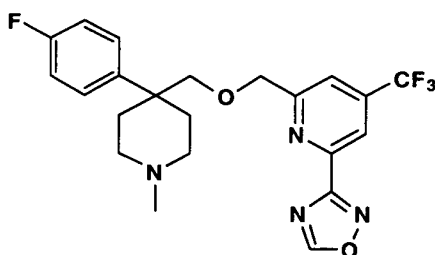
2-(4-fluorofenil)-6-(1-((1-metil-4-fenilpiperidina-4-il)metóxi)etil)-4-(trifluorometil) piridina. A 2-(4-fluorofenil)-6-(1-((4-fenilpiperidin-4-il) metóxi)etil)-4-(trifluorometil) piridina (40 mg, 0,08 mmol), e formaldeído (solução de 37% em peso em água, 0,2 mL, 7,5 mmols) foram combinados em diclorometano (2,0 mL) e resfriados a 0°C. A reação foi tratada com triacetoxiborohidreto de sódio (74 mg, 0,3 mmol) e com uma gota de ácido acético. A reação foi agitada a 0°C por 30 minutos e à temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido a vácuo e a mistura bruta resultante foi concentrada e purificada através do HPLC preparatória que gerou 10,0 mg (27 %) ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,09 (m, 1H); 7,93 (m, 1H); 7,14-7,58 (m, 9H); 4,51 (q, 1H); 3,36 – 3,52 (m, 2H); 2,80 – 2,93 (m, 2H); 2,59 – 2,79 (m, 5H); 2,04 – 2,24 (m, 2H); 1,42 (d, 3H); LC: T_r = 1,952 min Método HPLC 1. Espectro de massa.: 473,36 (MH⁺).

Exemplo 35

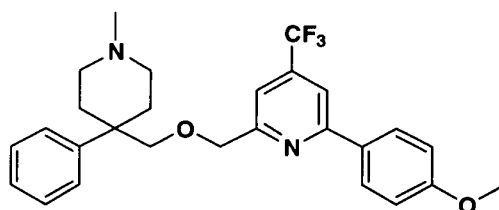
2-cloro-6-(((1-metil-4-(piridina-3-il) piperidin-4-il) metóxi) metil)-4-(trifluorometil) piridina. O composto foi sintetizado da mesma maneira que a 2-bromo-6-(1-((4-(4-fluorofenil)-1-metilpiperidina-4-il) metóxi)etil)-4-(trifluorometil) piridina. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 9,00 (d, 1H); 8,82 (dd, 1H); 8,70 (d, 1H); 8,04 (s, 1H); 7,66 (d, 1H); 7,38 (d, 1H); 4,64 (s, 1H); 4,55 (s, 1H); 3,98 (s, 1H); 3,61 (s, 1H); 3,49 (m, 2H); 3,38, (m, 1H); 2,85 (m, 2H); 2,77 (s, 3H); 2,63 (m, 1H); 2,21 (m, 2H). LC: $T_r = 1,573$ min, Método HPLC 1. Espectro de massa.: 400,14 (MH) $^+$.

10 Exemplo 36

2-(((4-(4-fluorofenil)-1-metilpiperidina-4-il) metóxi) metil)-6-metil-4-(trifluorometil)piridina. A 2-cloro-6-(((4-(4-fluorofenil)-1-metilpiperidina-4-il) metóxi) metil)-4-(trifluorometil) piridina (80 mg, 0,192 mmol), o tetraquis(trifenilfosfina) paládio(0) (22,18 mg, 0,019 mmol), e o 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (72,3 mg, 0,576 mmol) foram combinados em tetrahidrofurano (1,5 mL). A reação foi então tratada com hidróxido de potássio (0,392 ml, 0,392 mmol) e aquecida a 100°C por 2 horas. Após o resfriamento, a solução foi diluída com acetato de etila (25 mL), lavada com água (10 mL) e salmoura (10 mL). Os orgânicos foram secos sobre sulfato de sódio, filtrados, e concentrados a vácuo. O óleo resultante foi purificado através da HPLC preparatória para gerar o produto desejado (30,23mg, 0,076 mmol, 39,7 %) na forma de um sal TFA. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10,02 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 7,93 (s, 1H). LC: $T_r = 1,920$ min, Método HPLC 1. Espectro de massa.: 397,03 (MH) $^+$.

Exemplo 37

3-(6-(((4-(4-fluorofenil)-1-metilpiperidina-4-il)metóxi)metil)-4-(trifluorometil)piridina-2-il)-1,2,4-oxadiazol. A 6-(((4-(4-fluorofenil)-1-metilpiperidina-4-il)metóxi)metil)-4-(trifluorometil) picolinonitrila (66 mg, 0,162 mmol) foi dissolvida em etanol (1 mL) e tratada com hidroxilamina (2 ml, 0,364 mmol), aquecida até refluxo e agitada por 2 horas. Após o resfriamento, os solventes foram evaporados in situ. O sólido resultante foi seco a vácuo. O sólido branco foi então redissolvido em diclorometano (2 mL), e tratado com ortoformiato de trietila (0,108 mL, 0,648 mmol) sob nitrogênio. A solução foi então tratada com eterato de trifluoreto de boro (2,053 μ L, 0,016 mmol) e agitada por 2 horas a temperatura ambiente. A reação foi concentrada a vácuo e purificada na sua totalidade através de HPLC preparatória para gerar o produto desejado (19,8 mg, 27,1 %) na forma do sal TFA. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 9,48 (s, 1H); 8,29 (s, 1H); 7,58 (m, 3H); 7,18 (m, 2H); 4,73 (s, 2H); 3,59 (s, 2H); 3,50 (m, 2H); 2,89 (t, 2H); 2,79 (s, 3H); 2,75 (d, 2H); 2,22 (t, 2H), LC: T_r = 1,736 min Método HPLC 1. Espectro de massa.: 451,46 (MH)⁺.

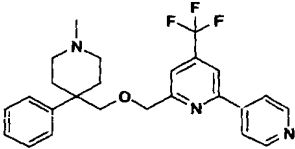
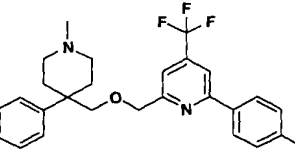
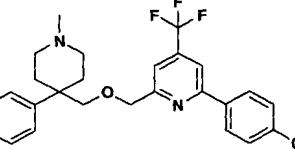
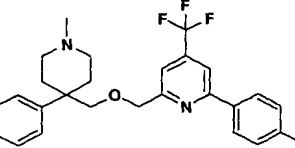
Exemplo 38

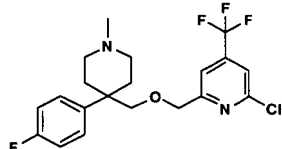
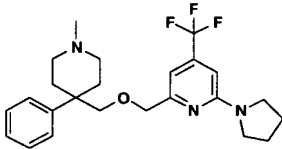
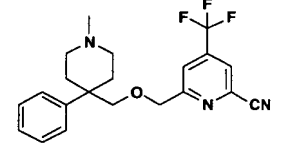
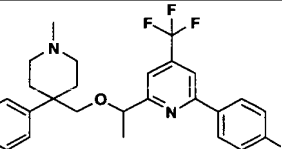
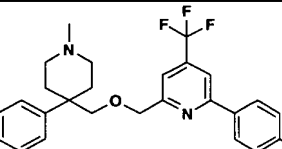
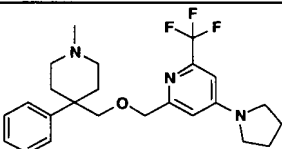
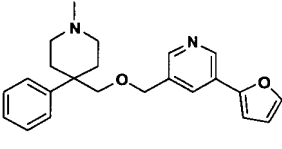
2-(4-metoxifenil)-6-(((1-metil-4-fenilpiperidina-4-il)metóxi)metil)-4-(trifluorometil)piridina. 2-(4-metoxifenil)-6-(((4-fenilpiperidina-4-il)metóxi)metil)-4-(trifluorometil)piridina (23 mg, 0,05 mmol) e o formaldeído (solução de 37% em peso em água, 0,2 mL, 7,5 mmols) foram combinados em acetonitrila (4,0 mL) e resfriados a 0°C. A reação foi tratada com cianoborohidreto

de sódio (16 mg, 0,25 mmol) e com uma gota de ácido acético. A reação foi agitada a 0°C por 30 minutos e à temperatura ambiente por 1 hora. O solvente foi removido a vácuo e a mistura bruta resultante foi concentrada e purificada através de HPLC preparatória a qual gerou 15,0 mg (51%). ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,99 (d, 2H, J = 8,5Hz); 7,87 (s, 1H); 7,26-7,48 (m, 6H); 7,02 (d, 2H, J = 8,5Hz); 4,61 (s, 2H); 3,83 (s, 3H); 3,54 (s, 2H); 3,32-3,60 (m, 2H); 2,73-2,89 (m, 2H); 2,59-2,69 (m, 5H); 2,20-2,26 (m, 2H). Espectro da massa.: 471,20 (MH)⁺.

A Tabela 4 descreve os compostos que foram preparados através do método do Exemplo 38, O método 1 é o HPLC; tempo de retenção (*t_R*) está em minutos; RMN (CD₃OD, 400 MHz) a menos que colocado de outra forma.

Tabela 4.

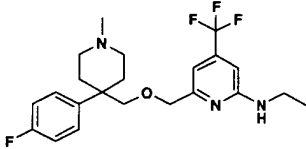
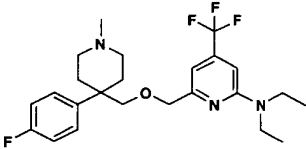
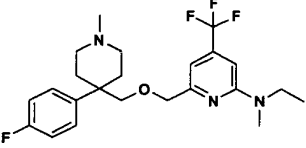
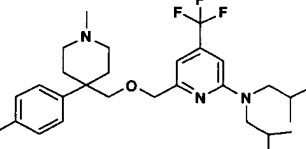
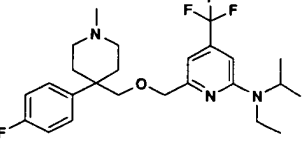
Exemplo	Estrutura	MS (MH) ⁺	HPLC	¹ H RMN
39		442,19	1,94	δ 8,80 (d, 2H, J = 6,8Hz), 8,44 (d, 2H, J=6,5Hz), 8,32 (s,1H), 7,30-7,53 (m, 6H), 4,69 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,34-3,50 (m, 2H), 2,84-2,93 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,71-2,74 (m, 2H), 2,15-2,23 (m, 2H),
40		455,20	2,52	δ 7,96 (d, 2H, J = 6,4Hz), 7,29-7,54 (m, 9H), 4,68 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,33-3,49 (m, 2H), 2,86- 2,93 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,61-2,66 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,12-2,27 (m, 2H).
41		466,20	2,02	δ 8,26 (d, 2H, J = 6,8Hz), 8,09 (s,1H), 7,84 (d, 2H, J=6,8Hz), 7,30-7,50 (m, 6H), 4,66 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,40-3,46 (m, 2H), 2,84-2,91 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,71-2,74 (m, 2H), 2,15-2,24 (m, 2H).
42		459,17	2,37	δ 8,10 (m, 2H), 7,95 (s,1H), 7,17-7,50 (m, 8H), 4,63 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,45-3,47 (m, 2H), 2,83-2,90 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,71-2,74 (m, 2H), 2,16- 2,28 (m, 2H).

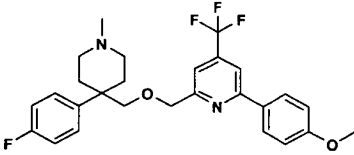
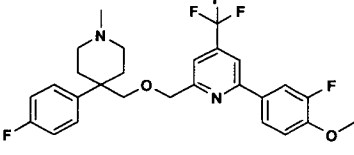
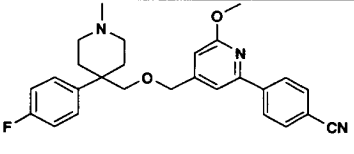
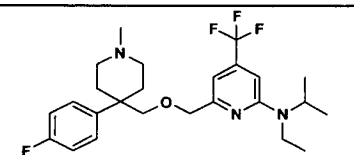
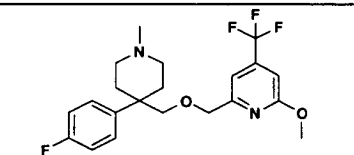
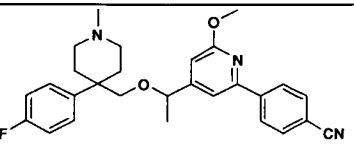
Exemplo	Estrutura	MS (MH) ⁺	HPLC	¹ H RMN
43		417,15	2,03	δ 7,63 (s, 1H), 7,63 (s,1H), 7,41-7,50 (m, 2H), 7,30 (s,1H), 7,07-7,16 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,31-3,39 (m, 2H), 2,84-2,87 (m, 2H), 2,74 (s,3H), 2,59-2,69 (m, 2H), 2,11-2,19 (m, 2H).
44		434,22	2,25	δ 7,28-7,47 (m, 5H), 6,70 (s,1H), 6,60 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,42-3,83 (m, 8H), 2,80-2,87 (m, 2H), 2,73 (s,3H), 2,66- 2,70 (m, 2H), 2,10-2,22 (m, 2H), 2,02-2,10 (m,4H).
45		390,16	1,99	δ 8,09 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,30-7,49 (m, 5H), 4,63 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,43-3,46 (m, 2H), 2,73-2,88 (m, 2H), 2,73 (s,3H), 2,65-2,69 (m, 2H), 2,13-2,21 (m, 2H).
46		480,64	302 *	δ 8,25 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,23 (m, 3H), 4,50 (q, 1H), 3,56 (d, 1H), 3,39 (d, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 2,40 (s, 1H), 2,37 (m, 2H), 1,40 (d, 3H).
47		484,23	2,23	δ 8,23 (d, 2H, J = 6,0Hz), 8,09 (s,1H), 7,83 (d, 2H, J=6,0Hz), 7,08-7,51 (m, 5H), 4,67 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,43-3,49 (m, 2H), 2,82-2,88 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,67-2,74 (m, 2H), 2,14-2,22 (m, 2H).
48		434,26	2,16	δ 7,28-7,48 (m, 5H), 6,90 (s, 1H), 6,51 (s,1H), 4,79 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,42-3,45 (m, 6H), 2,82 (s,3H), 2,82-2,85 (m, 2H), 2,67-2,73 (m, 2H), 2,06- 2,17 (m, 6H).
49		363,16	1,83	δ 8,95 (s, 1H), 8,29 (s,1H), 8,20 (s,1H), 7,72 (s, 1H), 7,27-7,46 (m, 5H), 7,07 (s, 1H), 6,63 (s,1H), 4,57 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,28-3,34 (m, 2H), 2,83-2,93 (m,

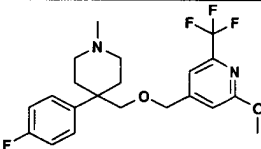
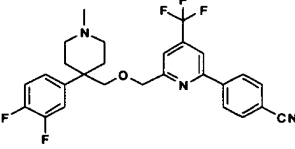
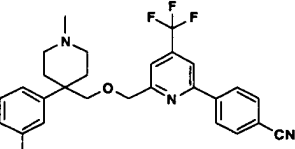
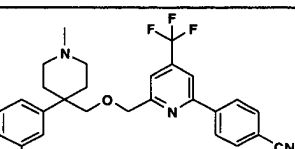
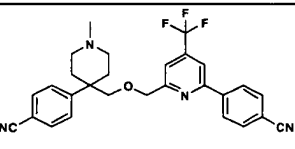
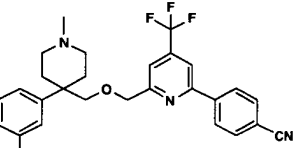
Exemplo	Estrutura	MS (MH) ⁺	HPLC	¹ H RMN
				2H), 2,71 (s, 3H), 2,51-2,55 (m, 2H), 2,12-2,20 (m, 2H).
50		407,21	2,20	δ 8,65 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,89 (d, 2H, J= 2,8 Hz), 7,56 (d, 2H, J= 2,8 Hz), 7,29-7,43 (m, 5H), 4,56 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,42-3,45 (m, 2H), 2,81-2,87 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,65-2,68 (m, 2H), 2,16- 2,25 (m, 2H).
51		399,17	2,13	δ 7,61 (s, 1H), 7,32-7,49 (m, 5H), 7,29 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,51 (s,3H) 3,43-3,49 (m, 2H), 2,73-2,93 (m, 2H), 2,73-2,91 (m, 2H), 2,13-2,21 (m, 2H).
52		399,17	2,12	δ 7,73 (s, 1H), 7,31-7,49 (m, 6H), 4,55 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,43-3,49 (m, 2H), 2,74-2,88 (m, 2H), 2,71 (s,3H), 2,68-2,82 (m, 2H), 2,15-2,23 (m, 2H).
53		417,01	2,18	(CDCl ₃) δ 7,42 (s, 1H), 7,10-7,41 (m, 5H), 4,55 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,55-3,58 (m, 2H), 2,73-2,83 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,24-2,39 (m, 4H).
54		484,11	2,25	(CDCl ₃) δ 8,09 (d, 2H, J= 7,5Hz), 7,42 -7,80 (m, 3H), 7,10-7,37 (m, 5H), 4,62 (s, 2H), 3,97-4,19 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,61-3,64 (m, 2H), 2,69-2,84 (m, 5H), 2,22-2,30 (m, 2H).
55		452,17	2,35	(CDCl ₃) δ 6,98 -7,35 (m, 4H), 6,65 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,52-3,94 (m, 12H), 2,56- 2,83 (m, 5H), 2,27-2,33 (m, 2H), 2,04-2,09 (m, 4H).
56		491,64	2,20	δ 7,41-7,59 (m, 2H), 7,11-7,15 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,85-3,91 (m, 2H), 3,44 -3,47 (m, 4H), 2,63- 3,00 (m, 10H), 2,14- 2,21 (m, 2H), 1,76- 1,98 (m, 4H).

Exemplo	Estrutura	MS (MH) ⁺	HPLC	¹ H RMN
57		477,18	2,10	δ 7,42 -7,48 (m, 2H), 7,07-7,15 (m, 2H), 6,54-6,60 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,41-3,79 (m, 8H), 2,84- 2,91 (m, 8H), 2,12- 2,51 (m, 4H).
58		450,12	2,27	δ 7,39 -7,49 (m, 2H), 7,04-7,15 (m, 2H), 6,57 (s, 2H), 5,97 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,22 (s, 4H), 3,47 (s 2H), 3,31-3,46 (m, 2H), 2,74- 2,86 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,63-2,66 (m, 2H), 2,13-2,20 (m, 2H).
59		452,14	2,27	δ 7,39 -7,48 (m, 2H), 7,05-7,15 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,29- 3,46 (m,4H), 2,83 - 2,86 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,67- 2,74 (m, 2H), 2,02- 2,19 (m, 8H).
60		480,14	2,32	δ 8,12 (s, 1H), 8,07 (s,1H), 8,02 (d,1H, J= 8,0Hz), 7,76 (d,, 1H, J= 8,0Hz), 7,27 -7,51 (m, 6H), 4,66 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,31-3,46 (m, 2H), 3,15- 3,28 (m, 2H), 2,91-2,97 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,16- 2,23 (m, 2H).
61		498,06	2,27	δ 8,11 (s, 1H), 8,06 (s,1H), 8,03 (d,1H, J= 8,0Hz), 7,73 (d,, 1H, J= 8,0Hz), 7,42 -7,52 (m, 2H), 7,35 (s,1H), 7,10-7,20 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,43-3,46 (m, 2H), , 2,75-2,91 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,59-2,67 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,14-2,21 (m, 2H).
62		495,13	2,43	(CDCl ₃) δ 7,84- 7,92 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,88 - 7,31 (m, 7H), 4,59 (s, 2H), 3,58-3,62 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,27-2,83 (m, 4H), 2,19-2,27 (m, 2H).

Exemplo	Estrutura	MS (MH) ⁺	HPLC	¹ H RMN
63		535,29	1,96*	(CDCl ₃) δ 8,02-8,05 (m, 1H), 7,91- 7,93 (m, 3H), 7,82 (d, 1H, J= 2,2Hz) 7,30-7,33 (m, 2H), 7,10 -7,14 (m, 3H), 4,60 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,50-3,58 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,54-2,65 (m, 2H), 2,30-2,37 (m, 2H).
64		502,08	2,09	δ 8,25 (d, 2H, J= 8,0Hz), 8,11 (s, 1H), 7,85 (d, 2H, J= 8,0Hz), 7,37-7,48 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,95-7,05 (m, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,69 (s, 2H) 3,37-4,50 (m, 2H), 2,81-3,92 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,07-2,14 (m, 2H).
65		548,17	2,61	(CDCl ₃) δ 7,31-7,41 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,00-7,05 (m, 3H), 6,43 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,52-2,59 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,00-2,22 (m, 2H), 1,58 (s, 9H), 1,12-1,36 (m, 2H), 0,83-1,09 (m, 2H).
66		448,15	2,04	(CDCl ₃) δ 7,59 (s, 1H), 7,28-7,31 (m, 2H), 6,99-7,05 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,84-6,91 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,54-3,62 (m, 2H), 3,49-3,54 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,62-2,69 (m, 2H), 2,50-2,54 (m, 2H), 2,31-2,39 (m, 2H).
67		499,34	2,29	δ 8,10 (d, 4H, J= 8,0Hz), 7,76 (d, 4H, J= 8,0Hz), 7,33-7,57 (m, 7H), 4,53 (s, 2H), 3,54-3,57 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,33-3,42 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,56- 2,60 (m, 2H), 2,37-2,40 (m, 2H).
68		468,27	2,23	δ 7,44 -7,47 (m, 2H), 7,08-7,13 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,78-3,80 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,32-3,36 (m, 2H), 2,94-2,99 (m 2H), 2,70 (s,

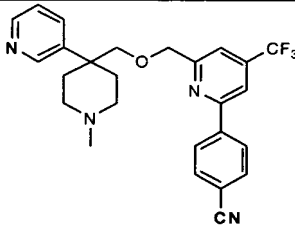
Exemplo	Estrutura	MS (MH) ⁺	HPLC	¹ H RMN
				3H), 2,49-2,52 (m, 2H), 2,20 - 2,26 (m, 2H), 1,54- 1,59 (m, 2H), 1,39- 1,46 (m, 2H) 0,87 (t, 6H, J= 12Hz)..
69		426,25	1,76	δ, 8,49 (s, 2H), 7,46 - 7,49 (m, 2H), 7,09-7,13 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,29-3,32 (m, 4H), 2,84- 2,88 (m 2H), 2,69 (s, 3H), 2,47- 2,51 (m, 2H), 2,21 - 2,26 (m, 2H), 1,93 (m, 3H).
70		454,22	2,20*	(CDCl ₃) δ 7,26 -7,31 (m, 2H), 7,02-7,12 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,44-3,57 (m, 4H), 3,43 (s, 2H), 2,79-2,83 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,51- 2,63 (m, 2H), 2,33-2,36 (m, 2H), 2,27 - 2,30 (m, 2H), 1,16 (t, 6H, J= 6Hz).
71		440,32	2,17	(CDCl ₃) δ 7,26 -7,31 (m, 2H), 7,02-7,12 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,51-3,64 (m, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,79-2,83 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,50- 2,60 (m, 2H), 2,27-2,33 (m, 2H), 1,13 (t, 6H, J= 6Hz).
72		510,32	2,60*	(CDCl ₃) δ 7,29 -7,31 (m, 2H), 7,02-7,12 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,35-3,52 (m, 4H), 3,27 (d, 4H, J= 7,2Hz), 2,76- 2,86 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,24- 2,31 (m, 2H), 1,99-2,02 (m, 2H), 1,13 (d, 12H, J= 6,8Hz).
73		468,21	2,30*	(CDCl ₃) δ 7,27 -7,31 (m, 2H), 7,00-7,08 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,67-4,70 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,52- 3,55 (m, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,35-3,46 (m, 2H), 2,74-2,83 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,50-2,64 (m, 2H), 2,26- 2,33 (m 2H),

Exemplo	Estrutura	MS (MH) ⁺	HPLC	¹ H RMN
74		490,39	2,14	1.15-1.23 (m, 9H). (CDCl ₃) δ 7,92 (d, 2H, J= 12Hz), 7,66 (s, 1H), 6,95 -7,33 (m, 7H), 4,64 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,52-3,55 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,73-2,84 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,53-2,61 (m,2H), 2,27-2,34 (m, 2H).
75		507,14	2,17	(CDCl ₃) δ 7,65- 7,77 (m, 3H), 7,30-7,33 (m, 2H), 6,99 -7,14 (m, 4H), 4,64 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,53-3,56 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,73-2,84 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,53-2,61 (m,2H), 2,33-2,37 (m, 2H).
76		446,34	2,09	(CDCl ₃) δ 8,00 (d, 2H, J= 7,0Hz), 7,71 (d, 2H, J= 7,0 Hz), 7,28-7,30 (m, 2H), 7,07 -7,09 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,48-3,52 (m, 2H), 3,37 (s, 2H), 2,78-2,84 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,34-2,65 (m,4H).
77		450,32	2,27*	(CDCl ₃) δ 7,27 -7,43 (m, 5H), 6,42 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,67-4,70 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,49-3,51 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,29-3,34 (m, 2H), 2,55-2,67 (m, 5H), 2,50-2,55 (m, 2H), 2,26-2,32 (m, 2H), 1.11-1.18 (m, 9H).
78		413,28	2,03	(CDCl ₃) δ 7,25 -7,32 (m, 2H), 7,09-7,13 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,52-3,55 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,67 (s 3H), 2,64-2,67 (m, 2H), 2,52-2,64 (m, 2H), 2,27 - 2,23 (m, 2H).
79		460,33	2,21	(CDCl ₃) δ 7,96 (d, 2H, J= 8,0Hz), 7,70 (d, 2H, J= 8,0 Hz), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,04 -7,08 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,18-4,20 (m, 1H), 4,96 (s, 3H), 3,49-

Exemplo	Estrutura	MS (MH) ⁺	HPLC	¹ H RMN
				3,53 (m, 2H), 3,17-3,24 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,57-2,61 (m, 2H), 2,31-2,36 (m, 4H), 1,31 (d, 3H, J = 6,5 Hz).
80		413,34	2,07	(CDCl ₃) δ 7,25 -7,29 (m, 2H), 7,10-7,14 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,50-3,53 (m, 2H), 3,37 (s, 2H), 2,35-2,50 (m, 5H), 2,34-2,37 (m, 2H), 2,28 - 2,32 (m, 2H).
81		502,16	3,08*	δ 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,09 - 7,24 (m, 4H), 4,61 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,28 - 2,52 (br m, 9H), 1,49 - 1,56 (br m, 2H).
82		500,09	1,72*	δ 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,21 - 7,32 (br m, 4H), 4,60 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,69 (br m, 2H), 2,28 (br m, 7H), 2,08 (br m, 2H).
83		534,08	1,73*	δ 8,07 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,74 (m, 3H), 7,45 - 7,62 (m, 4H), 7,22 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,64 (br m, 2H), 2,18 - 2,34 (br m, 7H), 2,05 - 2,12 (br m, 2H).
84		491,14	2,29*	δ 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,18 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,59 (br m, 2H), 2,23 (br m, 7H), 2,04 (br m, 2H).
85		484,13	1,65*	δ 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,76 (m, 3H), 7,34 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,70 (br m, 2H), 2,31 - 2,34 (br m, 7H), 2,13 (m, 2H).

Exemplo	Estrutura	MS (MH) ⁺	HPLC	¹ H RMN
86		466,15	1,86	δ 7,46 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,29 (q, 1H), 3,46 (m, 6H), 2,59-2,98 (m, 10H), 2,78, (s, 3H), 2,19 (m, 2H), 1.36 (d, 3H)
87		484,63	1,86	δ 7,47 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 6,57 (d, 2H), 5,43 (m, 1H), 5,30 (s, 1H) 4,25 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,46 (m, 3H), 2,83 (t, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,63 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 1.32 (d, 3H)
88		517,44	1,59	δ 7,50 (m, 5H), 6,93 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,55 (d, 2H), 4,41 (m, 2H), 3,86 (1H, s), 3,67 (s, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,96 (m, 6H), 2,19 (m, 5H), 2,21 (m, 8H), 2,00 (m, 2H), 1.65 (m, 2H).
89		488,14	1,87	δ 7,52 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,44 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,26- 3,38 (m, 4H), 2,89 (t, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,67 (d, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,21(m, 2H).
90		466,17	1,78	δ 7,46 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,40 (s, 2H) 4,18 (m, 1H), 3,40-3,57 (m, 5H), 3,26- 3,37 (m, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,63 (d, 2H), 1.96- 2,24 (m, 5H), 1.16 (d, 3H).
91		470,18	1,71	δ 7,47 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 6,57 (d, 2H), 5,43 (m, 1H), 5,30 (s, 1H) 4,41 (d, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,46 (m, 3H), 2,83 (t, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,63 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,18 (m, 2H).

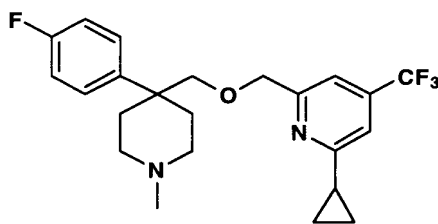
Exemplo	Estrutura	MS (MH) ⁺	HPLC	¹ H RMN
92		470,18	1,69	δ 7,47 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 6,57 (d, 2H), 5,43 (m, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,41 (d, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,46 (m, 3H), 2,83 (t, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,63 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,18 (m, 2H).
93		466,13	1,80	δ 7,46 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 6,51 (d, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,40-3,57 (m, 5H), 3,26-3,37 (m, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,63 (d, 2H), 1,96-2,24 (m, 5H), 1,16 (d, 3H).
94		466,24	1,78	δ 7,46 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 6,50 (d, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,40-3,57 (m, 5H), 3,26-3,37 (m, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,63 (d, 2H), 1,96-2,24 (m, 5H), 1,16 (d, 3H).
95		480,31	1,98	δ 7,48 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,48 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 4,16-4,33 (m, 2H), 3,46 (m, 3H), 3,27 (m, 2H), 2,59-2,96 (m, 4H), 2,78 (s, 3H), 2,12 (m, 5H), 1,77 (m, 2H), 1,37 (m, 3H), 1,21 (d, 3H).
96		498,31	1,88	δ 8,10 (m, 2H), 7,77 (m, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,03 (m, 2H), 4,45 (q, 1H), 3,46 (d, 1H), 3,30 (d, 1H), 2,69 (m, 2H), 1,98-2,37 (m, 7H), 1,62 (m, 2H), 1,40 (d, 3H).
97		512,26	1,98	δ 8,12 (s, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,44 (q, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,10 (t, 2H), 4,54 (q, 1H), 3,24-3,41 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,41 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,42 (d, 3H).

Exemplo	Estrutura	MS (MH) ⁺	HPLC	¹ H RMN
98		467,14	1,36	δ 8,95 (d, 1H), 8,75 (dd, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,23 (d, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,20 (m, 2H).

Método HPLC 1: Xterra C18 2,0 x 50 mm, A=95% H₂O/5% ACN, B=95% ACN/5% H₂O, Modificador 10 mM NH₄OAC, taxa de fluxo = 4,0 mL/min, 0-100% B, Tempo de gradiente = 3 minutos.

* Phenomenex C18 4,6 x 50 mm, 10% MeOH/90% H₂O/0,1% TFA → 90% MeOH/10% H₂O/0,1% TFA, Tempo de gradiente = 4 min., Taxa de fluxo = 4 mL/min.

Exemplo 99



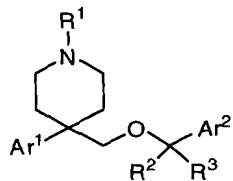
2-ciclopropil-6-(((4-(4-fluorofenil)-1-metilpiperidin-4-il) metóxi) metil)-4-(trifluorometil) piridina. A 2-cloro-6-(((4-(4-fluorofenil) -1- metilpiperidin-4-il) metóxi) metil)-4-(trifluorometil) piridina (50 mg, 0,120 mmol), ácido ciclopropilborônico (30,9 mg, 0,360 mmol) o PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂Adduct (9,80 mg, 0,012 mmol), o carbonato de céσιο (121 mg, 0,372 mmol) foram combinados em tolueno (1 ml). A reação recebeu um jato de nitrogênio e foi aquecida a 100°C por 2 horas. Após o resfriamento, a reação foi extinguida com 10 ml de carbonato de sódio saturado, sendo diluída com acetato de etila. Os orgânicos foram então lavados com saimoura, secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados a vácuo. O óleo resultante foi purificado através da HPLC preparatória e o produto desejado (34,8 mg, 0,082 mmol, 68,7 %) foi submetido na forma do sal TFA. ¹H-RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,48 (m, 2H); 7,33 (m, 1H); 7,14 (t, 2H); 7,08 (m, 1H); 4,47 (m, 2H); 3,46 (m, 4H); 2,84 (m, 2H); 2,74 (s, 3H); 2,67 (m, 2H); 2,13 (m, 3H); 0,97 (m, 4H). LC:

$T_r = 1,850$ min, Método HPLC 1. Espectro de massa.: $423,27$ (MH)⁺.

Exemplo	Estrutura	MS (MH) ⁺	HPLC	¹ H RMN
100		451,12	1,970	δ 7,48 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,14 (m, 3H), 4,54 (m, 2H), 3,45 (m, 4H), 2,85 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,67 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,03 (m, 3H), 1,71 (m, 6H).
101		523,67	2,58	δ 7,44 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 4,33 (q, 1H), 3,40 (m, 3H), 3,25 (m, 3H), 2,55-2,88 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,12 (m, 3H), 1,30 (d, 3H), 0,99 (m, 4H).

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula I



I

onde:

5 R¹ é hidrogênio ou alquila;

R² é hidrogênio ou alquila;

R³ é hidrogênio ou alquila;

R⁴ é azetidínica, pirrolidiníca, piperidiníca, piperaziníca, morfoliníca, tiomorfoliníca, ou pirroliníca e é substituído com 0-3 substituintes selecionados a partir do

10 grupo consistindo em halo, alquila, haloalquila, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, pirrolidiníca e piperidiníca;

R⁵ é hidrogênio ou alquila;

Ar¹ é feníca ou piridiníca e é substituído com 0-3 substituintes selecionados a partir do grupo consistindo em halo, alquila, haloalquila e ciano;

15 Ar² é piridiníca ou pirimidiníca e é substituído com 0-3 substituintes selecionados a partir do grupo consistindo em halo, alquila, cicloalquila, (cicloalquil)alquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, ciano, amina, alquilamina, dialquilamina, R⁴, e Ar³; e

20 Ar³ é feníca, piridiníca, furaníca, tieníca, pirrolíca, isoxazolíca, isotiazolíca, pirazolíca, oxazolíca, tiazolíca, imidazolíca, oxadiazolíca, tiadiazolíca, triazolíca, or tetrazolíca e é substituído com 0-3 substituintes selecionados a partir do grupo consistindo em halo, alquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, ciano, e CO₂R⁵; ou um sal farmacêticamente aceitável do mesmo.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde:

25 R¹ é hidrogênio ou alquila;

R² é hidrogênio ou alquila;

R³ é hidrogênio ou alquila;

Ar¹ é feníca substituída com 0-2 substituintes selecionados a partir do grupo consistindo em halo, alquila, haloalquila, e ciano;

Ar^2 é piridinila ou pirimidinila e é substituído com 0-3 substituintes selecionados a partir do grupo consistindo em halo, alquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, ciano, amina, alquilamina, dialquilamina, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, (alquil)piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, e Ar^3 ; e

- 5 Ar^3 é fenila ou piridinila e é substituído com 0-3 substituintes selecionados a partir do grupo consistindo em halo, alquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, e ciano;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

- 10 3. Composto de acordo com a reivindicação 1 onde R^1 é hidrogênio.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde R^1 é metila.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde R^2 e R^3 são hidrogênio.

- 15 6. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde R^2 é metila e R^3 é hidrogênio.

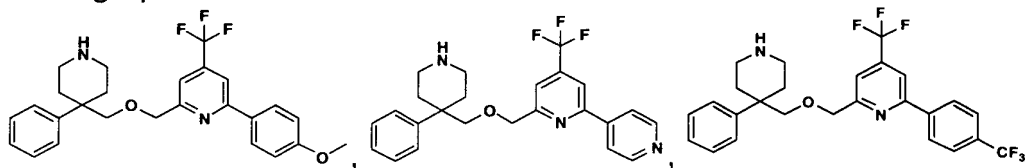
7. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde Ar^1 é fenila.

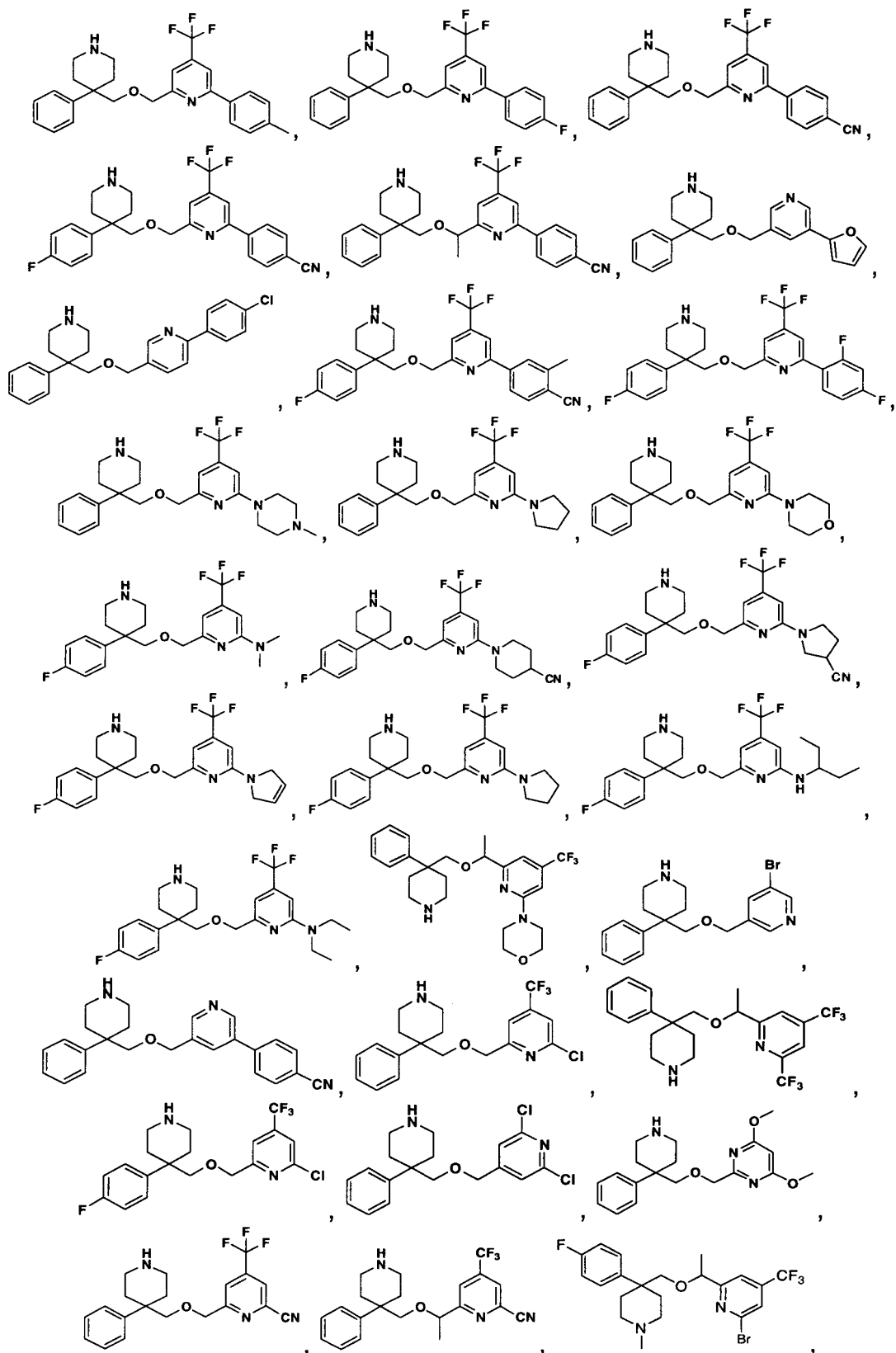
- 20 8. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde Ar^2 é piridinila e é substituído com 0-3 substituintes selecionados a partir do grupo consistindo em halo, alquila, cicloalquila, (cicloalquil)alquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, R^4 , e Ar^3 .

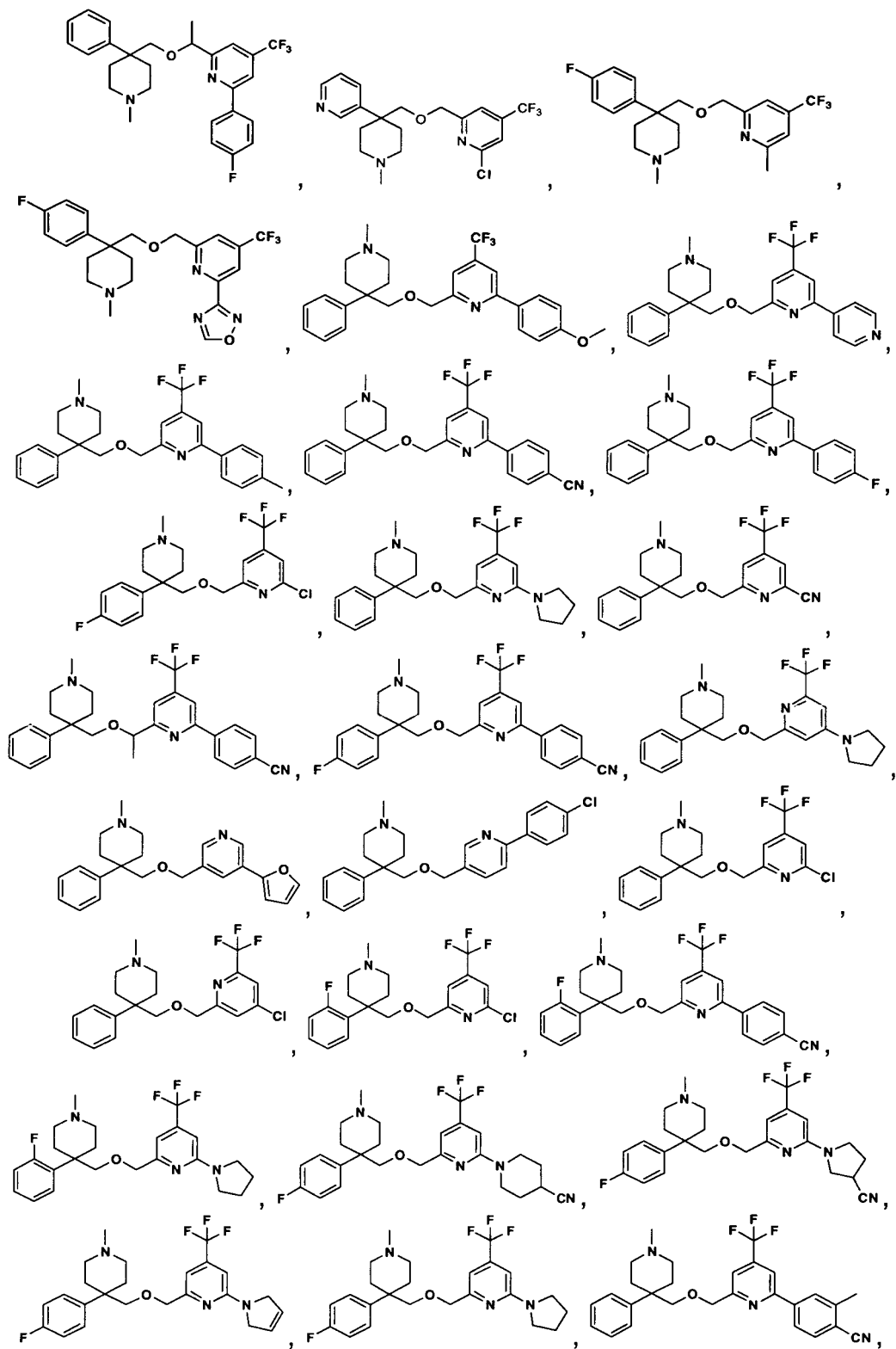
9. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde Ar^2 é 2-piridinila e é substituído com 0-3 substituintes selecionados a partir do grupo consistindo em halo, alquila, cicloalquila, (cicloalquil)alquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, ciano, amino, alquilamino, dialquilamino, R^4 e Ar^3 .

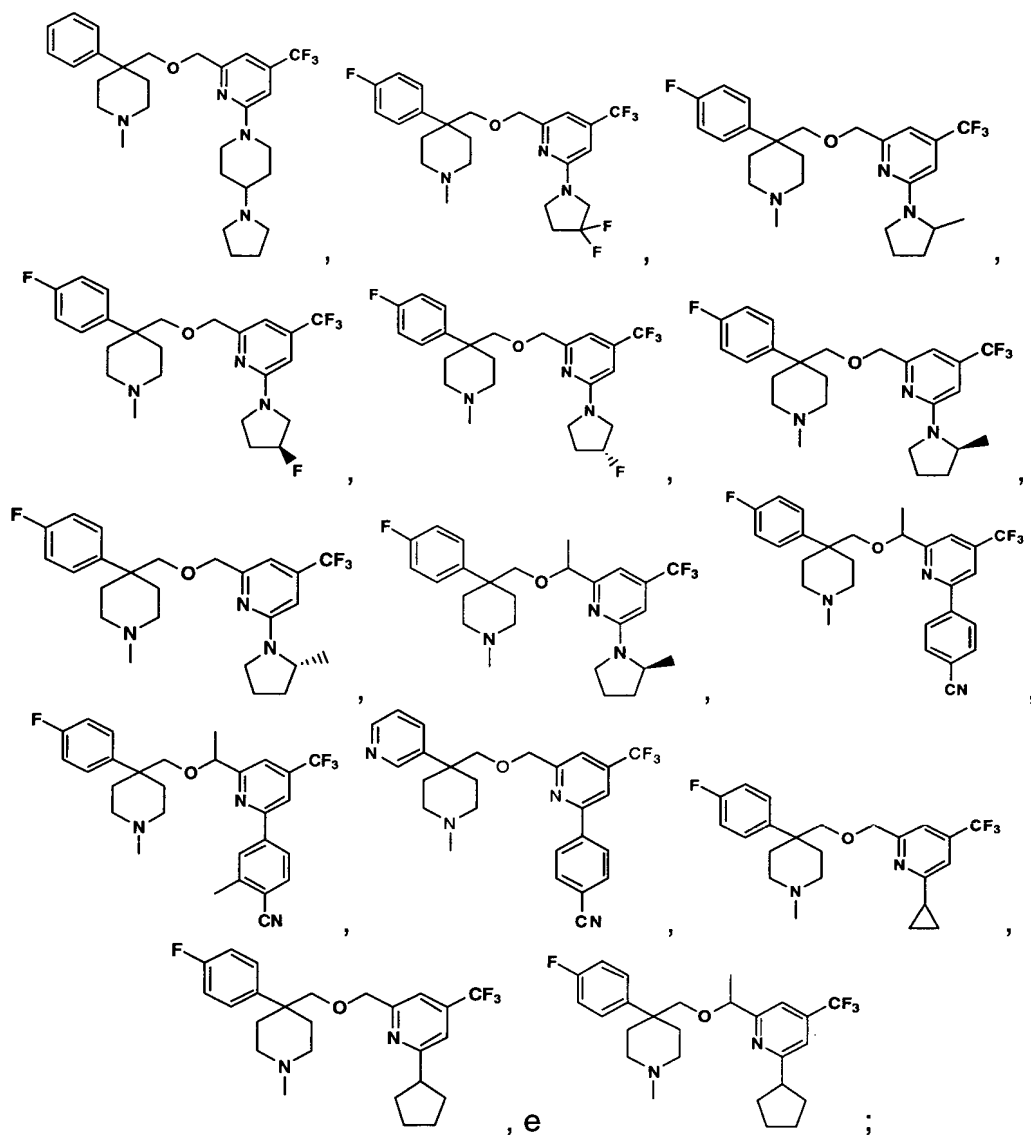
- 25 10. Composto de acordo com a reivindicação 1, onde Ar^3 é fenila substituída com 1-3 substituintes selecionados a partir do grupo consistindo em halo, alquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, ciano e CO_2R^5 .

11. Composto de acordo com a reivindicação 1, selecionado a partir do grupo consistindo em









ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

12. Composição compreendendo uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto como definido na reivindicação 1, e um veículo farmacologicamente aceitável.

5 13. Método para o tratamento de distúrbios associados a níveis aberrantes de taquicinas ou serotonina o qual envolve a administração de uma quantidade eficaz de um composto como definido na reivindicação 1, a um paciente afligido pela desordem.

10 14. Método de acordo com a reivindicação 13, onde o distúrbio é a ansiedade.

15. Método de acordo com a reivindicação 13, onde o distúrbio é

a depressão, o distúrbio obsessivo compulsivo, a bulimia ou o distúrbio do pânico.

RESUMO

Patente de Invenção: **"ÉTERES HETEROCÍCLICOS SUBSTITUÍDOS E SUA UTILIZAÇÃO EM DISTÚRBIOS DO CNS"**.

A presente invenção refere-se a compostos de Fórmula I, incluindo seus sais farmacologicamente aceitáveis, suas composições farmacêuticas e seu uso no tratamento de distúrbios do CNS.