



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

(21) **PI 0712823-1 A2**

(22) Data de Depósito: 22/06/2007
(43) Data da Publicação: 24/07/2012
(RPI 2168)



(51) Int.Cl.:

C07D 207/06
C07D 401/10
C07D 403/10
C07D 417/10
C07D 495/04
A61K 31/4025
A61K 31/4439
A61K 31/455
A61K 31/501
A61K 31/506
A61K 31/4365
A61K 31/454
A61K 31/4196
A61K 31/397
A61K 31/55
A61P 25/00

(54) Título: DERIVADOS DE CICLOPROPIL AMINA COMO MODULADORES DE RECEPTOR DE HISTAMINA H3

(30) Prioridade Unionista: 23/06/2006 US 60/815.934

(73) Titular(es): Abbott Laboratories

(72) Inventor(es): Huaqing Liu, Lawrence A. Black, Marlon D. Cowart, Youssef L. Bennani

(74) Procurador(es): NELLIE ANNE DAIEL-SHORES

(86) Pedido Internacional: PCT US2007071849 de 22/06/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/150010 de 27/12/2007

(57) Resumo: DERIVADOS DE CICLOPROPIL AMINA COMO MODULADORES DE RECEPTOR DE HISTAMINA H3. A presente invenção se refere a compostos de fórmula (I) que são úteis no tratamento de condições ou desordens evitadas por melhoradas por ligantes receptores de histamina-3. Ainda descritas estão composições farmacêuticas que compreendem os ligantes receptores de histamina-3, métodos para o uso dos referidos compostos e composições, e um processo para a preparação dos compostos dentro do âmbito da fórmula (I).

“DERIVADOS DE CICLOPROPIL AMINA COMO MODULADORES DE RECEPTOR DE HISTAMINA H₃”

Antecedentes da Invenção

Campo Técnico

5 A presente invenção se refere a compostos ciclopropil amina, composições que compreendem os referidos compostos, métodos para produzir os compostos, e métodos de tratar condições e desordens usando os referidos compostos e composições.

Descrição da Tecnologia Relacionada

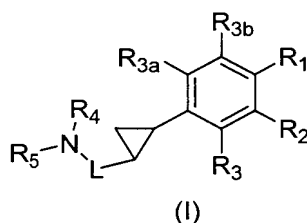
10 Histamina é um modulador bem conhecido de atividade neuronal. Pelo menos quatro tipos de receptores de histamina foram reportados na literatura, tipicamente referidos como histamina-1, histamina-2, histamina-3, e histamina-4. Acredita-se que a classe de receptor de histamina conhecida como receptores de histamina-3 desempenhe um papel na neurotransmissão no sistema nervoso central.

15 O receptor de histamina-3 (H₃) foi primeiro caracterizado farmacologicamente nos terminais nervosos histaminérgicos (Nature, 302:832 - 837 (1983)), onde o mesmo regula a liberação de neurotransmissores tanto no sistema nervoso central como nos órgãos periféricos, em particular nos pulmões, sistema cardiovascular e trato gastrointestinal. É pensado que os receptores H₃ sejam localizados pré-sinápticamente nas terminações nervosas histaminérgicas, e também nos neurônios que possuem outra atividade, tal como
20 atividade adrenérgica, colinérgica, serotoninérgicas, e dopaminérgicas. A existência de receptores H₃ foi confirmada pelo desenvolvimento de agonistas e antagonistas receptor H₃ ((Nature, 327:117 - 123 (1987); Leurs e Timmerman, ed. “The History de H₃ Receptor: a Target for New Drugs,” Elsevier (1998)).

25 A atividade nos receptores H₃ pode ser modificada ou regulada pela administração de ligantes de receptor H₃. Os ligantes podem demonstrar atividade antagonista, agonista invertida, agonista, ou agonista parcial. Por exemplo, receptores H₃ estiveram ligados à condições e desordens relacionadas a memória e processos de cognição, processos neurológicos, função cardiovascular, e regulação do açúcar no sangue, dentre outras atividades sistêmicas. Embora existam diversas classes de compostos que demonstram
30 atividade de modulação de receptor H₃, seria benéfico se proporcionar compostos adicionais que demonstram atividade nos receptores H₃ os quais possam ser incorporados nas composições farmacêuticas úteis para métodos terapêuticos.

Sumário da presente invenção

35 A presente invenção está direcionada a ciclopropil aminas e, mais particularmente, derivados de ciclopropil amina substituídos bicíclicos e tricíclicos. Assim, um aspecto da presente invenção se refere a compostos de fórmula (I):



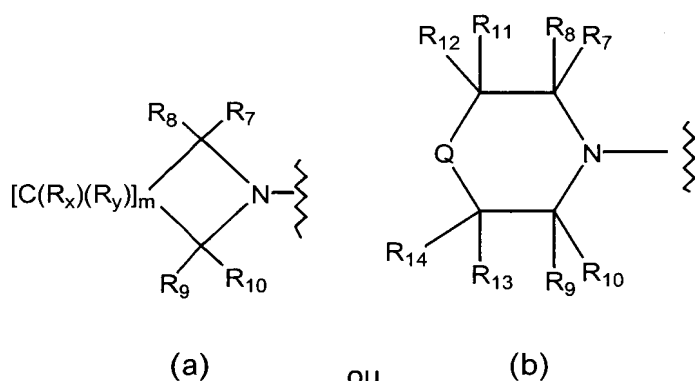
ou um sal, éster, amida ou pródroga farmacologicamente aceitável dos mesmos, onde:

um de R_1 e R_2 é um grupo de fórmula $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$;

o outro de R_1 e R_2 é selecionado a partir de hidrogênio, alquila, alcóxi, halogênio, ciano, e tioalcóxi;

R_3 , R_{3a} , e R_{3b} são cada um dos quais independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, trifluoralquila, trifluoralcóxi, alcóxi, halogênio, ciano, e tioalcóxi

R_4 e R_5 são cada um dos quais independentemente selecionados a partir de alquila, flúoralquila, hidróxialquila, alcóxialquila, e cicloalquila, ou R_4 e R_5 juntos com o átomo de nitrogênio ao qual cada um dos quais é fixado forma um anel não aromático de fórmula:



R_7 , R_8 , R_9 , e R_{10} em cada ocorrência são cada um dos quais independentemente selecionados a partir de hidrogênio, hidróxialquila, flúoralquila, cicloalquila, e alquila;

R_{11} , R_{12} , R_{13} , e R_{14} são cada um dos quais independentemente selecionados a partir de hidrogênio, hidróxialquila, alquila, e flúoralquila;

R_{6a} é selecionado a partir de um anel heteroarila de 5- a 6- membros, cianofenila, um anel heteroarila bicíclico de 8- a 12- membros, e um anel heterocíclico de 4- a 12- membros;

R_{6b} é selecionado a partir de hidrogênio, um anel heteroarila de 5- a 6- membros, um anel arila, um anel heteroarila bicíclico de 8- a 12- membros, e um anel heterocíclico de 4- a 12- membros;

Q é selecionado a partir de O e S;

L é $-[C(R_{16})(R_{17})]_k$;

L₂ é selecionado a partir de uma ligação, alquilenos, -O-, -C(=O)-, -S-, -NH-, -N(R₁₆)C(=O)-, -C(=O)N(R₁₆), e -N(alquil)-;

5 L₃ é selecionado a partir de uma ligação, alquilenos, -O-, -C(=O)-, -S-, -N(R₁₆)C(=O)-, -C(=O)N(R₁₆), e -N(R₁₅)-;

R₁₅ é selecionado a partir de hidrogênio, alquila, acila, alcóxicarbonila, amido, e formila;

10 R₁₆ e R₁₇ em cada ocorrência são independentemente selecionados a partir de hidrogênio e alquila;

R_x e R_y em cada ocorrência são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, hidróxi, alquila, alcóxi, alquilamino, flúor, e dialquilamino;

k é 1, 2, ou 3; e

m é um número inteiro a partir de 1 a 5.

15 Um outro aspecto da presente invenção se refere a composições farmacêuticas que compreendem compostos da presente invenção. As referidas composições podem ser administradas de acordo com um método da presente invenção, tipicamente como parte de um regime terapêutico para o tratamento ou a prevenção de condições e desordens relacionadas a atividade receptora de H₃.

20 Ainda um outro aspecto da presente invenção se refere a um método de seletivamente modular a atividade receptora de H₃. O método é útil para tratar, ou evitar condições e desordens relacionadas à modulação de receptor de H₃ em mamíferos. Mais particularmente, o método é útil para tratar ou evitar condições e desordens relacionadas à memória e processos de cognição, processos neurológicos, função cardiovascular, e peso corporal. Assim, os compostos e as composições da presente invenção são úteis como um medicamento para tratar ou evitar Doenças moduladas a receptor de H₃.

Processos para produzir os compostos da presente invenção são também contemplados.

30 Os compostos, as composições que compreendem os compostos, métodos para produzir os compostos, e métodos para tratar ou evitar condições e desordens ao administrar os compostos são adicionalmente descritos aqui.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA PRESENTE INVENÇÃO

Definição de Termos

35 Determinados termos como usados na especificação pretendem se referir às definições a seguir, como detalhadas abaixo.

O termo "acila" como usado aqui significa um grupo alquila, como aqui definido, ligado à fração molecular parente através de um grupo carbonila, como aqui definido.

Exemplos representativos de acila incluem, mas não são limitados a, acetila, 1-oxopropila, 2,2-dimetil-1-oxopropila, 1-oxobutila, e 1-oxopentila.

O termo "acilóxi" como usado aqui significa um grupo acila, como aqui definido, ligado à fração molecular parente através de um átomo de oxigênio. Exemplos representativos de acilóxi incluem, mas não são limitados a, acetilóxi, propionilóxi, e isobutirilóxi.

O termo "alquenila" como usado aqui significa um hidrocarboneto retilíneo ou ramificado contendo a partir de 2 a 10 carbonos, e preferivelmente 2, 3, 4, 5, ou 6 carbonos, e contendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono formado por a remoção de dois hidrogênios. Exemplos representativos de alquenila incluem, mas não são limitados a, etenila, 2-propenila, 2-metil-2-propenila, 3-butenila, 4-pentenila, 5-hexenila, 2-heptenila, 2-metil-1-heptenila, e 3-decenila.

O termo "alcóxi" como usado aqui significa um grupo alquila, como aqui definido, ligado à fração molecular parente através de um átomo de oxigênio. Exemplos representativos de alcóxi incluem, mas não são limitados a, metóxi, etóxi, propóxi, 2-propóxi, butóxi, terc-butóxi, pentilóxi, e hexilóxi.

O termo "alcoxialcóxi" como usado aqui significa um grupo alcóxi, como aqui definido, ligado à fração molecular parente através de outro grupo alcóxi, como aqui definido. Exemplos representativos de alcoxialcóxi incluem, mas não são limitados a, terc-butoximetóxi, 2-etoxietóxi, 2-metoxietóxi, e metoximetóxi.

O termo "alcóxialquila" como usado aqui significa um grupo alcóxi, como aqui definido, ligado à fração molecular parente através de um grupo alquila, como aqui definido. Exemplos representativos de alcóxialquila incluem, mas não são limitados a, terc-butoximetila, 2-etóxietila, 2-metóxietila, e metóximetila.

O termo "alcóxicarbonil" como usado aqui significa um grupo alcóxi, como aqui definido, ligado à fração molecular parente através de um grupo carbonila, como aqui definido. Exemplos representativos de alcóxicarbonila incluem, mas não são limitados a, metóxicarbonila, etóxicarbonila, e terc-butóxicarbonila.

O termo "alcóxiimino" como usado aqui significa um grupo alcóxi, como aqui definido, ligado à fração molecular parente através de um grupo imino, como aqui definido. Exemplos representativos de alcóxiimino incluem, mas não são limitados a, etóxi(imino)metila e metóxi(imino)metila.

O termo "alcóxisulfonila" como usado aqui significa um grupo alcóxi, como aqui definido, ligado à fração molecular parente através de um grupo sulfonila, como aqui definido. Exemplos representativos de alcóxisulfonila incluem, mas não são limitados a, metóxisulfonila, etóxisulfonila, e propóxisulfonila.

O termo "alquila" como usado aqui significa um hidrocarboneto retilíneo ou

ramificado contendo a partir de 1 a 10 átomos de carbono, e preferivelmente 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 carbonos. Exemplos representativos de alquila incluem, mas não são limitados a, metila, etila, n-propila, iso-propila, n-butila, sec-butila, iso-butila, terc-butila, n-pentila, isopentila, neopentila, n-hexila, 3-metilhexila, 2,2-dimetilpentila, 2,3-dimetilpentila, n-heptila, n-octila, n-nonila, e n-decila.

O termo "alquilamino" como usado aqui significa um grupo alquila, como aqui definido, ligado à fração molecular parente através de um grupo NH. Exemplos representativos de alquilamino incluem, mas não são limitados a, metilamino, etilamino, isopropilamino, e butilamino.

O termo "alquilcarbonil" como usado aqui significa um grupo alquila, como aqui definido, ligado à fração molecular parente através de um grupo carbonila, como aqui definido. Exemplos representativos de alquilcarbonila incluem, mas não são limitados a, metilcarbonila, etilcarbonila, isopropilcarbonila, n-propilcarbonila, e semelhante.

O termo "alquileno" significa um grupo divalente derivado a partir de um hidrocarboneto retilíneo ou ramificado de 1 a 10 átomos de carbono. Exemplos representativos de alquileno incluem, mas não são limitados a, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, e $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

O termo "alquilsulfonila" como usado aqui significa um grupo alquila, como aqui definido, ligado à fração molecular parente através de um grupo sulfonila, como aqui definido. Exemplos representativos de alquilsulfonila incluem, mas não são limitados a, metilsulfonila e etilsulfonila.

O termo "alquinil" como usado aqui significa um grupo hidrocarboneto retilíneo ou ramificado contendo a partir de 2 a 10 átomos de carbono, e preferivelmente 2, 3, 4, ou 5 carbonos, e contendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. Exemplos representativos de alquinila incluem, mas não são limitados a, acetilenila, 1-propinila, 2-propinila, 3-butinila, 2-pentinila, e 1-butinila.

O termo "amido" como usado aqui significa um grupo amino, alquilamino, ou dialquilamino ligado à fração molecular parente através de um grupo carbonila, como aqui definido. Exemplos representativos de amido incluem, mas não são limitados a, aminocarbonila, metilaminocarbonila, dimetilaminocarbonila, e etilmetilaminocarbonila.

O termo "amino" como usado aqui significa um grupo $-\text{NH}_2$.

O termo "arila" como usado aqui significa um sistema de anel aromático de hidrocarboneto monocíclico. Exemplos representativos de arila incluem, mas não são limitados a, fenila.

Os grupos arila da presente invenção são substituídos com 0, 1, 2, 3, 4, ou 5 substituintes independentemente selecionados a partir de acila, acilóxi, alquenila, alcóxi, alcóxiálcoxí, alcóxiálquila, alcóxicarbonila, alcóxiimino, alcóxisulfonila, alquila, alquilcarbonila,

alquilsulfonila, alquinila, amido, carbóxi, ciano, cicloalquilcarbonila, formila, haloalcóxi, haloalquila, halogênio, hidróxi, hidróxialquila, mercapto, nitro, tioalcóxi, $NR_A R_B$, e $(NR_A R_B)$ sulfonila.

O termo "arilalquila" como usado aqui significa um grupo arila, como aqui definido, ligado à fração molecular parente através de um grupo alquila, como aqui definido. Exemplos representativos de arilalquila incluem, mas não são limitados a, benzila, 2-feniletila e 3-fenilpropila.

O termo "carbonila" como usado aqui significa um grupo $-C(=O)-$.

O termo "carbóxi" como usado aqui significa um grupo $-CO_2H$, o qual pode ser protegido como um grupo éster $-alquila-CO_2$.

O termo "ciano" como usado aqui significa um grupo $-CN$.

O termo "cianofenila" como usado aqui significa um grupo $-CN$ ligado à fração molecular parente através de um grupo fenila, incluindo mas não limitado a, 4-cianofenila, 3-cianofenila, e 2-cianofenila.

O termo "cicloalquila" como usado aqui significa um grupo hidrocarboneto cíclico saturado contendo a partir de 3 a 8 carbonos. Exemplos de cicloalquila incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, e ciclooctila.

Os grupos cicloalquila da presente invenção são substituídos com 0, 1, 2, 3, ou 4 substituintes selecionados a partir de acila, acilóxi, alquenila, alcóxi, alcoialcóxi, alcóxialquila, alcóxicarbonila, alcóxiimino, alquila, alquinila, amido, carbóxi, ciano, etilenodióxi, formila, haloalcóxi, haloalquila, halogênio, hidróxi, hidróxialquila, metilenodióxi, oxo, tioalcóxi, e $-NR_A R_B$.

O termo "cicloalquilcarbonila" como usado aqui significa um grupo cicloalquila, como aqui definido, ligado à fração molecular parente através de um grupo carbonila, como aqui definido. Exemplos representativos de cicloalquilcarbonila incluem, mas não são limitados a, ciclopropilcarbonila, ciclopentilacarbonila, cicloexilcarbonila, e cicloeptilacarbonila.

O termo "dialquilamino" como usado aqui significa dois grupos alquila independentes, como aqui definido, ligados à fração molecular parente através de um átomo de nitrogênio. Exemplos representativos de dialquilamino incluem, mas não são limitados a, dimetilamino, dietilamino, etilmetilamino, e butilametilamino.

O termo "flúor" como usado aqui significa $-F$.

O termo "fluoralcóxi" como usado aqui significa pelo menos um grupo fluoralquila, como aqui definido, ligado à fração molecular parente através de um grupo oxigênio, como aqui definido. Exemplos representativos de fluoralquila incluem, mas não são limitados a, trifluormetóxi (CF_3O), e difluormetóxi (CHF_2O).

O termo "fluoralquila" como usado aqui significa pelo menos um grupo flúor, como

aqui definido, ligado à fração molecular parente através de um grupo alquila, como aqui definido. Exemplos representativos de flúoralquila incluem, mas não são limitados a, flúormetila, diflúormetila, triflúormetila, pentaflúoretila, e 2,2,2-triflúoretila.

O termo "formila" como usado aqui significa um grupo -C(O)H.

5 O termo "halo" ou "halogênio" como usado aqui significa Cl, Br, I, ou F.

O termo "haloalcóxi" como usado aqui significa pelo menos um halogênio, como aqui definido, ligado à fração molecular parente através de um grupo alcóxi, como aqui definido. Exemplos representativos de haloalcóxi incluem, mas não são limitados a, 2-fluoretóxi, trifluoretóxi, e pentafluoretóxi.

10 O termo "haloalquila" como usado aqui significa pelo menos um halogênio, como aqui definido, ligado à fração molecular parente através de um grupo alquila, como aqui definido. Exemplos representativos de haloalquila incluem, mas não são limitados a, clorometila, 2-flúoretila, triflúormetila, pentaflúoretila, e 2-cloro-3-flúorpentila.

O termo "heteroarila", como usado aqui se refere a um anel aromático contendo um
15 ou mais heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, ou um tautômero dos mesmos. Os referidos anéis podem ser monocíclicos ou bicíclicos como adicionalmente descrito aqui. Anéis heteroarila são conectados à fração molecular parente, ou a L₂ ou L₃, onde L₂ e L₃ são definidos na fórmula (I), através de um átomo de carbono ou de nitrogênio.

20 Os termos "heteroarila monocíclico" ou "anel heteroarila de 5- ou 6- membros", como usados aqui, se referem a anéis aromáticos de 5- ou 6- membros contendo 1, 2, 3, ou 4 heteroátomos independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, ou um tautômero dos mesmos. Exemplos dos referidos anéis incluem, mas não são limitados a, um anel onde um carbono é substituído com um átomo de O ou S; um, dois,
25 ou três N átomos dispostos de modo adequado para proporcionar um anel aromático; ou um anel onde dois átomos de carbono no anel são substituídos com um átomo de O ou S e um átomo de N. Os referidos anéis podem incluir, mas não são limitados a, um anel aromático de seis membros onde de um a quatro de átomos de carbono no anel são substituídos por átomos de nitrogênio, anéis de cinco membros contendo um enxofre, oxigênio, ou nitrogênio
30 no anel; anéis de cinco membros contendo de um a quatro átomos de nitrogênio; e anéis de cinco membros contendo um oxigênio ou enxofre e de um a três átomos de nitrogênio. Exemplos representativos de anéis heteroarila de 5- a 6- membros incluem, mas não são limitados a, furila, imidazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxazolila, pirazinila, pirazolila, piridazinila, piridinila, pirimidinila, pirrolila, tetrazolila, [1,2,3]tiadiazolila, [1,2,3]oxadiazolila,
35 tiazolila, tienila, [1,2,3]triazinila, [1,2,4]triazinila, [1,3,5]triazinila, [1,2,3]triazolila, e [1,2,4]triazolila.

O termo "Heteroarila bicíclico" ou "anel heteroarila bicíclico de 8- a 12- membros",

como usado aqui se refere a um anel aromático bicíclico de 8-, 9-, 10-, 11-, ou 12- membros contendo pelo menos 3 ligações duplas, e onde os átomos do anel incluem um ou mais heteroátomos independentemente selecionados a partir de oxigênio, enxofre, e nitrogênio. Exemplos representativos de anéis Heteroarila bicíclicos incluem indolila, benzotienila, benzofuranila, indazolila, benzimidazolila, benzotiazolila, benzoxazolila, benzoisotiazolila, benzoisoxazolila, quinolinila, isoquinolinila, quinazolinila, quinoxalinila, ftalazinila, pteridinila, purinila, naftiridinila, cinolinila, tieno[2,3-d]imidazola, tieno[3,2-b]piridinila, e pirrolopirimidinila.

Os grupos heteroarila da presente invenção, seja monocíclicos ou bicíclicos, podem ser substituídos com hidrogênio, ou opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir de acila, acilóxi, alquenila, alcóxi, alcóxi-alcóxi, alcóxi-alquila, alcóxi-carbonila, alcóxi-imino, alcóxi-sulfonila, alquila, alquil-carbonila, alquil-sulfonila, amido, carbóxi, ciano, cicloalquila, fluoralcóxi, formila, haloalcóxi, haloalquila, halogênio, hidróxi, hidróxi-alquila, mercapto, nitro, alquiltio, $-NR_A R_B$, e $(NR_A R_B)$ carbonila. Heteroarila monocíclico ou anéis heteroarila de 5- ou 6- membros são substituídos com 0, 1, 2, 3, 4, ou 5 substituintes. Heteroarila bicíclico ou anéis heteroarila bicíclicos de 8- a 12- membros são substituídos com 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, ou 9 substituintes. Os grupos heteroarila da presente invenção podem estar presentes como tautômeros.

Os termos "anel heterocíclico" e "heterociclo", como usados aqui, se referem a um anel monocíclico ou bicíclico de 4- a 12- membros contendo um, dois, três, quatro, ou cinco heteroátomos independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio, e enxofre e também contendo ou pelo menos um átomo de carbono fixado a quatro outros átomos ou um átomo de carbono substituído com um grupo oxo e fixado a dois outros átomos. Anéis de quatro- e cinco- membros podem ser dotados de zero ou uma ligação dupla. Anéis de seis membros podem ser dotados de zero, uma, ou duas ligações duplas. Anéis de sete- e oito- membros podem ser dotados de zero, uma, duas, ou três ligações duplas. Os grupos heterociclo não aromáticos da presente invenção podem ser ligados através de um átomo de carbono ou um átomo de nitrogênio. Os grupos heterociclo não aromáticos podem estar presentes na forma tautomérica. Exemplos representativos de heterociclos contendo nitrogênio incluem, mas não são limitados a, azepanila, azetidínila, aziridinila, azocanila, diidropiridazinila, diidropiridinila, diidropirimidinila, morfolinila, piperazinila, piperidinila, pirrolidinila, pirrolinila, diidrotiazolila, diidropiridinila, e tiomorfolinila. Exemplos representativos de heterociclos não aromáticos não contendo nitrogênio incluem, mas não são limitados a, dioxanila, ditianila, tetraidrofurila, diidropiranila, tetraidropiranila, e [1,3]dioxolanila.

Os heterociclos da presente invenção são substituídos com hidrogênio, ou opcionalmente substituídos com 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, ou 9 substituintes independentemente selecionados a partir de acila, acilóxi, alquenila, alcóxi, alcóxi-alcóxi,

alcóxialquila, alcóxicarbonila, alcóxiimino, alcóxisulfonila, alquila, alquilsulfonila, amido, arilalquila, arilalcóxicarbonila, carbóxi, ciano, formila, haloalcóxi, haloalquila, halogênio, hidróxi, hidróxialquila, mercapto, nitro, oxo, tioalcóxi, $-NR_A R_B$, e $(NR_A R_B)$ sulfonila.

Exemplos adicionais de heterociclos incluem, mas não são limitados a, azetidina-2-ona, azepan-2-ona, isoindolin-1,3-diona, (Z)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-5(4H)-ona, piridazin-3(2H)-ona, piridin-2(1H)-ona, pirimidin-2(1H)-ona, pirimidin-2,4(1H,3H)-diona, pirrolidin-2-ona, benzo[d]tiazol-2(3H)-ona, piridin-4(1H)-ona, imidazolidin-2-ona, 1H-imidazol-2(3H)-ona, piperidin-2-ona, tetraidropirimidin-2(1H)-ona, 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona, [1,2,4]tiadiazolonila, [1,2,5]tiadiazolonila, [1,3,4]tiadiazinonila, [1,2,4]oxadiazolonila, [1,2,5]oxadiazolonila, [1,3,4]oxadiazinonila, e 1,5-diidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on-ila.

O termo "hidróxi" como usado aqui significa um grupo -OH.

O termo "hidróxialquila" como usado aqui significa pelo menos um grupo hidróxi, como aqui definido, ligado à fração molecular parente através de um grupo alquila, como aqui definido. Exemplos representativos de hidróxialquila incluem, mas não são limitados a, hidróximetila, 2-hidróxietila, 2-metil-2-hidróxietila, 3-hidróxiopropila, 2,3-diidróxiopentila, e 2-etil-4-hidróxiheptila.

O termo "grupo de proteção hidróxi" significa um substituinte que protege grupos hidroxila contra reações indesejáveis durante os procedimentos sintéticos. Exemplos de grupos de proteção hidróxi incluem, mas não são limitados a, metóximetila, benzilóximetila, 2-metoxietóximetila, 2-(trimetilsilil)etóximetila, benzila, trifenilmetila, 2,2,2-tricloroetila, t-butila, trimetilsilila, t-butiladimetilsilila, t-butiladifenilsilila, metileno acetal, acetato de benzilideno acetal, orto ésteres cíclicos, metóximetileno, carbonatos cíclicos, e boronatos cíclicos. Grupos de proteção hidróxi são anexados a grupos hidróxi por reação do composto que contém o grupo hidróxi com uma base, tal como trietilamina, e um reagente selecionado a partir de um haleto de alquila, triflato de alquila, haleto de trialkilsilila, triflato de trialkilsilila, triflato de arildialkilsilila, ou um alquilclorofornato, CH_2I_2 , ou um éster dialoboronato, por exemplo, com iodeto de metila, iodeto de benzila, triflato de trietilsilila, cloreto de acetila, cloreto de benzila, ou dimetilcarbonato. Um grupo de proteção também pode ser anexado a um grupo hidróxi por reação do composto que contém o grupo hidróxi com ácido e um alquila acetal.

O termo "imino" como aqui definido significa um grupo $-C(=NH)-$.

O termo "mercapto" como usado aqui significa um grupo -SH.

O termo " $-NR_A R_B$ " como usado aqui significa dois grupos, R_A e R_B , os quais são ligados à fração molecular parente através de um átomo de nitrogênio. R_A e R_B são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, alquila, acila, e formila. Exemplos representativos de $-NR_A R_B$ incluem, mas não são limitados a, amino, dimetilamino, metilamino, acetilamino, e acetilametilamino.

O termo "(NR_AR_B)alquila" como usado aqui significa um grupo -NR_AR_B, como aqui definido, ligado à fração molecular parente através de um grupo alquila, como aqui definido. Exemplos representativos de (NR_AR_B)alquila incluem, mas não são limitados a, 2-(metilamino)etila, 2-(dimetilamino)etila, 2-(amino)etila, 2-(etilmetilamino)etila, e semelhante.

5 O termo "(NR_AR_B)carbonila" como usado aqui significa um grupo -NR_AR_B, como aqui definido, ligado à fração molecular parente através de um grupo carbonila, como aqui definido. Exemplos representativos de (NR_AR_B)carbonila incluem, mas não são limitados a, aminocarbonila, (metilamino)carbonila, (dimetilamino)carbonila, (etilmetilamino)carbonila, e semelhante.

10 O termo "(NR_AR_B)sulfonila" como usado aqui significa um grupo -NR_AR_B, como aqui definido, ligado à fração molecular parente através de um grupo sulfonila, como aqui definido. Exemplos representativos de (NR_AR_B)sulfonila incluem, mas não são limitados a, aminosulfonila, (metilamino)sulfonila, (dimetilamino)sulfonil e (etilmetilamino)sulfonila.

O termo "nitro" como usado aqui significa um grupo -NO₂.

15 O termo "grupo de proteção nitrogênio" como usado aqui significa aqueles grupos pretendidos para proteger um átomo de nitrogênio contra reações indesejáveis durante procedimentos sintéticos. Grupos de proteção de nitrogênio compreendem carbamatos, amidas, derivados N-benzila, e derivados imina. Grupos de proteção de nitrogênio preferidos são acetila, benzoila, benzila, benzilóxicarbonila (Cbz), formila, fenilsulfonila, pivaloila, terc-butóxicarbonila (Boc), terc-butilacetila, trifluoracetila, e trifenilmetila (tritila). Os
20 grupos de proteção de nitrogênio são anexados aos grupos amino primários ou secundários ao reagir o composto que contém o grupo amina com uma base, tal como trietilamina, e um reagente selecionado a partir de um haleto de alquila, um triflato de alquila, anidrido de dialquila, por exemplo, como representado por (alquil-O)₂C=O, um anidrido de diarila, por exemplo, como representado por (aril-O)₂C=O, um haleto de acila, um alquilcloroformato, ou
25 um haleto de alquilsulfonila, um haleto de arilsulfonila, ou halo-CON(alquil)₂, por exemplo, acetilacloreto, benzoilacloreto, benzilbrometo, benzilóxicarbonilacloreto, formilafluoreto, fenilsulfonilacloreto, pivaloilacloreto, (terc-butila-O-C=O)₂O, anidrido trifluoracético, e trifenilmetilacloreto.

30 O termo "oxo" como usado aqui significa (=O).

O termo "sulfonila" como usado aqui significa um grupo -S(O)₂-.

O termo "tioalcóxi" como usado aqui significa um grupo alquila, como aqui definido, ligado à fração molecular parente através de um átomo de enxofre. Exemplos representativos de tioalcóxi incluem, mas não são limitados a, metiltio, etiltio, e propiltio.

35 Como usado aqui, o termo "antagonista" engloba e descreve compostos que evitam a ativação do receptor isoladamente por um agonista receptor de H₃, tal como histamina, e também engloba compostos conhecidos como "agonistas invertidos". Agonista invertidos

são compostos que não só evitam a ativação do receptor por um agonista receptor de H3, tal como histamina, mas também inibe a atividade intrínseca receptora de H3.

Compostos da presente invenção

Os compostos da presente invenção podem ser dotados de fórmula (I) como acima
5 descrito.

Nos compostos de fórmula (I), um de R_1 e R_2 é um grupo de fórmula $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$. O outro grupo de R_1 e R_2 é selecionado a partir de hidrogênio, alquila, alcóxi, halogênio, ciano, e tioalcóxi. Preferivelmente, R_1 é $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ e R_2 é selecionado a partir de hidrogênio, alquila, alcóxi, halogênio, ciano, e tioalcóxi. Quando um de R_1 ou R_2 é $-L_2-R_{6a}-$
10 L_3-R_{6b} , então o outro é preferivelmente hidrogênio.

L_2 é selecionado a partir de uma ligação, alquileno, $-O-$, $-C(=O)-$, $-S-$, $-NH-$, $-N(R_{16})C(=O)-$, $-C(=O)N(R_{16})-$, e $-N(\text{alquil})-$. É preferido que L_2 seja uma ligação.

L_3 é selecionado a partir de uma ligação, alquileno, $-O-$, $-C(=O)-$, $-S-$, $-N(R_{16})C(=O)-$, $-C(=O)N(R_{16})-$, e $-N(R_{15})-$, onde R_{15} é selecionado a partir de hidrogênio, alquila, acila,
15 alcóxicarbonila, amido, e formila. É preferido que L_3 seja uma ligação.

R_{6a} é selecionado a partir de um anel heteroarila de 5- a 6- membros, cianofenila, um anel heteroarila bicíclico de 8- a 12- membros, e um anel heterocíclico de 4- a 12- membros. O anel heteroarila de 5- a 6- membros, o anel heteroarila bicíclico de 8- a 12- membros, e o anel heterocíclico de 4- a 12- membros for R_{6a} podem ser substituídos ou não
20 substituídos.

R_{6b} é selecionado a partir de hidrogênio, um anel heteroarila de 5- a 6- membros, um anel arila, um anel heteroarila bicíclico de 8- a 12- membros, e um anel heterocíclico de 4- a 12- membros. O anel heteroarila de 5- a 6- membros, anel arila, anel heteroarila bicíclico de 8- a 12- membros, e anel heterocíclico de 4- a 12- membros para R_{6b} podem ser
25 substituídos ou não substituídos.

Exemplos específicos de anéis heteroarila de 5- a 6- membros adequados para R_{6a} e R_{6b} incluem, mas não são limitados a, furila, imidazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxazolila, pirazinila, pirazolila, piridazinila, piridinila, pirimidinila, pirrolila, tetrazolila, [1,2,3]tiadiazolila, [1,2,3]oxadiazolila, tiazolila, tienila, [1,2,3]triazinila, [1,2,4]triazinila, [1,3,5]triazinila,
30 [1,2,3]triazolila, e [1,2,4]triazolila. Anéis heteroarila de 5- a 6- membros preferidos são, por exemplo, pirimidinila, piridinila, e pirazolila. Cada um dos anéis heteroarila de 5- a 6- membros é independentemente não substituído ou substituído com substituintes como aqui descritos, por exemplo, como nos Exemplos ou nas Definições.

Exemplos de anéis heteroarila bicíclicos de 8- a 12- membros adequados para R_{6a}
35 e R_{6b} incluem, mas não são limitados a, indolila, benzotienila, benzofuranila, indazolila, benzimidazolila, benzotiazolila, benzoxazolila, benzoisotiazolila, benzoisoxazolila, quinolinila, isoquinolinila, quinazolinila, quinoxalinila, ftalazinila, pteridinila, purinila, naftiridinila, cinolinila,

tieno[2,3-d]imidazola, tieno[3,2-b]piridinila, e pirrolopirimidinila. Anéis heteroarila bicíclicos de 8- a 12- membros prefridos são, por exemplo, benzotiazolila e tieno[3,2-b]piridinila. Cada um dos anéis heteroarila bicíclicos de 8- a 12- membros é independentemente não substituído ou substituído com substituintes como aqui descritos, por exemplo, como nos
5 Exemplos ou nas Definições.

Exemplos de anéis heterocíclicos de 4- a 12- membros adequados para R_{6a} e R_{6b} incluem, mas não são limitados a, azepanila, azetidínila, aziridinila, azocanila, diidropiridazinila, diidropiridinila, diidropirimidinila, morfolinila, piperazinila, piperidinila, pirrolidinila, pirrolinila, diidrotiazolila, diidropiridinila, tiomorfolinila, dioxanila, ditianila, tetraidrofurila, diidropiranila, tetraidropiranila, [1,3]dioxolanila, azetidín-2-onila, azepan-2-onila, isoindolin-1,3-dionila, (Z)-1H-benzo[e][1,4]diazepín-5(4H)-onila, piridazin-3(2H)-onila, piridin-2(1H)-onila, pirimidín-2(1H)-onila, pirimidín-2,4(1H,3H)-dionila, pirrolidín-2-onila, benzo[d]tiazol-2(3H)-onila, piridin-4(1H)-onila, imidazolidín-2-onila, 1H-imidazol-2(3H)-onila, piperidín-2-onila, tetraidropirimidín-2(1H)-onila, [1,2,4]tiadiazolonila, [1,2,5]tiadiazolonila,
10 [1,3,4]tiadiazinonila, [1,2,4]oxadiazolonila, [1,2,5]oxadiazolonila, [1,3,4]oxadiazinonila, e 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-onila. Anéis heterocíclicos de 4- a 12- membros prefridos são azetidín-2-onila, azepan-2-onila, piridazin-3(2H)-onila, pirrolidín-2-onila, e piperidín-2-onila. Cada um dos anéis heterocíclicos é independentemente não substituído ou substituído com substituintes como aqui descritos, por exemplo, como nos Exemplos ou nas Definições.

20 Em uma modalidade preferida, o grupo R_1 é $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$, onde L_2 é uma ligação; R_{6b} é hidrogênio; L_3 é uma ligação; R_{6a} é selecionado a partir de um anel heteroarila de 5- ou 6- membros; e R_2 , R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 , R_5 , e L são como anteriormente descritos

Em uma outra modalidade preferida, o grupo R_1 é $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$, onde L_2 é uma ligação; R_{6b} é hidrogênio; L_3 é uma ligação; R_{6a} é selecionado a partir de um anel heteroarila
25 bicíclico de 8- a 12- membros; e R_2 , R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 , R_5 , e L são como anteriormente descritos aqui.

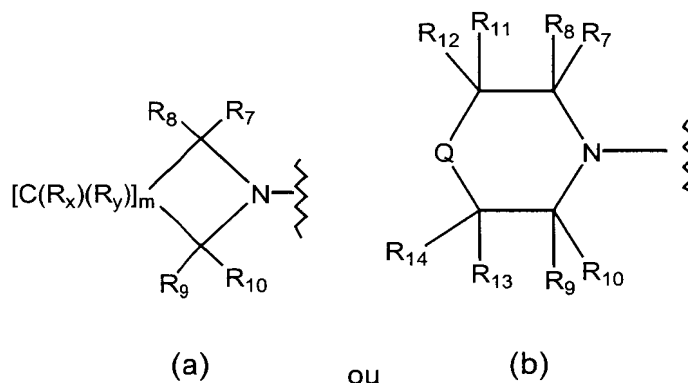
Em uma outra modalidade preferida, o grupo R_1 é $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$, onde L_2 é uma ligação; R_{6b} é hidrogênio; L_3 é uma ligação; R_{6a} é selecionado a partir de um anel heterocíclico de 4- a 12- membros; e R_2 , R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 , R_5 , e L são como anteriormente
30 descritos aqui.

Em uma outra modalidade preferida, o grupo R_1 é $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$, onde L_2 é uma ligação; R_{6b} é hidrogênio; L_3 é uma ligação; R_{6a} é piridazin-3(2H)-onila; e R_2 , R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 , R_5 , e L são como anteriormente descritos aqui.

Cada um de R_3 , R_{3a} , e R_{3b} são cada um dos quais independentemente
35 selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, trifluoralquila, trifluoralcóxi, alcóxi, halogênio, ciano, e tioalcóxi. Preferivelmente, R_3 , R_{3a} , e R_{3b} são hidrogênio, ou, um de R_3 , R_{3a} , e R_{3b} é halogênio e os outros são hidrogênio. O halogênio

preferido é flúor.

R_4 e R_5 são cada um dos quais independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em alquila, flúoralquila, hidróxialquila, alcóxialquila, e cicloalquila. Alternativamente, R_4 e R_5 juntos com o átomo de nitrogênio ao qual cada um dos quais é
5 fixado para formar um anel não aromático de fórmula:



R_7 , R_8 , R_9 , e R_{10} são cada um dos quais independentemente selecionados a partir de hidrogênio, hidróxialquila, flúoralquila, cicloalquila, e alquila.

R_x e R_y em cada ocorrência são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, hidróxi, hidróxialquila, alquila, alcóxi, alquilamino, flúor, e
10 dialquilamino.

Preferivelmente, pelo menos um carbono em um grupo de fórmula (a) é substituído, de modo que ou um de R_7 , R_8 , R_9 , ou R_{10} , ou um de R_x e R_y , é diferente de hidrogênio. Os substituintes preferidos para R_7 , R_8 , R_9 , ou R_{10} , quando substituídos, são hidróxialquila, flúoralquila, ou alquila. O grupo alquila preferido é mais particularmente, metila. Os
15 substituintes preferidos para R_x ou R_y , quando substituídos, são alquila, flúor, ou hidróxi.

Grupos de fórmula (a) são preferidos para R_4 e R_5 quando juntos para formar um anel não aromático. O grupo preferido para R_4 e R_5 quando juntos com o átomo de nitrogênio ao qual cada um dos quais é fixado para formar um grupo de fórmula (a) é (2R)-metilpirrolidina ou (2S)-metilpirrolidina.

R_{11} , R_{12} , R_{13} , e R_{14} são cada um dos quais independentemente selecionados a partir de hidrogênio, hidróxialquila, alquila, e flúoralquila. Preferivelmente, pelo menos três substituintes selecionados a partir de R_{11} , R_{12} , R_{13} , e R_{14} são hidrogênio.

Q é selecionado a partir de O e S. O átomo preferido para Q é oxigênio.

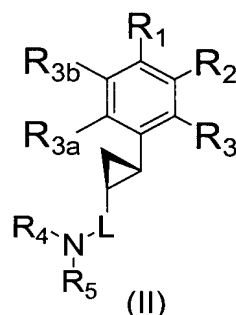
O grupo preferido para R_4 e R_5 quando juntos com o átomo de nitrogênio ao qual
25 cada um dos quais é fixado para formar um grupo de fórmula (b) é morfolinila.

A variável m é um número inteiro a partir de 1 a 5.

L é $-[C(R_{16})(R_{17})]_k$, onde R_{16} e R_{17} em cada ocorrência são independentemente

selecionados a partir de hidrogênio e alquila, e k é 1, 2 ou 3. Preferivelmente, k é 1 ou 2.

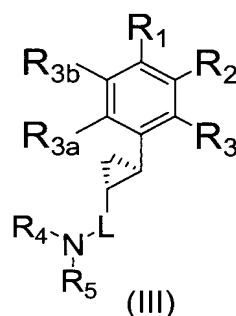
Uma modalidade se refere a compostos de fórmula (II):



onde L, R₁, R₂, R₃, R_{3a}, R_{3b}, R₄, e R₅ são como anteriormente descritos.

Em uma modalidade preferida dos compostos da presente invenção de fórmula (II),
 5 o grupo R₁ é -L₂-R_{6a}-L₃-R_{6b}, onde L₂ é uma ligação; R_{6b} é hidrogênio; L₃ é uma ligação; R_{6a} é selecionado a partir de um anel heteroarila de 5- ou 6- membros, ou um anel heterocíclico de 4- a 12- membros; R₄ e R₅, quando juntos com o átomo de nitrogênio ao qual cada um dos quais é fixado, forma um anel não aromático de 4- a 8- membros representado pela fórmula (a), e R₂, R₃, R_{3a}, R_{3b}, e L são como anteriormente descritos.

10 Uma outra modalidade se refere a compostos de fórmula (III):



onde L, R₁, R₂, R₃, R_{3a}, R_{3b}, R₄, e R₅ são como anteriormente descritos.

Em uma modalidade preferida de compostos da presente invenção de fórmula (III),
 15 o grupo R₁ é -L₂-R_{6a}-L₃-R_{6b}, onde L₂ é uma ligação; R_{6b} é hidrogênio; L₃ é uma ligação; R_{6a} é selecionado a partir de um anel heteroarila de 5- ou 6- membros, ou um anel heterocíclico de 4- a 12- membros; R₄ e R₅ quando juntos com o átomo de nitrogênio ao qual cada um dos quais é fixado para formar um anel não aromático de 4- a 8- membros representado pela fórmula (a), e R₂, R₃, R_{3a}, R_{3b}, e L são como anteriormente descritos.

Exemplos específicos de compostos contemplados como dentro do âmbito da presente invenção incluem, mas não são limitados aos a seguir:

20 4'-((1S,2S)-2-[[2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrila;

- 4'-((1S,2S)-2-(((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrila;
 4'-((1R,2R)-2-(((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrila;
 4'-((1R,2R)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrila;
 4'-((1S,2S)-2-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrila;
- 5 5-[4-((1S,2S)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]pirimidina;
 2-metóxi-5-[4-((1S,2S)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]pirimidina;
 2,6-dimetil-3-[4-((1S,2S)-2-(((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]piridina;
 2-metóxi-5-[4-((1S,2S)-2-(((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]piridina;
- 10 5-[4-((1S,2S)-2-(((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]pirimidina;
 5-[4-((1R,2R)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]pirimidina;
 5-[4-((1R,2R)-2-(((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]pirimidina;
 2,4-dimetóxi-5-[4-((1R,2R)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]pirimidina;
- 15 2,4-dimetóxi-5-[4-((1R,2R)-2-(((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]pirimidina;
 2,4-dimetóxi-5-[4-((1S,2S)-2-(((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]pirimidina;
 2,4-dimetóxi-5-[4-((1S,2S)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]pirimidina;
- 20 2-[4-((1R,2R)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]piridazin-3(2H)-ona;
 2-[4-((1S,2S)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]piridazin-3(2H)-ona;
 2-metil-5-[4-((1S,2S)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]-1,3-benzotiazola;
- 25 1,3,5-trimetil-4-[4-((1S,2S)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]-1H-pirazola;
 2,6-dimetil-3-[4-((1S,2S)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]piridina;
 N-[4-((1S,2S)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]pirimidin-5-amina;
- 30 4'-((1R,2S)-2-{2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]etil)ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrila;
 4'-((1S,2R)-2-{2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]etil)ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrila;
 4'-[(trans)-2-(2-pirrolidin-1-il)etil]ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrila;
- 35 N-[4-((1S,2S)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]-5-(trifluórmetil)tieno[3,2-b]piridina-6-carboxamida;
 N-[4-((1S,2S)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]isonicotinamida;
 2-[4-((1S,2S)-2-(((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]piridazin-3(2H)-ona;
 1-[4-((1S,2S)-2-(((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]piperidin-2-ona;
 1-[4-((1S,2S)-2-(((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]azepan-2-ona;
 1-[4-((1S,2S)-2-(((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]pirrolidin-2-ona;

1-[4-((1S,2S)-2-(((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]azetidina-2-ona;
 1-[4-((1S,2S)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]azetidina-2-ona;
 1-[4-((1S,2S)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]azepan-2-ona;
 1-[4-((1S,2S)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]piperidina-2-ona;
 5 1-[4-((1S,2S)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]pirrolidina-2-ona;
 N-[4-((1S,2S)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]acetamida; e
 N-[4-((1S,2S)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]-1H-1,2,4-triazola-3-
 carboxamida.

Os compostos a seguir podem ser produzidos de acordo com o métodos e
 10 Esquemas aqui descritos:

5-(pirrolidina-1-ilcarbonil)-2-[4-((trans)-2-(2-pirrolidina-1-il)etil)ciclopropil]fenil]piridina;
 4'-((1S,2R)-2-[2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil]ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrila;
 4'-((1S,2R)-2-[2-(((3R)-3-hidróxipirrolidin-1-il)etil)ciclopropil]-1,1'-bifenil-4-carbonitrila;
 4'-((1S,2R)-2-[2-(((2S)-2-(hidróximetil)pirrolidin-1-il)etil)ciclopropil]-1,1'-bifenil-4-
 15 carbonitrila;
 4'-((1S,2R)-2-(2-azepan-1-il)etil)ciclopropil]-1,1'-bifenil-4-carbonitrila; e
 4'-((1S,2R)-2-(2-morfolin-4-il)etil)ciclopropil]-1,1'-bifenil-4-carbonitrila.

Modalidades mais preferidas são os compostos selecionados a partir de:

2-metóxi-5-[4-((1S,2S)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]pirimidina;
 20 2-[4-((1S,2S)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]piridazina-3(2H)-ona;
 e

2-[4-((1S,2S)-2-(((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]piridazina-3(2H)-ona,
 ou sais dos mesmos.

Outra modalidade mais preferida se refere ao composto 2-[4-((1S,2S)-2-(((2S)-2-
 25 metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]piridazina-3(2H)-ona ou um sal do mesmo.

Os compostos da presente invenção foram denominados pela ACD/ChemSketch
 versão 5.01 (desenvolvido pela Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON,
 Canada) ou foram dados nomes consistentes com a nomenclatura ACD; alternativamente,
 os compostos foram atribuídos nomes usando ChemDraw (Cambridgesoft). A prática de
 30 atribuir nomes aos compostos químicos a partir das estruturas, e de designar estruturas
 químicas a partir de nomes químicos é bem conhecida daqueles versados na técnica.

Os compostos da presente invenção podem existir como estereoisômeros onde,
 centros assimétricos ou quirais são presentes. Os referidos estereoisômeros são "R" ou "S"
 dependendo da configuração de substituintes em torno do átomo de carbono quiral. Os
 35 termos "R" e "S" usados aqui são configurações como definidos em IUPAC 1974
 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, em Pure Appl. Chem.,
 1976, 45: 13 - 30. A presente invenção contempla diversos estereoisômeros e misturas dos

mesmos e os referidos são especificamente incluídos no âmbito da presente invenção. Estereoisômeros incluem enantiômeros e diastereômeros, e misturas de enantiômeros ou diastereômeros. Estereoisômeros individuais de compostos da presente invenção podem ser preparados sinteticamente a partir de materiais de partida comercialmente oferecidos os
5 quais contêm centros assimétricos ou quirais ou pela preparação de misturas racêmicas seguidas de resolução bem conhecidas daqueles versados na técnica. Os referidos métodos de resolução são exemplificados por (1) ligação da mistura de enantiômeros a um auxiliar quiral, separação da mistura resultante de diastereômeros por recristalização ou cromatografia e liberação opcional do produto opticamente puro a partir do auxiliar como
10 descrito em Furniss, Hannaford, Smith, e Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5th edition (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, England, ou (2) separação direta da mistura de enantiômeros óticos em colunas cromatográficas quirais ou (3) métodos de recristalização fracionais.

Os compostos da presente invenção podem existir como isômeros cis ou trans,
15 onde os substituintes em um anel podem ser ligados de tal forma que os mesmos estão no mesmo lado do anel (cis) um com relação ao outro, ou em lados opostos do anel um com relação ao outro (trans). Por exemplo, ciclobutanos e cicloexanos podem estar presentes na configuração cis ou trans, e podem estar presentes como um único isômero ou uma mistura de isômeros cis e trans. Isômeros cis ou trans individuais de compostos da presente
20 invenção podem ser preparados sinteticamente a partir de materiais de partida comercialmente oferecidos usando transformações orgânicas seletivas, ou preparados em uma única forma isomérica por purificação de misturas de isômeros cis e trans. Os referidos métodos são bem conhecidos daqueles versados na técnica, e podem incluir a separação de isômeros por recristalização ou cromatografia.

Deve ser entendido que os compostos da presente invenção podem ser dotados de
25 formas tautoméricas, assim como de isômeros geométricos, e que os referidos constituem também um aspecto da presente invenção. É também entendido que os compostos da presente invenção podem existir as isotopômeros, onde átomos podem ser dotados de diferentes pesos; por exemplo, hidrogênio, deutério e trítio, ou ^{12}C , ^{11}C e ^{13}C , ou ^{19}F e ^{18}F .

Métodos para preparar os compostos da presente invenção

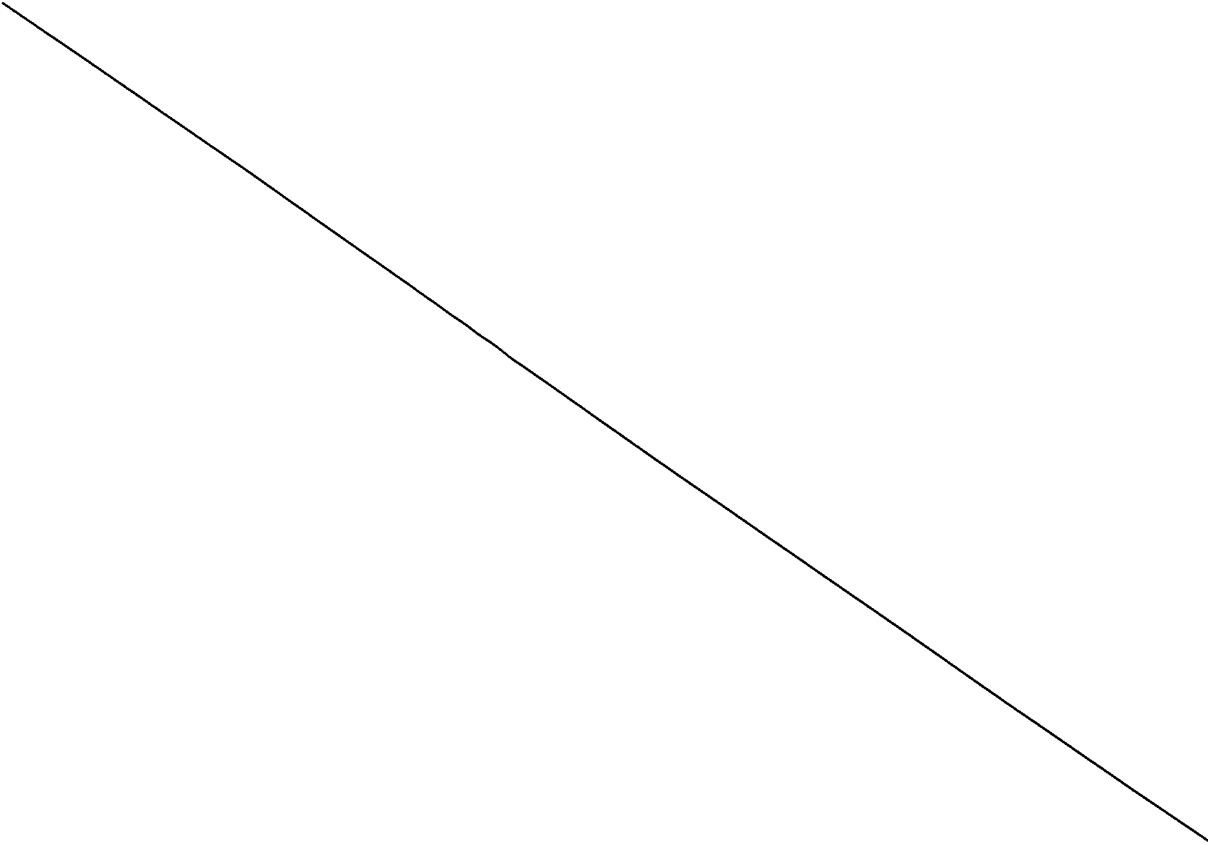
30

Os compostos da presente invenção podem ser melhor entendidos em relação com os esquemas sintéticos e métodos a seguir e os quais ilustram um meio pelo qual os compostos podem ser preparados.

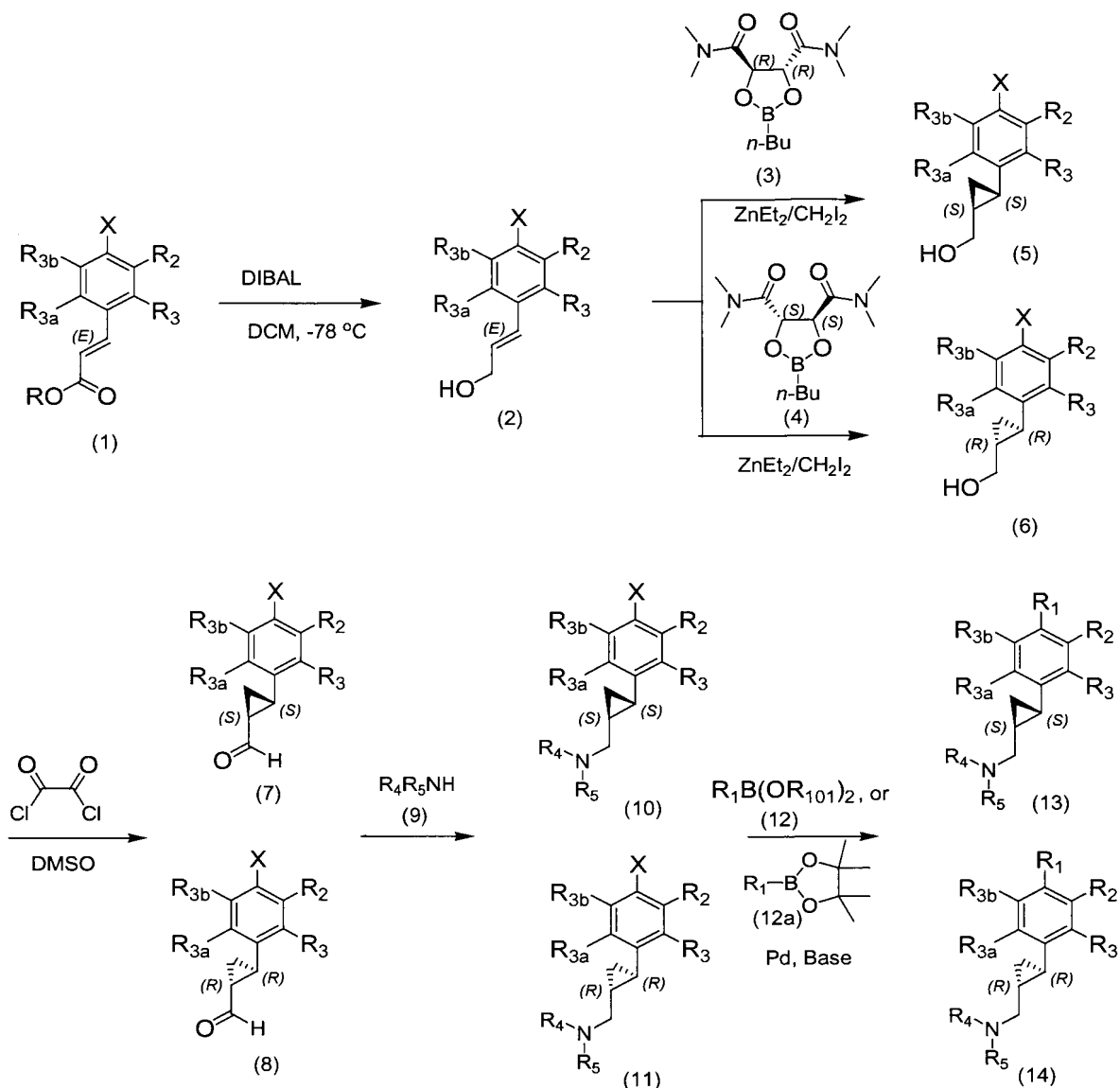
As abreviações que foram usadas nas descrições dos esquemas e os exemplos
35 que seguem são: Ac para acetila; atm para atmosfera(s); AIBN para 2,2'-azobis(2-metilpropionitrila); BINAP para 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftil; Boc para butilóxicarbonil; Bu para butila; dba para dibenzilidinaactona; DBU para 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno;

DCM para diclorometano; DIBAL-H para hidreto de diisobutilaluminio; DMAP para 4-(N,N-dimetilamino)piridina; DME para 1,2-dimetóxietano; DMF para N,N-dimetilparamamida; DMSO para dimetilsulfóxido; dppf para 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; EDTA para ácido etilenodiamina tetra acético; Et para etila; EtOH para etanol; EtOAc para acetato de etila; HPLC para cromatografia líquida de alta pressão; IPA para álcool isopropílico; IPAC ou IPAc para acetato de isopropila; LDA para lítio diisopropilamida; NBS para N-bromosuccinimida; NIS para N-iodosuccinimida; Me para metila; MeOH para metanol; Ms para metanosulfonila; MTBE para éter terc-metil butílico; Pd para paládio; Ph para fenila; tBu para terc-butila; Tampão TE para uma combinação de tampão Tris e EDTA; TEA para trietilamina; TFA para ácido trifluoacético; THF para tetraidrofurano; Tris para 2-amino-2-hidróximetil-1,3-propanediol; e Ts para para-toluenosulfonila; rt para “temperatura ambiente” ou temperatura ambiente adequadamente variando de 15°C - 40 °C. Como identificadores de compostos oferecidos a partir das descrições reportadas na literatura ou comercialmente oferecidos, os números CAS podem ser usados; números CAS são identificadores atribuídos aos compostos pela Chemical Abstracts Service of the American Chemical Society, e são bem conhecidos daqueles versados na técnica.

Os compostos da presente invenção podem ser preparados por uma variedade de procedimentos sintéticos. Procedimentos representativos são mostrados em, mas não são limitados a, Esquemas 1 - 7.



Esquema 1



Compostos de fórmulas (13) e (14), onde R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 , e R_5 são como definidos na fórmula (I), R_1 é $-\text{L}_2-\text{R}_{6a}-\text{L}_3-\text{R}_{6b}$, e R_2 é hidrogênio, alquila, alcóxi, halogênio, ciano, ou tioalcóxi, onde L_2 é uma ligação, $-\text{N}(\text{H})$, $-\text{N}(\text{alquila})$, $-\text{O}-$, ou $-\text{S}-$, e R_{6a} , L_3 , e R_{6b} são como definidos na fórmula (I), podem ser preparados como descrito no Esquema 1. Ésteres de fórmula (1) onde R é uma alquila inferior, e X é Cl, Br, I, ou triflato, adquiridos ou preparados usando metodologias conhecidas daqueles versados na técnica, podem ser reduzidos com um agente de redução tal como, mas não limitado a, DIBAL para proporcionar alcoóis alílicos de fórmula (2). Alcoóis alílicos de fórmula (2) podem ser convertidos em alcoóis ciclopropílicos de fórmula (5) e (6) seguindo a metodologia de A. Charette, J.Org. Chem. 1998. Os alcoóis ciclopropílicos de fórmulas (5) e (6) podem ser oxidados por meio de uma reação conhecida como oxidação de Swern, por um agente, tal como, mas não limitado a,

DMSO e cloreto de oxalila para proporcionar aldeídos de fórmula (7) e (8). Referências que descrevem a referida metodologia podem ser encontradas no a seguir: Tidwell, Thomas T. Organic Reactions (New York) (1990), 39 297 - 572 e as referências citadas no artigo. Aldeídos de fórmulas (7) e (8) podem ser tratados com agentes de redução tais como, mas não limitados a, ciano boroidreto de sódio ou triacetóxi boroidreto de sódio, na presença de uma amina de fórmula (9), por meio de uma reação conhecida como aminação redutiva, para proporcionar aminas de fórmula (10) e (11) respectivamente. Referências que descrevem a referida metodologia podem ser encontradas no a seguir: M. D. Bomann et al., J. Org. Chem., 60:5995 - 5960(1995); A. E. Moormann et al., Synth. Commun., 23:789 - 795(1993); e A. Pelter et al., J. Chem. Soc., PT I, 4:717 – 720 (1984); A.F. Abdel-Magid et al., J. Org. Chem. **1996**, 61, 3849 - 3862.

A reação de Suzuki pode ser usada para converter aminas de fórmula (10) e (11) respectivamente em compostos de fórmula (13) e (14), onde R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 , e R_5 são como definidos na fórmula (I), R_2 é hidrogênio, alquila, alcóxi, halogênio, ciano, ou tioalcóxi, e R_1 é $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$, onde L_2 é uma ligação e R_{6a} , e L_3 e R_{6b} são como definidos na fórmula (I). Na referida reação de Suzuki, aminas de fórmula (13) e (14), onde X é triflato, I, Br, ou Cl podem ser reagidas com ácido borônico ou ésteres borônicos de fórmula (12) onde R_{101} é hidrogênio ou alquila, um catalisador de metal tal como, mas não limitado a, diacetato de paládio ou $Pd(PPh_3)_4$, opcionalmente com um ligante Pd adicionado tal como 2-(dicioexilfosfino)bifenil ou tris(2-furil)fosfina, e uma base tal como, mas não limitada a, 0.2 M K_3PO_4 aquoso ou carbonato de sódio.

Alternativamente, reagentes pinacol borano tais como, mas não limitados àqueles representados pela fórmula (12a) podem ser usados em lugar de ácido borônico ou ésteres de fórmula (12) na reação de Suzuki. Referências que descrevem a preparação e o uso dos referidos reagentes úteis na metodologia de reação de Suzuki podem ser encontradas no a seguir: N. Miyaura et al., Chem. Rev. 95:2457 (1995) e referências citadas no artigo.

Há diversas arila, heteroarila, e ácido borônico heterocíclico e ésteres de ácido borônico que são comercialmente oferecidos ou que podem ser preparados como descrito na literatura científica de química orgânica sintética. Exemplos de reagentes de ácido borônico e éster de ácido borônico para a síntese de compostos de fórmula (I) são proporcionados, mas não limitado a, reagentes mostrados na Tabela 1, abaixo, e na descrição a seguir.

Tabela 1

Exemplos de Reagentes de Ácido borônico e Éster de Ácido borônico

Ácido borônico ou Ácido borônico Éster	Commercial Source, Chemical Abstracts Number (CAS #), ou Literatura Reference
---	--

2-pirimidinone-5- ácido borônico	CAS #373384-19-1
2-metóxi-pirimidina-5-ácido borônico	Frontier Scientific, Inc., Logan, UT, USA
Ácido 1H-pirimidina-2,4-diona-5-borônico	Specs, Fleminglaan, the Netherlands CAS #70523-22-7; Schinazi, Raymond F.; Prusoff, William H., Synthesis of 5-(dihydroxyboryl)-2'-deoxyuridine and related boron-containing pyrimidines, Journal of Organic Chemistry (1985), 50(6), 841-7.
Ácido piridina-3- borônico	CAS #1692-25-7, Frontier Scientific, Inc., Logan, UT, USA
Ácido 2,4-dimetóxi-pirimidina-5-borônico	CAS #89641-18-9, Frontier Scientific, Inc., Logan, UT, USA
Ácido 2-metóxi-5-piridina borônico	Digital Specialty Chemicals, Dublin, NH; CAS #163105-89-3; New shelf-stable halo- and alkoxy-substituted pyridylboronic acids and their Suzuki cross-coupling reactions to yield heteroarylpyridines, Parry, Paul R.; Bryce, Martin R.; Tarbit, Brian, Department of Chemistry, Synthesis (2003), (7), 1035-1038; Functionalized Pyridylboronic Acids and Their Suzuki Cross-Coupling Reactions To Yield Novel Heteroarylpyridines, Parry, Paul R.; Wang, Changsheng; Batsanov, Andrei S.; Bryce, Martin R.; Tarbit, Brian, Journal of Organic Chemistry (2002), 67(21), 7541-7543.
Ácido pirimidina-5- borônico	CAS #109299-78-7, S. Gronowitz, et al., "On the synthesis of various thienyl- and selenienylpyrimidines", Chem. Scr. 26(2):305-309 (1986).
Éster pinacol de ácido pirimidina-5-borônico,	Umamoto, et al., Angew. Chem. Int. Ed. 40(14):2620-2622 (2001).
Hidrato de ácido 2-metilpiridina-5-borônico	SYNCHEM OHG Heinrich-Plett-Strasse 40; Kassel, D-34132; Germany; CAS #659742-21-9
2H-Piran, 3,6-diidro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)	CAS # 287944-16-5; Murata, Miki; Oyama, Takashi; Watanabe, Shinji; Masuda, Yuzuru,

	Synthesis of alkenylboronates via palladium-catalyzed borylation of alkenyl triflates (or iodides) with pinacolborane. <i>Synthesis</i> (2000), (6), 778-780.
Éster 3,6-diidro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-,1,1-dimetiletila de ácido 1(2H)-Piridinacarboxílico	CAS # 286961-14-6; A versatile synthesis of 4-aryltetrahydropyridines via palladium mediated Suzuki cross-coupling with cyclic vinyl boronates, Eastwood, Paul R., Discsobrey Chemistry, Aventis Pharma, Essex, UK., <i>Tetrahedron Letters</i> (2000), 41(19), 3705-3708.
Ácido (5-ciano-3-piridinil)- borônico	CAS # 497147-93-0; Chemstep Institut du PIN - University Bordeaux 1 351 cours de la liberation Talence Cedex, 33450 France

Ácido borônico ou ésteres de ácido borônico de fórmula (12), e (12a) podem ser preparados a partir haletos ou triflatos correspondentes ou por meio de (1) troca de metal com um agente de organo lítio seguido da adição de borato de alquila ou pinacolborato ou (2) acoplamento cruzado com um reagente tal como, mas não limitado a, bis(pinacolato)diboron (CAS #73183-34-3). Referências que descrevem a primeira metodologia podem ser encontradas no a seguir: B. T. O'Neill, et al., *Organic Letters*, 2:4201 (2000); M. D. Sindkhedkar, et al., *Tetrahedron*, 57:2991 (2001); W. C. Black, et al., *J. Med. Chem.*, 42:1274 (1999); R. L. Letsinger et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 81:498-501 (1959); e F. I. Carroll et al., *J. Med. Chem.*, 44: 2229 - 2237 (2001). Referências que descrevem a segunda metodologia podem ser encontradas no a seguir: T. Ishiyama et al., *Tetrahedron*, 57:9813-9816 (2001); T. Ishiyama et al., *J. Org. Chem.*, 60:7508 - 7510(1995); e Takagi et al., *Tetrahedron Letters*, 43:5649 - 5651 (2002).

Outro método para a preparação de ácido borônico e ésteres de ácido borônico é a reação descrita em O. Baudoin, et al., *J. Org. Chem.*, 65:9268 – 9271 (2000), na qual haletos de arila e heteroarila ou triflatos são reagidos com um dialquilóxiBORANO tal como pinacolborano, na presença de trietilamina e acetato de paládio (II) em dioxano.

Alternativamente, a utilização de outros métodos de acoplamento tais como Acoplamento de Stille, os compostos de fórmulas (13) e (14) onde R₃, R_{3a}, R_{3b}, R₄, e R₅ são como definidos na fórmula (I), R₂ é hidrogênio, alquila, alcóxi, halogênio, ciano ou tioalcóxi, e

R_1 é $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$, onde L_2 é uma ligação e R_{6a} , L_3 , e R_{6b} são como definidos na fórmula (I), podem ser preparados a partir de aminas de fórmulas (10) e (11) respectivamente, por tratamento com organoestanos de fórmula $(R_{102})_3SnR_1$ onde R_{102} é alquila ou arila, na presença de uma fonte de paládio tal como tris(dibenzilidinaacetona)dipaládio (CAS # 52409-22-0) ou diacetato de paládio, e um ligante tal como tri(2-furil)fosfina (CAS # 5518-52-5) ou trifenilarsina. A reação é em geral realizada em um solvente tal como DMF a uma temperatura a partir de cerca de 25 °C a cerca de 150 °C. Os referidos métodos são descritos, por exemplo, em J. K. Stille *Angew. Chem. Int. Ed.* 25:508 (1986) e T. N. Mitchell, *Synthesis*, 803 (1992).

Embora diversos estanos sejam comercialmente oferecidos ou descritos na literatura que suportam a reação de acoplamento de Stille outros compostos de fórmulas (10) e (11) podem ser transformados em compostos de fórmulas (13) e (14), respectivamente, é também possível se preparar novos estanos a partir de arilhaletos, ariltriflatos, heteroarilhaletos, e heteroariltriflatos por reação com hexa-alquil diestanos de fórmula $((R_{102})_3Sn)_2$ onde R_{102} é alquila ou arila, na presença de uma fonte de paládio tal como $Pd(Ph_3P)_4$. Exemplo de hexa-alquil diestanos incluem, mas não limitado a, hexametildistano (CAS # 661-69-8). Os referidos métodos são descritos, por exemplo em Krische, et. al., *Helvetica Chimica Acta* 81(11):1909 - 1920 (1998), e em Benaglia, et al., *Tetrahedron Letters* 38:4737 - 4740 (1997). Os referidos reagentes podem ser reagidos com (10) e (11) para proporcionar compostos de fórmulas (13) e (14) respectivamente como descritos sob as condições de Stille, ou por exemplo, sob as condições reportadas por A. F. Littke et al., *J. of Amer. Chem. Soc.* 124:6343 - 6348 (2002).

Os compostos de fórmulas (13) e (14) onde R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 , e R_5 são como definidos na fórmula (I), R_2 é hidrogênio, alquila, alcóxi, halogênio, ciano ou tioalcóxi, e R_1 é $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$, onde L_3 e R_{6b} são como definidos na fórmula (I), L_2 é uma ligação, e R_{6a} é uma heteroarila contendo nitrogênio ou anel heterocíclico ligado à fração parente através do nitrogênio, podem ser preparados ao aquecer compostos de fórmulas (10) e (11) respectivamente, com heteroarila ou anéis heterocíclicos de fórmula $H-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ onde H é um hidrogênio no átomo de nitrogênio, na presença da base tal como, mas não limitado a, t-butóxido de sódio ou carbonato de césio, um catalisador de metal tal como, mas não limitado a metal de cobre ou CuI, diacetato de paládio, e opcionalmente com um ligante tal como, mas não limitado a, BINAP ou tri-terc-butilfosfina. A reação pode ser conduzida em um solvente tal como, mas não limitado a, dioxano, tolueno ou piridina. Referências que descrevem os referidos métodos podem ser encontradas no a seguir: J. Hartwig et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* 37:2046 - 2067 (1998); J. P. Wolfe et al., *Acc. Chem. Res.*, 13:805 - 818 (1998); M. Sugahara et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 45:719 - 721 (1997); J. P. Wolfe et al., *J. Org. Chem.*, 65:1158 - 1174(2000); F. Y. Kwong et al., *Org. Lett.*, 4:581 - 584(2002); A.

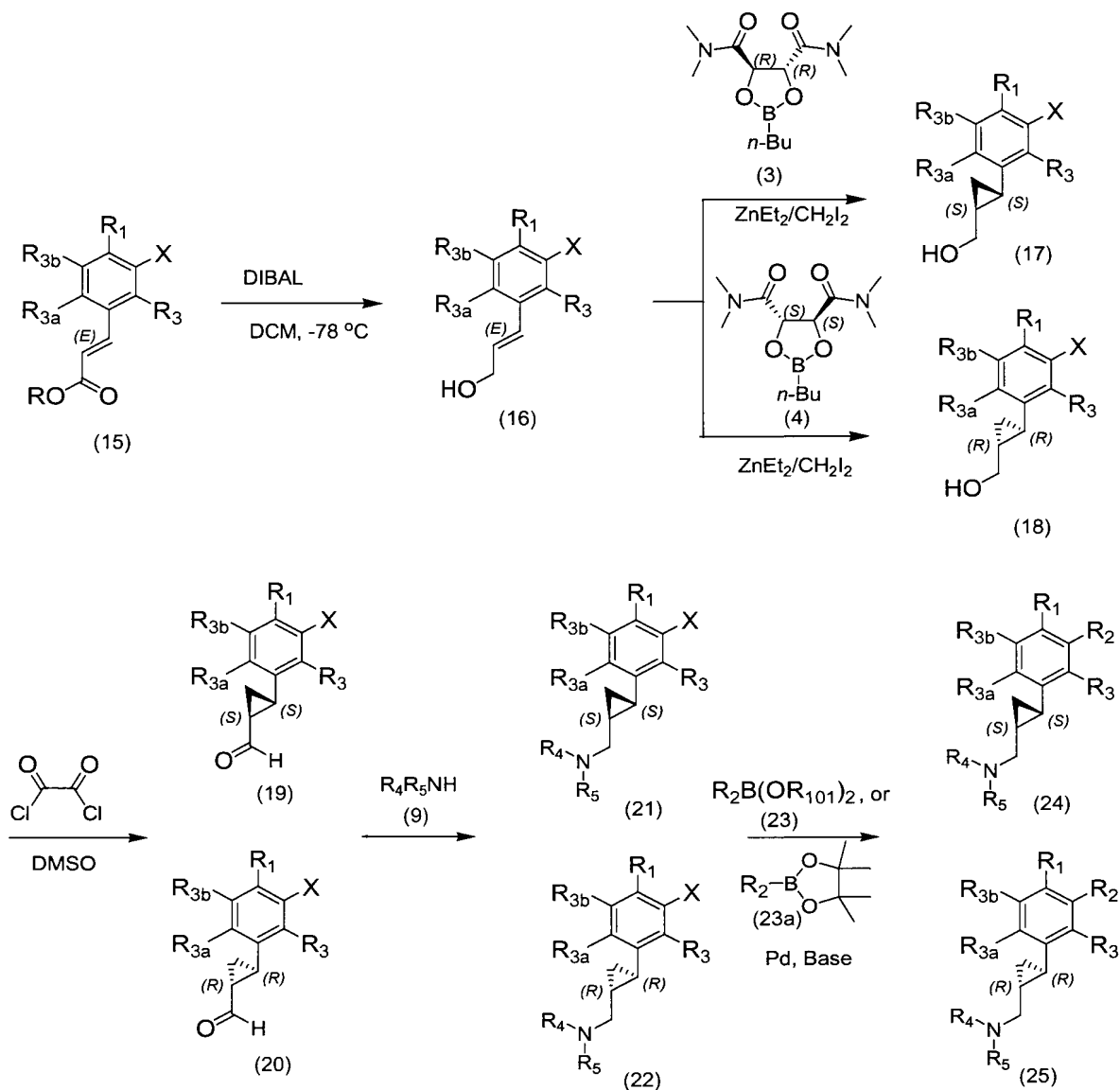
Klapars et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 123:7727 – 7729 (2001); B. H. Yang et al., *J. Organomet. Chem.*, 576:125 - 146 (1999); e A. Kiyomori et al., *Tet. Lett.*, 40:2657 - 2640 (1999).

Compostos de fórmulas (13) e (14) onde R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 e R_5 são como definidos na fórmula (I), R_2 é hidrogênio, alquila, alcóxi, halogênio, ciano, ou tioalcóxi, e R_1 é $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$, onde L_2 é $-NH-$ ou $-N(\text{alquil})-$, e R_{6a} , R_{6b} , e L_3 são como definidos para um composto de fórmula (I) podem ser preparados ao aquecer os compostos de fórmula (10) e (11) respectivamente, com um composto de fórmula $H_2N-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ ou $HN(\text{alquil})-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ com uma base tal como, mas não limitado a, t-butóxido de sódio ou carbonato de cézio na presença de um catalisador de metal tal como, mas não limitado a, metal de cobre ou CuI , diacetato de paládio, e também opcionalmente com um ligante tal como, mas não limitado a, BINAP, ou tri-terc-butilfosfina. A reação pode ser realizada em um solvente tal como dioxano, tolueno, ou piridina. Referências que descrevem as referidas metodologias podem ser encontradas no a seguir: J. Hartwig, et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 37:2046 - 2067 (1998); J. P. Wolfe et al., *Acc. Chem. Res.*, 13:805 – 818 (1998); J. P. Wolfe et al., *J. Org. Chem.*, 65:1158 – 1174 (2000); F. Y. Kwong et al., *Org. Lett.*, 4:581 – 584 (2002); e B. H. Yang et al., *J. Organomet. Chem.*, 576:125 - 146 (1999).

Os compostos de fórmulas (13) e (14) onde R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 e R_5 são como definidos na fórmula (I), R_2 é hidrogênio, alquila, alcóxi, halogênio, ciano, ou tioalcóxi, e R_1 é $L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$, onde L_2 é oxigênio e R_{6a} , e L_3 e R_{6b} são como definidos na fórmula (I) podem ser preparados ao aquecer os compostos de fórmula (10) e (11) respectivamente com um composto de fórmula $HOR_{6a}-L_3-R_{6b}$ usando a base tal como, mas não limitado a, hidreto de sódio em um solvente tal como tolueno ou N,N-dimetilformamida, na presença de um metal contendo um catalisador tal como CuI ou diacetato de paládio. Referências que descrevem as referidas metodologias podem ser encontradas no a seguir: J. Hartwig et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 37:2046 - 2067 (1998); K. E. Torraca et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 123:10770 – 10771 (2001); S. Kuwabe et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 123:12202 – 12206 (2001); K. E. Toracca et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 122:12907 – 12908 (2000); R. Olivera et al., *Tet. Lett.*, 41:4353 – 4356 (2000); J.-F. Marcoux et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 119:10539 - 10540 (1997); A. Aranyos et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 121:4369 – 4378 (1999); T. Satoh et al., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 71:2239 – 2246 (1998); J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.*, 38:2239 – 2246 (1997); M. Palucki et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 119:3395 – 3396 (1997); N. Haga et al., *J. Org. Chem.*, 61:735 - 745 (1996); R. Bates et al., *J. Org. Chem.*, 47:4374 - 4376 (1982); T. Yamamoto et al., *Pode. J. Chem.*, 61:86 - 91 (1983); A. Aranyos et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 121:4369 – 4378 (1999); e E. Baston et al., *Synth. Commun.*, 28:2725 – 2730 (1998).

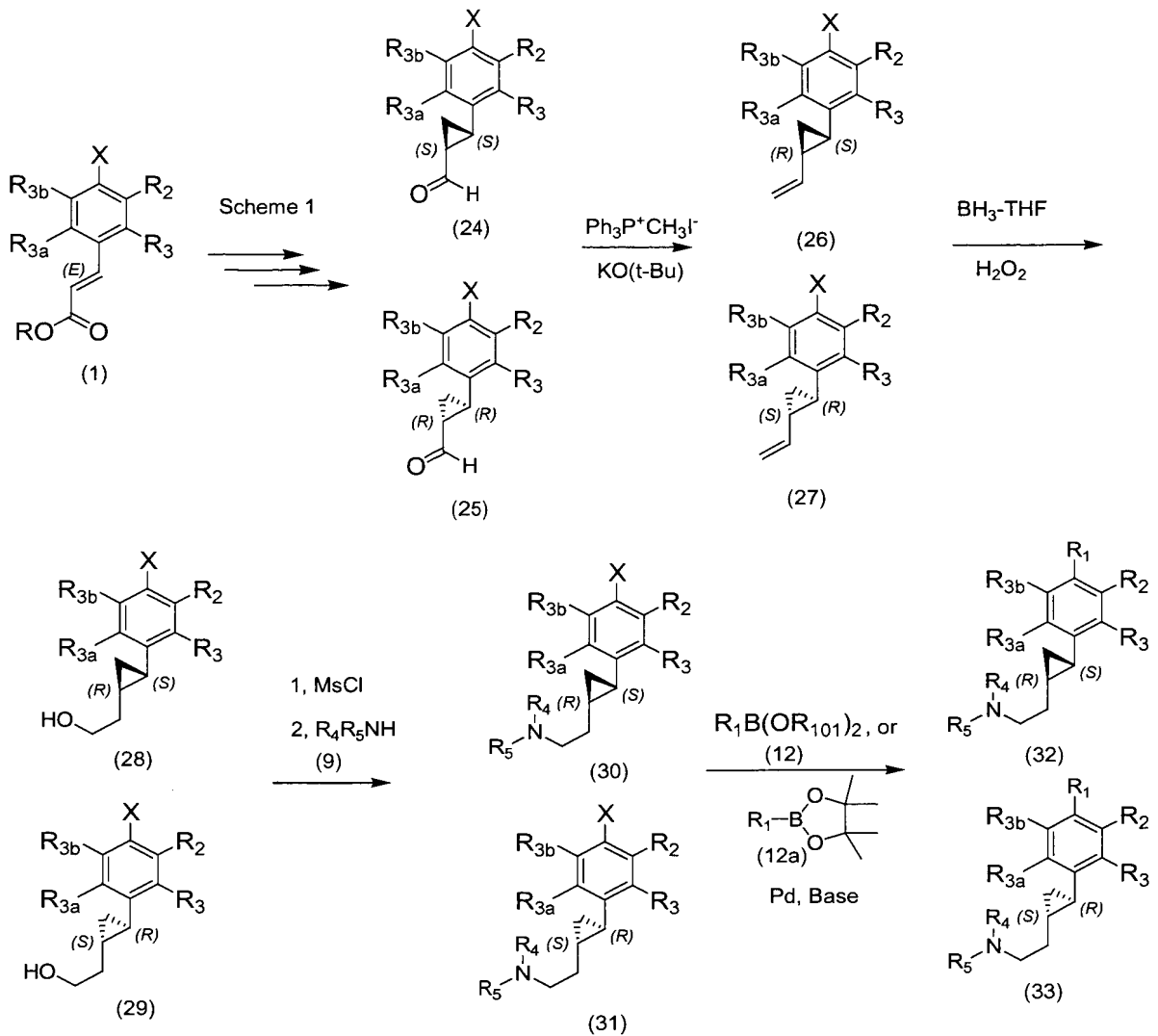
Os compostos de fórmulas (13) e (14) onde R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 e R_5 são como definidos na fórmula (I), R_2 é hidrogênio, alquila, alcóxi, halogênio, ciano, ou tioalcóxi, e R_1 é L_2 - R_{6a} - L_3 - R_{6b} , onde L_2 é enxofre e R_{6a} , e L_3 e R_{6b} são como definidos para um composto de fórmula (I) podem ser preparados ao aquecer os compostos de fórmula (10) e (11) respectivamente com um composto de fórmula HSR_{6a} - L_3 - R_{6b} na presença de uma base, e com ou sem um catalisador de metal tal como CuI ou diacetato de paládio, em um solvente tal como dimetilformamida ou tolueno. Referências que descrevem as referidas metodologias podem ser encontradas no a seguir: G. Y. Li et al., J. Org. Chem., 66:8677 – 8681 (2001); Y. Wang et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 11:891 – 894 (2001); G. Liu et al., J. Med. Chem., 44:1202 – 1210 (2001); G. Y. Li et al., Angew. Chem. Int. Ed., 40:1513 – 1516 (2001); U. Schopfer et al., Tetrahedron, 57:3069 – 3074 (2001); e C. Palomo et al., Tet. Lett., 41:1283 – 1286 (2000); A. Pelter et al., Tet. Lett., 42:8391 – 8394 (2001); W. Lee et al., J. Org. Chem., 66:474 – 480 (2001); e A. Toshimitsu et al., Het. Chem., 12:392 – 397 (2001).

Esquema 2



De modo similar, os compostos de fórmulas (24) e (25) onde R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 e R_5 são como definidos na fórmula (I), R_1 é hidrogênio, alquila, alcóxi, halogênio, ciano, ou tioalcóxi, e R_2 é $-\text{L}_2-\text{R}_{6a}-\text{L}_3-\text{R}_{6b}$, onde L_2 é uma ligação, $-\text{N}(\text{H})$, $-\text{N}(\text{alquila})$, $-\text{O}-$, ou $-\text{S}-$, e R_{6a} , L_3 , e R_{6b} são como definidos na fórmula (I), podem ser preparados como descrito no Esquema 2, a partir dos compostos de fórmula (15) onde R é uma alquila inferior, X é Cl, Br, I, ou triflato, usando as condições de reação que são delineadas no Esquema 1, exceto pela substituição do ácido borônico ou ésteres de fórmula (23) for (12) e reagentes pinacol borano de fórmula (23a) por (12a) para umas reações de Suzuki, e exceto pela substituição organostanos de fórmula $(\text{R}_{102})_3\text{SnR}_2$ por $(\text{R}_{102})_3\text{SnR}_1$ para o acoplamento de Stille. Referências que descrevem a metodologia da reação de Suzuki podem ser encontradas no a seguir: N. Miyaura et al., Chem. Rev. 95:2457 (1995) e referências citadas no artigo.

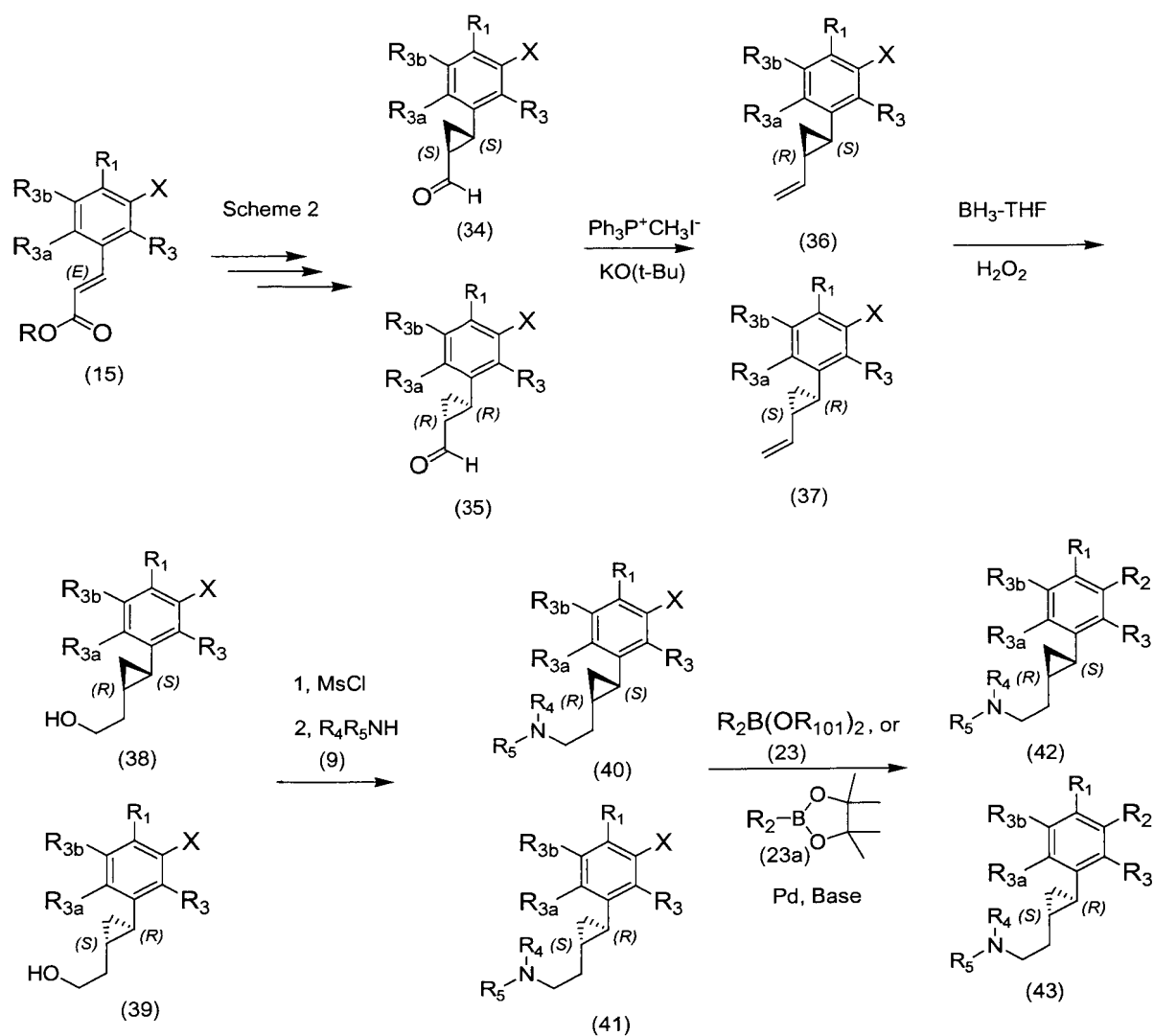
Esquema 3



Os compostos de fórmulas (32) e (33), onde R₃, R_{3a}, R_{3b}, R₄, e R₅ são como definidos na fórmula (I); R₁ é -L₂-R_{6a}-L₃-R_{6b}, e R₂ é hidrogênio, alquila, alcóxi, halogênio, ciano, ou tioalcóxi, onde L₂ é uma ligação, -N(H), -N(alquila), -O-, ou -S-, e R_{6a}, L₃, e R_{6b} são como definidos na fórmula (I), podem ser preparados como descrito no Esquema 3. Aldeídos de fórmulas de (24) e (25), preparados de acordo com as condições de reação no Esquema 1 a partir de ésteres de fórmula (1) onde R é uma alquila inferior, podem ser tratados com iodeto de metiltrifenilfosfônio na presença de uma base tal como, mas não limitado a, t-butóxido de potássio, para proporcionar alquenos de fórmulas (26) e (27) respectivamente. Referências ao referido método podem ser encontradas em: Johnson *Ilide Chemistry*, Academic Press: New York, 1966, e Hopps, H. B.; Biel, J. H. *Aldrichimica Acta* (1969), 2(2), 3-6. Os alquenos de fórmulas (26) e (27) podem ser convertidos em alcoóis de fórmulas (28) e (29) por meio de uma seqüência de reação conhecida como hidroboração-

oxidação. Alcoóis de fórmulas (28) e (29) podem ser tratados com um agente tal como, mas não limitado a, triflato anidrido, cloreto de tosila, ou cloreto de mesila na presença de uma base tal como, mas não limitado a, carbonato de potássio, para proporcionar os correspondentes triflato, tosilato, ou mesilato respectivamente. Os triflato, tosilato, ou mesilato correspondentes podem ser tratados com uma amina de fórmula (9), opcionalmente na presença de uma base tal como, mas não limitado a, carbonato de potássio ou carbonato de sódio, para proporcionar aminas de fórmulas de (30) e (31) respectivamente. Os compostos de fórmulas de (30) e (31) podem ser convertidos em aminas de fórmulas (32) e (33) respectivamente usando as condições de reação descritas no Esquema 1.

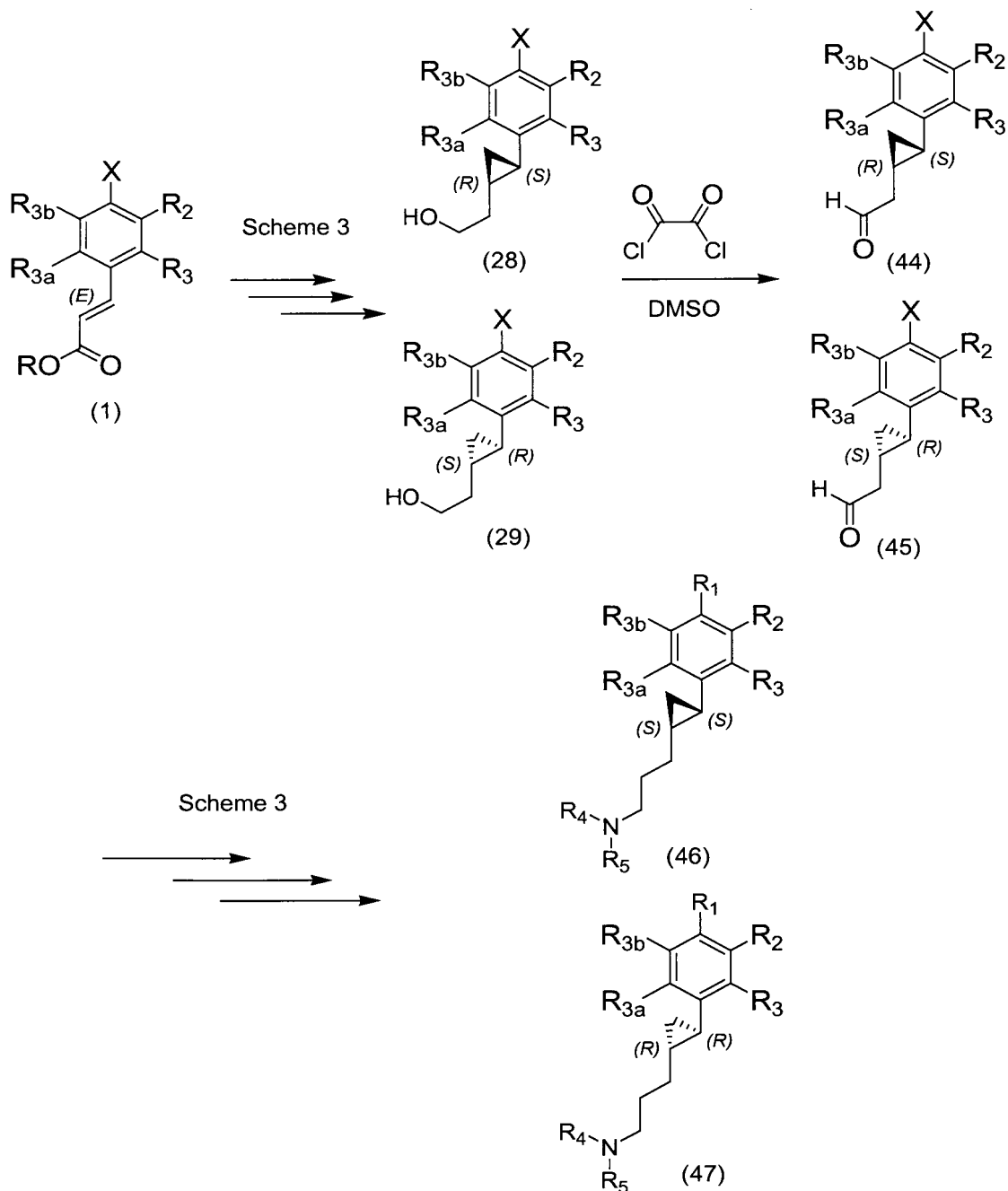
Esquema 4



De modo similar, os compostos de fórmulas (42) e (43), onde R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 , e R_5 são como definidos na fórmula (I); R_2 é $-\text{L}_2-\text{R}_{6a}-\text{L}_3-\text{R}_{6b}$, e R_1 é hidrogênio, alquila, alcóxi, halogênio, ciano, ou tioalcóxi, onde L_2 é uma ligação, $-\text{N}(\text{H})$, $-\text{N}(\text{alquila})$, $-\text{O}-$, ou $-\text{S}-$, e R_{6a} , L_3 , e R_{6b} são como definidos na fórmula (I), podem ser preparados como descrito no Esquema

4. Ésteres de fórmula (15) onde R é uma alquila inferior, X é Br, Cl, ou I, podem ser convertidos em amins de fórmulas (42) e (43), usando as condições de reação como descrito no Esquema 3, exceto pela substituição do ácido borônico ou dos ésteres de fórmula (12) por (23) e reagentes pinacol borano de fórmula (12a) por (23a) para as reações
- 5 de Suzuki, e exceto pela substituição de organostanos de fórmula $(R_{102})_3SnR_2$ por $(R_{102})_3SnR_1$ para o acoplamento de Stille.

Esquema 5

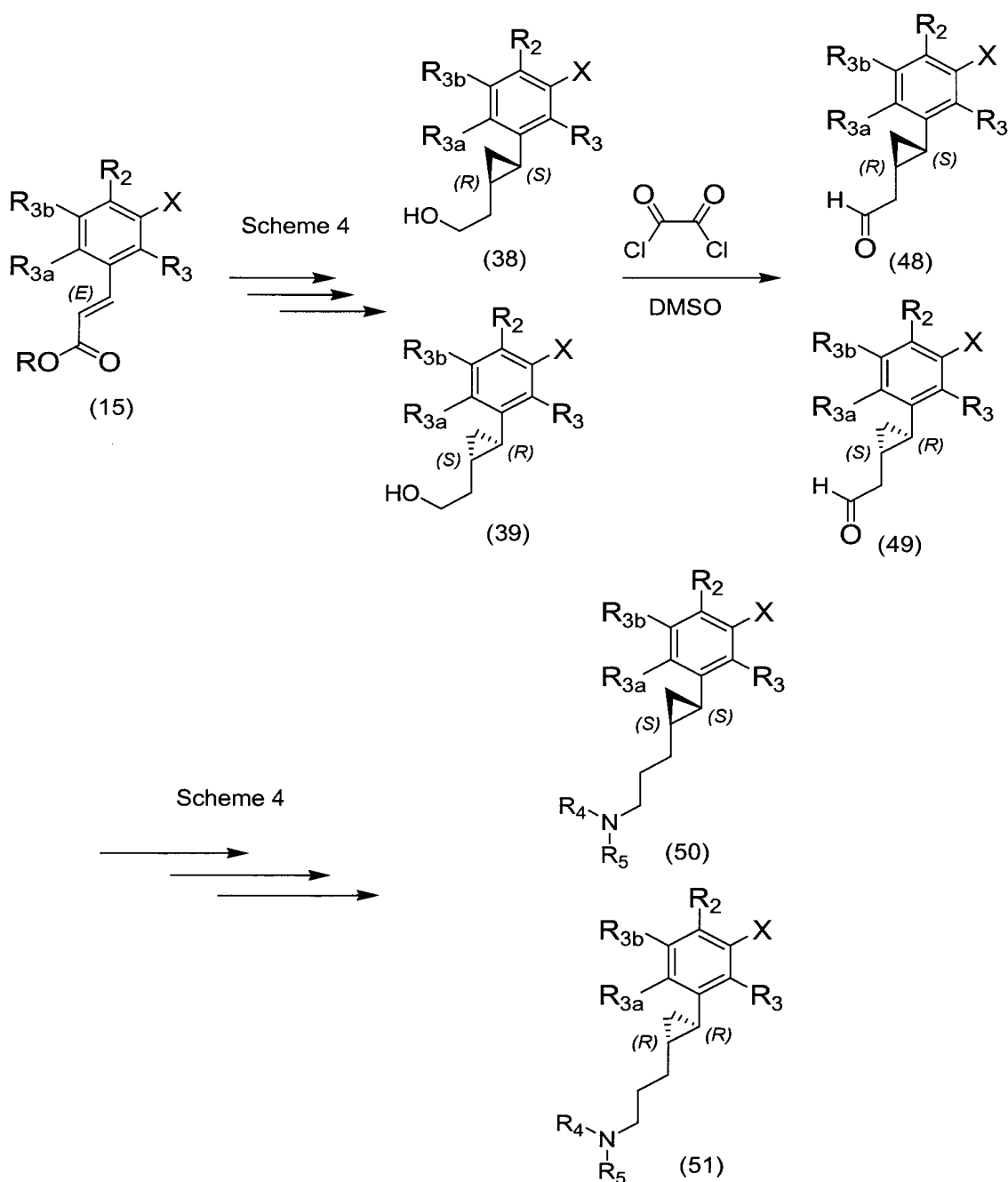


Os compostos de fórmulas (46) e (47), onde R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 , e R_5 são como definidos na fórmula (I); R_2 é hidrogênio, alquila, alcóxi, halogênio, ciano, ou tioalcóxi; e R_1 é $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$, onde L_2 é uma ligação, $-N(H)$, $-N(\text{alquila})$, $-O-$, ou $-S-$, e R_{6a} , L_3 , e R_{6b} são

como definidos na fórmula (I), podem ser preparados como descrito no Esquema 5. Ésteres de fórmula (1) onde R é uma alquila inferior, X é Br, Cl, ou I, podem ser convertidos em alcoóis de fórmulas (28) e (29) de acordo com o Esquema 3. Alcoóis de fórmulas (28) e (29) podem ser oxidados por meio de uma reação conhecida como Oxidação de Swern, por um agente, tal como, mas não limitado a, DMSO e cloreto de oxalila na presença de uma base tal como trietilamina para proporcionar aldeídos de fórmulas (44) e (45). Aldeídos de fórmulas (44) e (45) podem ser convertidos em aminas de fórmulas (46) e (47) respectivamente, usando as condições de reação descritas no Esquema 3 transformando os compostos de fórmulas (24) e (25) em compostos de fórmulas (32) e (33).

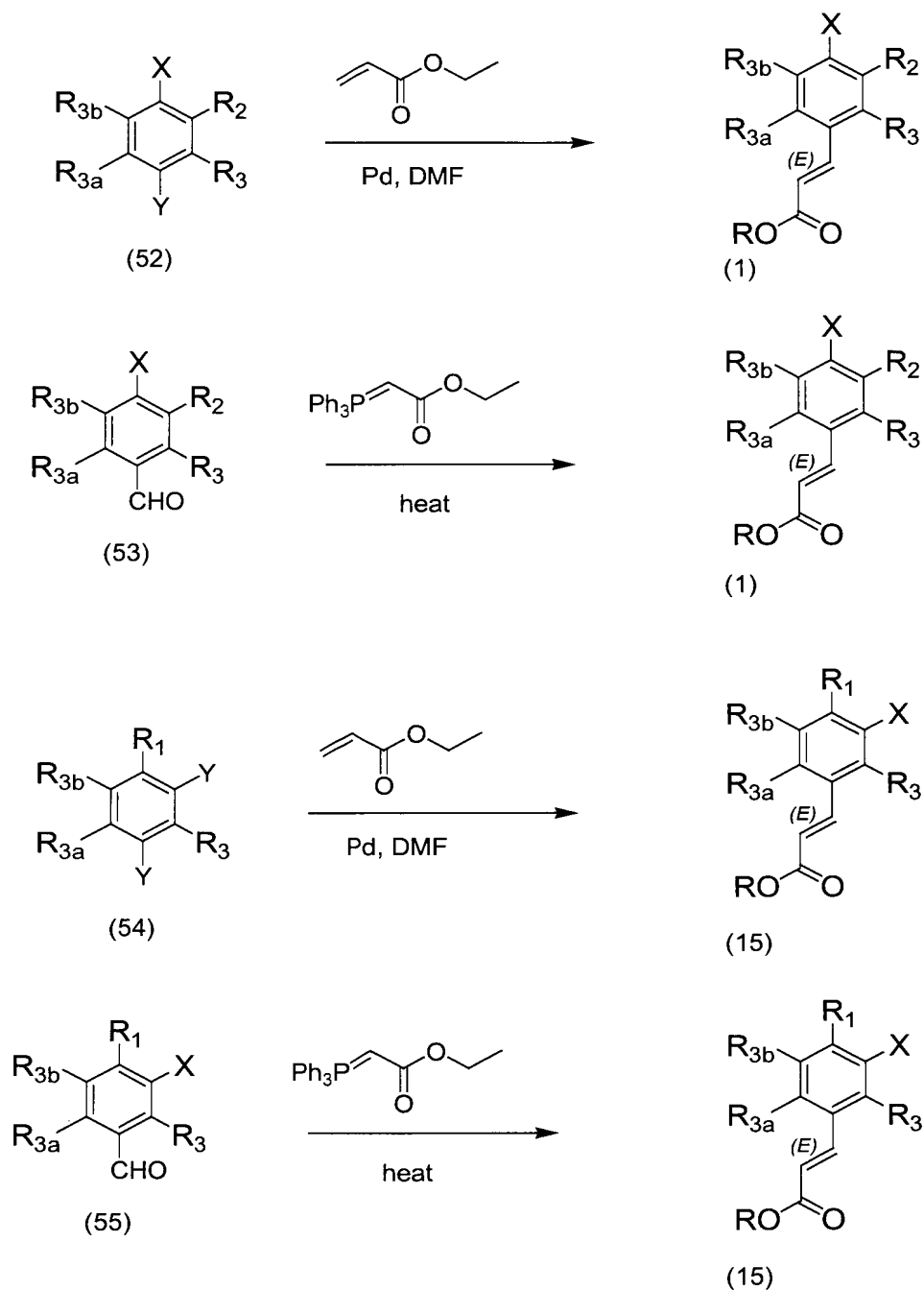
10

Esquema 6



De modo similar, os compostos de fórmulas (50) e (51), onde R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 , e R_5 são como definidos na fórmula (I); R_1 é hidrogênio, alquila, alcóxi, halogênio, ciano, ou tioalcóxi; e R_2 é $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$, onde L_2 é uma ligação, $-N(H)$, $-N(\text{alquila})$, $-O-$, ou $-S-$, e R_{6a} , L_3 , e R_{6b} são como definidos na fórmula (I), podem ser preparados como descrito no Esquema 6. Ésteres de fórmula (15) onde R é uma alquila inferior, X é Br, Cl, ou I, podem ser convertidos em alcoóis de fórmulas (38) e (39) como descrito no Esquema 4. Alcoóis de fórmulas (38) e (39) podem ser oxidados por meio de uma reação conhecida como Oxidação de Swern, por um agente, tal como, mas não limitado a, DMSO e cloreto de oxalila para proporcionar aldeídos de fórmulas (48) e (49) respectivamente. Aldeídos de fórmulas (48) e (49) podem ser convertidos em aminas de fórmulas (50) e (51), respectivamente, usando as condições de reação descritas no Esquema 4 transformando os compostos de fórmulas (38) e (39) em compostos de fórmulas (42) e (43).

Esquema 7



Ésteres de fórmula (1) onde X é I, Br ou Cl ou hidróxi; R é uma alquila inferior; R₃, R_{3a}, e R_{3b} são como definidos na fórmula (I); e R₂ é hidrogênio, alquila, alcóxi, halogênio, ciano, ou tioalcóxi; podem ser adquirido ou preparados como descrito no Esquema 7. Haletos de fórmula (52), onde Y é I, Br, ou triflato (preparados pelo tratamento de fenóis com triflato anidrido), podem ser tratados com acrilato de etila na presença de uma fonte de paládio tal como diclorobis(trifenilfosfina)paládio(II) (CAS# 13965-03-2) ou tris(dibenzilidinaacetona)dipaládio (CAS # 52409-22-0) ou diacetato de paládio, e um ligante

tal como tri(2-furil)fosfina (CAS # 5518-52-5) ou trifenil fosfina, em um solvente tal como DMF a 25°C - 150 °C para proporcionar os ésteres de fórmula (1).

Alternativamente, os ésteres de fórmula (1) podem ser preparados através de benzaldeídos substituídos de fórmula (53) por meio da Reação de Wittig, a qual é bem conhecida daqueles versados na técnica de síntese orgânica. Referências que descrevem os referidos métodos podem ser encontradas no a seguir: S. Li et al., *Chemische Berichte*, 123:1441 - 1442(1990); T. Kauffmann et al., *Tetrahedron Lett.*, 22:5031 - 5034(1981).

De modo similar, os ésteres de fórmula (15) onde X é I, Br ou Cl ou hidróxi; R é uma alquila inferior; R₃, R_{3a}, e R_{3b} são como definidos na fórmula (I); e R₁ é hidrogênio, alquila, alcóxi, halogênio, ciano, ou tioalcóxi; podem ser adquirido ou preparados como descrito no Esquema 7.

Os compostos e os intermediários da presente invenção podem ser isolados e purificados por métodos bem conhecidos daqueles versados na técnica de síntese orgânica.

Exemplos de métodos convencionais para o isolamento e a purificação dos compostos podem incluir, mas não são limitados a, cromatografia em suportes sólidos tais como sílica gel, alumina, ou sílica derivada com grupos alquilsilano, por recristalização em temperatura reduzida ou elevada com um pré-tratamento opcional carbono ativado, cromatografia de camada delgada, destilação em diversas pressões, sublimação a vácuo, e trituração, como descritos, por exemplo, em "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5th edition (1989), por Furniss, Hannaford, Smith, and Tatchell, pub. Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, England.

Os compostos da presente invenção são dotados de pelo menos um nitrogênio básico com o qual um sal desejado do composto pode ser formado por tratamento do composto com um ácido. Exemplos de ácidos adequados para a reação incluem, mas não são limitados a ácido tartárico, ácido láctico, ácido succínico, assim como ácidos mandélico, atroláctico, metanosulfônico, etanosulfônico, toluenosulfônico, naftalenosulfônico, benzenosulfônico, carbônico, fumarico, maleico, glucônico, acético, propiônico, salicílico, hidrocloreto, hidrobrometo, fosfórico, sulfúrico, cítrico, ou hidroxibutírico, canforsulfônico, malico, fenilacético, aspártico, glutâmico, e semelhante.

Composições da presente invenção

A presente invenção proporciona também composições farmacêuticas que compreendem uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável. As composições compreendem os compostos da presente invenção formulados juntos com um ou mais veículos não tóxicos farmacêuticamente aceitáveis. As composições farmacêuticas podem ser formuladas for oral administração na forma sólida ou líquida, para injeção parenteral ou para administração retal.

O termo “veículo farmacêuticamente aceitável”, como usado aqui, significa um material ou formulação de encapsulação não tóxica, inerte sólida, semi-sólida ou carga, diluente líquido, auxiliar de qualquer tipo. Alguns exemplos de materiais que podem servir como veículos farmacêuticamente aceitáveis são açúcares tais como lactose, glicose e sucrose; amidos tais como amido de milho e amido de batata; celulose e seus derivados tais como carbóximetil celulose de sódio, celulose de etila e acetato de celulose; tragacanto em pó; malte; gelatina; talco; manteiga de cacau e ceras de supositório; óleos tais como óleo de amendoim, óleo de algodão, óleo de açafrão, óleo de gergelim, óleo de oliva, óleo de milho e óleo de soja; glicóis; tais como um propileno glicol; ésteres tais como oleato de etila e laurato de etila; agar; agentes de tamponamento tais como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; ácido algínico; água livre de pirógeno; salina isotônica; Solução de Ringer; álcool etílico, e soluções TE de tampão de fosfato, assim como outros lubrificantes compatíveis não tóxicos tais como lauril sulfato de sódio e estearato de magnésio, assim como agentes colorantes, agentes de liberação, agentes de revestimento, adoçantes, aromatizantes e agentes de perfume, preservativos e antioxidantes podem também estar presentes na composição, de acordo com o julgamento daquele versado na técnica de formulações.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas a seres humanos e outros mamíferos por via oral, retal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (seja como pós, unguentos ou gotas), bucal ou como um spray oral ou nasal. O termo “parenteral”, como usado aqui se refere a modos de administração que incluem intravenoso, intramuscular, intraperitoneal, intrasternal, subcutâneo, infusão e injeção intraarticular.

As composições farmacêuticas para injeção parenteral compreendem soluções, dispersões, suspensões ou emulsões aquosas ou não aquosas estéreis farmacêuticamente aceitáveis e pós estéreis para reconstituição em soluções ou dispersões estéreis injetáveis. Exemplos de veículos, diluentes, solventes ou veículos aquosos e não aquosos adequados incluem água, etanol, polióis (propileno glicol, polietileno glicol, glicerol, e semelhante, e misturas adequadas dos mesmos), óleos vegetais (tal como óleo de oliva) e ésteres orgânicos injetáveis tais como oleato de etila, ou misturas adequadas dos mesmos. A fluidez adequada da composição pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de um revestimento tal como lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula necessário no caso de dispersões, e pelo uso de tensoativos.

As referidas composições podem também conter adjuvantes tais como agentes conservantes, agentes umectantes, agentes emulsificantes, e agentes dispersantes. A prevenção da ação de microorganismos pode ser garantida por diversos agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, e semelhante. Pode também ser desejável se incluir agentes isotônicos, por exemplo,

açúcares, cloreto de sódio e semelhante. A absorção prolongada de formas farmacêuticas injetáveis pode ser produzida pelo uso de agentes de retardamento de absorção, por exemplo, monoestearato de alumínio e gelatina.

Em alguns casos, de modo a prolongar o efeito da droga, é com freqüência
5 desejável se reduzir a absorção da droga a partir da injeção subcutânea ou intramuscular. O referido pode ser realizado pelo uso de uma suspensão líquida de material cristalino ou amorfo com pobre solubilidade a água. O coeficiente de absorção da droga então depende de seu coeficiente de dissolução o qual, por sua vez, pode depender do tamanho do cristal e da forma cristalina. Alternativamente, a absorção retardada das drogas administradas por
10 via parenteral é realizada ao se dissolver ou suspender a droga em um veículo oleoso.

Suspensões, em adição aos compostos ativos, podem conter agentes de suspensão, por exemplo, alcoóis de isostearila etoxilados, polióxietileno sorbitol e ésteres sorbitano, celulose microcristalina, metaidróxido de alumínio, bentonita, agar-agar, tragacanto, e misturas dos mesmos.

Se desejado, e para uma distribuição mais eficaz, os compostos da presente
15 invenção podem ser incorporados em sistemas de lenta liberação ou de envio direcionado tais como matrizes poliméricas, lipossomos, e microesferas. Os mesmos podem ser esterilizados, por exemplo, por filtragem através de um filtro de retenção de bactérias ou pela incorporação de agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis, as
20 quais podem ser dissolvidas em água estéril ou algum outro meio injetável estéril imediatamente antes do uso.

Formas de depot injetáveis são produzidas ao formar matrizes microencapsuladas da droga em polímeros biodegradáveis tais como polilactida-poliglicolida. Dependendo da
25 proporção de droga para polímero e da natureza do polímero particular empregado, o coeficiente de liberação de droga pode ser controlado. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli(ortoésteres) e poli(anidridos). Depot injetáveis formulações also são preparados by entrapping a droga in lipossomos ou microemulsões which são compatible com body tissues.

Formulações de depot injetáveis podem ser esterilizadas, por exemplo, por
30 filtragem através de um filtro de retenção de bactérias ou pela incorporação de agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis as quais podem ser dissolvidas ou dispersed em água estéril ou outros meios injetáveis estéreis logo antes do uso.

Preparações injetáveis, por exemplo, suspensões oleaginosas ou aquosas estéreis injetáveis podem ser formuladas de acordo com a técnica conhecida usando dispersão
35 adequada ou agentes umectantes e agentes de suspensão. A preparação injetável estéril pode também ser uma solução, suspensão ou emulsão injetável estéril em um diluente ou solvente não tóxico e parenteralmente aceitável tal como uma solução em 1,3-butanodiol.

Dentre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão água, solução de Ringer, U.S.P. e solução de cloreto de sódio isotônica. Adicionalmente, óleos fixos estéreis são convencionalmente empregados como um meio solvente ou de suspensão. Para este fim, qualquer mistura de óleo fixo pode ser empregada incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos. Ademais, ácidos graxos tais como ácido oléico são usados na
5 preparação de injetáveis.

Formas de dosagem sólidas para administração oral incluem cápsulas, tabletes, pílulas, pós, e grânulos. Nas referidas formas de dosagem sólidas, um ou mais compostos da presente invenção é misturado com pelo menos um veículo inerte farmacologicamente aceitável tal como citrato de sódio ou fosfato dicálcio e/ou a) cargas ou extensores tais como
10 amidos, lactose, sucrose, glicose, manitol, e ácido salicílico; b) agentes de ligação tais como carbóximetil celulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sucrose, e acácia; c) umectantes tais como glicerol; d) agentes desintegrantes tais como agar-agar, carbonato de cálcio, amido de batata ou de tapioca, ácido algínico, determinados silicatos, e carbonato de sódio; e) agentes de retardo de solução tais como parafina; f) aceleradores de absorção tais
15 como compostos de amônia quaternária; g) agentes umectantes tais como álcool de cetila e monostearato de glicerol; h) absorventes tais como caulim e argila bentonita; e i) lubrificantes tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietileno glicóis sólidos, lauril sulfato de sódio, e misturas dos mesmos. No caso de cápsulas, tabletes e pílulas, a forma de dosagem pode também compreender agentes de tamponamento.
20

Composições sólidas de tipo similar podem também ser empregadas como cargas em cápsulas de gelatina macias e de preenchimento rígido usando lactose ou açúcar de leite assim como polietileno glicóis de alto peso molecular.

As formas de dosagem sólidas de tabletes, drágeas, cápsulas, pílulas, e grânulos
25 podem ser preparadas com revestimentos e invólucros tal como revestimentos entéricos e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacológica. As mesmas podem opcionalmente conter agentes opacificantes e podem ainda ser de uma composição de tal forma que liberem apenas o(s) ingrediente(s) ativo(s), ou preferivelmente, em uma determinada parte do trato intestinal em um modo retardado. Exemplos de materiais que
30 podem ser úteis para retardar a liberação do agente ativo podem incluir substâncias poliméricas e ceras.

As composições para administração retal ou vaginal são preferivelmente supositórios que podem ser preparados ao se misturar os compostos da presente invenção com veículos não irritantes adequados tais como manteiga de cacau, polietileno glicol ou
35 uma cera de supositório os quais são sólidos a temperatura ambiente mas líquidos a temperatura corporal e portanto derretem no reto ou cavidade vaginal e liberam o composto ativo.

Formas de dosagem líquidas para administração oral incluem emulsões, micro-emulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmacologicamente aceitáveis. Além dos compostos ativos, as formas de dosagem líquidas podem conter diluentes inertes comumente usados na técnica tal como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes solubilizantes e emulsificantes tais como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzila, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, dimetilformamida, óleos (em particular, óleos de algodão, amendoim, milho, germe, oliva, mamona, e gergelim), glicerol, álcool de tetraidrofurfurila, polietileno glicóis e ésteres de ácido graxo de sorbitano, e misturas dos mesmos.

Além dos diluentes inertes, as composições orais podem ainda incluir adjuvantes tais como agentes umectantes, emulsificantes e agentes de suspensão, adoçantes, aromatizantes, e agentes de perfume.

Formas de dosagem para a administração tópica ou transdérmica de um composto da presente invenção incluem unguentos, pastas, cremes, loções, géis, pós, soluções, sprays, inalantes ou adesivos. Um composto desejado da presente invenção é misturado sob condições estéreis com um veículo farmacologicamente aceitável e quaisquer conservantes ou tampões como possam ser necessários. Formulação oftálmica, gotas auriculares, unguentos oculares, pós e soluções são também contemplados como estando no âmbito da presente invenção.

Os unguentos, pastas, cremes e géis podem conter, além de um composto ativo da presente invenção, gorduras animal e vegetal, óleos, ceras, parafinas, amido, tragacanto, derivados de celulose, polietileno glicóis, silicones, bentonitas, ácido silícico, talco e óxido de zinco, ou misturas dos mesmos.

Pós e sprays podem conter, além dos compostos da presente invenção, lactose, talco, ácido silícico, hidróxido de alumínio, silicatos de cálcio e poliamida em pó, ou misturas das referidas substâncias. Sprays podem adicionalmente conter propelentes habituais tais como clorofluor hidrocarbonos.

Os compostos da presente invenção podem também ser administrados na forma de lipossomos. Como é bem conhecido na técnica, os lipossomos são em geral derivados a partir de fosfolípidos ou outras substâncias lipídicas. Os lipossomos são formados por cristais líquidos hidratados mono- ou multi-lamelares que são dispersados em um meio aquoso. Qualquer lípido não tóxico, fisiologicamente aceitável e metabolizável capaz de formar lipossomos podem ser usados. As presentes composições em forma de lipossomo podem conter, além dos compostos da presente invenção, estabilizantes, conservantes, e semelhante. Os lípidos preferidos são os fosfolípidos naturais e sintéticos e as fosfatidilcolinas (lecitinas) usados separadamente ou juntos.

Os métodos para formar lipossomos são conhecidos na técnica. Ver, por exemplo,

Prescott, Ed., Métodos em Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N. Y., (1976), p 33 et seq.

As formas de dosagem para a administração tópica de um composto da presente invenção incluem pós, sprays, unguentos e inalantes. O composto ativo é misturado sob condições estéreis com um veículo farmacologicamente aceitável e quaisquer conservantes, tampões ou propelentes necessários, que possam ser requeridos. Formulações oftálmicas, unguentos oculares, pós e soluções são contempladas como estando no âmbito da presente invenção. Composições líquidas aquosas que compreendem compostos da presente invenção também são contempladas.

Os compostos da presente invenção podem ser usados na forma de sais farmacologicamente aceitáveis, ésteres, ou derivados de amida a partir de ácidos inorgânicos ou orgânicos. O termo "sais farmacologicamente aceitáveis, ésteres e amidas", como usado aqui, se referem a sais carboxilato, sais de adição de amino ácidos, zwitterions, ésteres e amidas de compostos de fórmula (I) os quais são, no âmbito de julgamento médico, adequados para uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais inferiores sem indevida toxicidade, irritação, resposta alérgica, e semelhante, são comensurados com uma proporção razoável de risco/benefício, e são eficazes para o uso pretendido.

O termo "sal farmacologicamente aceitável" se refere aos referidos sais que são, no âmbito de julgamento médico, adequados para uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais inferiores sem indevida toxicidade, irritação, resposta alérgica, e semelhante, e são comensurados com uma proporção razoável de risco/benefício. Os sais farmacologicamente aceitáveis são bem conhecidos na técnica. Os sais podem ser preparados in situ durante o isolamento final e purificação dos compostos da presente invenção ou separadamente ao reagir uma função de base livre com um ácido orgânico adequado.

Sais de adição ácida representativos incluem, mas não são limitados a acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, hidrocloreto, hidrobrometo, hidriodeto, 2-hidróxietansulfonato (isetionato), lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluenosulfonato e undecanoato. Os sais preferidos dos compostos da presente invenção são os sais de tartrato e hidrocloreto.

Exemplos de ácidos que podem ser empregados para formar sais de adição ácida farmacologicamente aceitáveis incluem os referidos ácidos inorgânicos tais como ácido hidrocloreto, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico e ácido fosfórico e os referidos ácidos orgânicos tais como ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico, e ácido cítrico.

Sais de adição básica podem ser preparados in situ durante o isolamento final e purificação dos compostos da presente invenção ao reagir uma fração contendo ácido carboxílico com uma base adequada tal como hidróxido, carbonato ou bicarbonato de cátion de metal farmacologicamente aceitável ou com amônia ou uma amina orgânica primária, secundária ou terciária. Sais farmacologicamente aceitáveis incluem, mas não são limitados a, cátions com base em metais alcalinos ou metais alcalinos terrosos tais como sais de lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio, e alumínio, e semelhante, e amônia quaternária não tóxica e cátions de amina incluindo amônio, tetrametilamônio, tetraetilamônio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina e semelhante. Outras aminas orgânicas representativas úteis para a formação de sais de adição básica incluem etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, e piperazina.

Ainda, os grupos contendo nitrogênio básico podem ser quaternizados com os referidos agentes como haleto de alquila inferior tais como cloretos, brometos e iodetos de metila, etila, propila, e butila; sulfatos de dialquila tais como sulfatos de dimetila, dietila, dibutila e diamila; haleto de cadeia longa tais como cloretos, brometos e iodetos de decila, laurila, miristila e estearila; haleto de arilalquila tais como brometos de benzila e fenetila e outros. Produtos solúveis em água ou em óleo ou dispersíveis são deste modo obtidos.

O termo "éster farmacologicamente aceitável", como usado aqui se refere a ésteres de compostos da presente invenção os quais hidrolizam in vivo e incluem aqueles que se rompem prontamente no corpo humano para deixar o composto parente o composto parente ou um sal dos mesmos. Exemplos de ésteres não tóxicos farmacologicamente aceitáveis, da presente invenção incluem ésteres de alquila C_1 -a- C_6 e ésteres de cicloalquila C_5 -a- C_7 , embora os ésteres de alquila C_1 -a- C_4 sejam preferidos. Ésteres dos compostos de fórmula (I) podem ser preparados de acordo com métodos convencionais. Por exemplo, os referidos ésteres podem ser anexados a grupos hidróxi por reação do composto que contém o grupo hidróxi com ácido e um ácido alquilcarboxílico tal como ácido acético, ou com ácido e um ácido arilcarboxílico tal como ácido benzóico. No caso de compostos contendo grupos de ácido carboxílico, os ésteres farmacologicamente aceitáveis são preparados a partir de compostos contendo os grupos de ácido carboxílico por reação do composto com uma base tal como trietilamina e um haleto de alquila, triflato de alquila, por exemplo, com iodeto de metila, iodeto de benzila, iodeto de ciclopentila. Os mesmos podem também ser preparados por reação do composto contendo o grupo de ácido carboxílico com um ácido tal como ácido hidrocloreídrico e um álcool tal como metanol ou etanol.

O termo "amida farmacologicamente aceitável", como usado aqui se refere a amidas não tóxicas da presente invenção derivadas a partir de amônia, alquil aminas primárias C_1 -a- C_6 e dialquil aminas secundárias C_1 -a- C_6 . No caso de aminas secundárias, as aminas podem também ser na forma de um heterociclo de 5- ou 6-membros contendo um átomo de

nitrogênio. Derivados de amida a partir de amônia, alquil amidas primárias C₁-a-C₃ e dialquil amidas secundárias C₁-a-C₂ são preferidas. As amidas dos compostos de fórmula (I) podem ser preparadas de acordo com métodos convencionais. Amidas farmaceuticamente aceitáveis são preparadas a partir de compostos contendo grupos amina primários ou secundários por reação do composto que contém o grupo amino com um anidrido de alquila, anidrido de arila, haleto de acila, ou haleto de arila. No caso de compostos contendo grupos de ácido carboxílico, os ésteres farmaceuticamente aceitável são preparados a partir de compostos contendo os grupos de ácido carboxílico por reação do composto com base tal como trietilamina, um agente de desidratação tal como dicitloexil carbodiimida ou carbonil diimidazola, e uma alquil amina, dialquilamina, por exemplo, com metilamina, dietilamina, piperidina. Os mesmos também podem ser preparados por reação do composto com um ácido tal como ácido sulfúrico e um ácido alquilcarboxílico tal como ácido acético, ou com ácido e um ácido arilcarboxílico tal como ácido benzóico sob condições de desidratação como com peneiras moleculares adicionadas. A composição pode conter um composto da presente invenção na forma de uma pródroga farmaceuticamente aceitável.

O termo "pródroga farmaceuticamente aceitável" ou "pródroga", como usado aqui, representa as referidas pródrogas dos compostos da presente invenção as quais são, no âmbito de julgamento médico, adequadas para uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais inferiores sem indevida toxicidade, irritação, resposta alérgica, e semelhante, comensurados com uma proporção razoável de risco/benefício, e eficazes para o uso pretendido. As pródrogas da presente invenção podem ser rapidamente transformadas em vivo em um composto parente de fórmula (I), por exemplo, por hidrólise no sangue. Uma séria discussão é proporcionada em T. Higuchi e V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, V. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Edward B. Roche, ed., Bioreversible Vehicles in DrugDesign, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987), aqui incorporados por referência.

A presente invenção contempla compostos farmaceuticamente ativos seja quimicamente sintetizados ou formados por biotransformação em vivo em compostos de fórmula (I).

30 Métodos da presente invenção

Os compostos e as composições da presente invenção são úteis para tratar e evitar determinadas doenças e desordens em seres humanos e animais. Como uma importante conseqüência da habilidade dos compostos da presente invenção de modular os efeitos de receptores de histamina-3 em células, os compostos descritos na presente invenção podem afetar processos fisiológicos em seres humanos e animais. Deste modo, os compostos e as composições descritas na presente invenção são úteis para tratar e evitar doenças e desordens moduladas por receptores de histamina-3. Tipicamente, o tratamento ou a

prevenção das referidas doenças e desordens podem ser efetuados ao seletivamente modular os receptores de histamina-3 em um mamífero, ao administrar um composto ou composição da presente invenção, seja isoladamente ou em combinação com outros agentes ativos como parte de um regime terapêutico.

5 Os compostos da presente invenção, incluindo mas não limitados àqueles especificados nos exemplos, são dotados de uma afinidade para os receptores de histamina-3 e portanto, os compostos da presente invenção podem ser úteis para o tratamento e a prevenção de doenças ou condições tais como desordem de hiperatividade e déficit de atenção (ADHD), déficits em atenção, demência, e doenças com déficits de
10 memória, aprendizado, esquizofrenia, déficits cognitivos de esquizofrenia, déficits cognitivos e disfunção em desordens psiquiátricas, Doença de Alzheimer, danos cognitivos leves, epilepsia, convulsões, rinite alérgica, e asma, enjôo por movimento, tontura, Doença de Meniere, desordens vestibulares, vertigem, obesidade, diabetes, diabetes do tipo II, Síndrome X, síndrome de resistência a insulina, síndrome metabólica, dor, incluindo dor
15 neuropática, neuropatia, desordens do sono, narcolepsia, sonolência patológica, fadiga em decorrência de mudanças de fuso horário por viagem aérea, abuso de drogas, alterações de humor, desordem bipolar, depressão, desordem obsessiva compulsiva, Síndrome de Tourette, Doença de Parkinson, e carcinoma da tireóide medular, melanoma, e síndrome de ovário policístico. A habilidade dos moduladores de receptor de histamina-3, e
20 conseqüentemente dos compostos da presente invenção, de evitar ou tratar as referidas desordens é demonstrada pelos exemplos encontrados nas referências a seguir.

A habilidade dos compostos da presente invenção, incluindo mas não limitado àquelas especificadas nos exemplos, para tratar desordem de hiperatividade e déficit de atenção (ADHD), e déficits em atenção, podem ser demonstradas por Cowart, et al. *J. Med.*
25 *Chem.* 2005, 48, 38 - 55; Fox, G. B., et al. "Pharmacological Properties of ABT-239: II. Neurophysiological Characterization e Broad Preclinical Efficacy in Cognition e squizophrenia of a Potent e Selective Histamine H₃ Receptor Antagonist", *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (2005) 313, 176 - 190; "Effects of histamine H₃ receptor ligands
30 GT-2331 e ciproxifan in a repeated acquisition avoidance response in the spontaneously hypertensive rat pup." Fox, G. B., et al. *Behavioural Brain Research* (2002), 131(1,2), 151 - 161; Yates, et al. *JPET* (1999) 289, 1151 - 1159 "Identification and Pharmacological Characterization of a Series of New 1H-4-Substituted-Imidazoil Histamine H₃ Receptor
Ligands"; Ligneau, et al. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (1998), 287, 658 - 666; Tozer, M. *Expert Opinion Therapeutic Patents* (2000) 10, 1045; M. T.
35 Halpern, "GT-2331" *Current Opinion in Central e Peripheral Nervous System Investigational Drugs* (1999) 1, 524 - 527; Shaywitz et al., *Psychopharmacology*, 82:73 - 77 (1984); Dumery and Blozovski, *Exp. Brain Res.*, 67:61 - 69 (1987); Tedford et al., *J. Farmacol. Exp. Ther.*,

275:598 - 604 (1995); Tedford et al., Soc. Neurosci. Abstr., 22:22 (1996); and Fox, et al., Behav. Brain Res., 131:151 - 161 (2002); Glase, S. A., et al. "Attention deficit hyperactivity disorder: pathophysiology and design of new treatments." Annual Reports in Medicinal Chemistry (2002), 37 11 - 20; Schweitzer, J. B., and Holcomb, H. H. "Drugs under investigation for attention-deficit hyperactivity disorder " Current Opinion in Investigative Drugs (2002) 3, 1207.

A habilidade dos compostos da presente invenção, incluindo mas não limitado àquelas especificados nos exemplos, para tratar demência, e doenças com déficits de memória e aprendizado, pode ser demonstrada por " Two novel and selective nonimidazole H₃ receptor antagonists A-304121 and A-317920: II. In vivo behavioral and neurophysiological characterization." Fox, G. B., et al. Journal of Pharmacology and experimental therapeutics (2003 Jun), 305(3), 897 - 908; " Identification of novel H₃ receptor (H₃R) antagonist with cognition enhancing properties in rats. " Fox, G. B.; Inflammation Research (2003), 52(Suppl. 1), S31 - S32; Bernaerts, P., et al. "Histamine H₃ antagonist thioperamide dose-dependently enhances memory consolidation and reverses amnesia induced by dizocilpine or scopolamine in a one-trial inhibitory avoidance task in mice" Behavioural Brain Research 154 (2004) 211 – 219; Onodera, et al. Naunyn-Schmiedebergs' Arch. Pharmacol. (1998), 357, 508 - 513; Prast, et al. Brain Research (1996) 734, 316 - 318; Chen, et al., Brain Research (1999) 839, 186 - 189 "Effects of histamine on MK-801-induced memory deficits in radial maze performance in rats"; Passani, et al. "Central histaminergic system and cognition" Neuroscience and Biobehavioral Reviews (2000) 24, 107 – 113.

A habilidade dos compostos da presente invenção, incluindo mas não limitado àquelas especificadas nos exemplos, para tratar esquizofrenia, déficits cognitivos de esquizofrenia, e déficits cognitivos, pode ser demonstrada por Fox, G. B., et al. "Pharmacological Properties of ABT-239: II. Neurophysiological Characterization and Broad Preclinical Efficacy in Cognition and Schizophrenia of a Potent and Selective Histamine H₃ Receptor Antagonist", Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (2005) 313, 176 - 190 e por "Enhancement of prepulse inhibition of startle in mice by the H₃ receptor antagonists thioperamide and ciproxifan. "Browman, Kaitlin E., et al. Behavioural Brain Research (2004), 153(1), 69 - 76; "H₃ receptor blockade by thioperamide enhances cognition in rats without inducing locomotor sensitization"; Komater, V. A., et al. Psychopharmacology (Berlin, Germany) (2003), 167(4), 363 - 372; AA Rodrigues, FP Jansen, R Leurs, H Timmerman and GD Prell "Interaction of clozapine with the histamine H₃ receptor in rat brain" British Journal of Pharmacology (1995), 114(8), pp. 1523 - 1524; Passani, et al. " Central histaminergic system and cognition" Neuroscience and Biobehavioral Reviews (2000) 24, 107 – 113; Morriset, S., et al. "Atypical Neuroleptics Enhance Histamine Turnsover in Brain Via 5-Hydroxytryptamine_{2A} Receptor Blockade"

Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (1999) 288, 590 – 596.

A habilidade dos compostos da presente invenção, incluindo mas não limitado àquelas especificadas nos exemplos, para tratar disfunção em desordens psiquiátricas, Doença de Alzheimer, e danos cognitivos leves pode ser demonstrada por Meguro, et al. Pharmacology, Biochemistry and Behavior (1995) 50(3), 321 - 325; Esbenshade, T., et al. "Pharmacological and behavioral properties of A-349821, a selective and potent human histamine H3 receptor antagonist" Biochemical Pharmacology 68 (2004) 933 – 945; Huang, Y.-W., et al. "Effect of the histamine H3-antagonist clobenpropit on spatial memory deficits induced by MK-801 as evaluated by radial maze in Sprague–Dawley rats" Behavioural Brain Research 151 (2004) 287 – 293; Mazurkiewicz-Kwilecki and Nsonwah, Can. J. Physiol. Pharmacol. (1989) 67, 75 - 78; P. Panula, et al., Neuroscience (1997) 82, 993 - 997; Haas, et al., Behav. Brain Res. (1995) 66, 41 - 44; De Almeida and Izquierdo, Arch. Int. Pharmacodyn. (1986), 283, 193 - 198; Kamei et al., Psychopharmacology, (1990) 102, p. 312 - 318; Kamei and Sakata, Jpn. J. Pharmacol. (1991), 57, 437 - 482; Schwartz et al., Psychopharmacology, The Fourth Generation of Progress. Bloom and Kupfer (eds). Raven Press, New York, (1995) 397; e Wada, et al., Trends in Neurosci. (1991) 14, p. 415.

A habilidade dos compostos da presente invenção, incluindo mas não limitado àquelas especificadas nos exemplos, para tratar epilepsia, e convulsões, pode ser demonstrada por Harada, C., et al. "Inhibitory effect of iodophenpropit, a selective histamine H3 antagonist, on amygdaloid kindled seizures" Brain Research Bulletin (2004) 63: 143 – 146; as well as by Yokoyama, et al., Eur. J. Pharmacol. (1993) 234: 129 - 133; Yokoyama, et al. European Journal of Pharmacology (1994) 260: 23; Yokoyama and linuma, CNS Drugs (1996) 5: 321; Vohora, Life Sciences (2000) 66: 297 - 301; Onodera et al., Prog. Neurobiol. (1994) 42: 685; Chen, Z., et al. "Pharmacological effects of carbinine on histaminergic neurons in the brain" British Journal of Pharmacology (2004) 143, 573 – 580; R. Leurs, R.C. Vollinga and H. Timmerman, "The medicinal chemistry and therapeutic potential of ligands of the histamine H₃ receptor", Progress in Drug Research (1995) 45: 170 - 165; Leurs and Timmerman, Prog. Drug Res. (1992) 39: 127; H. Yokoyama and K. linuma, "Histamine and Seizures: Implications for the treatment of epilepsy", CNS Drugs, 5(5): 321 - 330 (1995); e K. Hurukami, H. Yokoyama, K. Onodera, K. linuma and T. Watanabe, "AQ-0145, A newly developed histamine H₃ antagonist, decreased seizure susceptibility of electrically induced convulsions in mice", Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 17(C):70 - 73 (1995); Yawata, et al. "Role of histaminergic neurons in development of epileptic seizures in EL mice" Molecular Brain Research 132 (2004) 13 – 17.

A habilidade dos compostos da presente invenção, incluindo mas não limitado àquelas especificadas nos exemplos, para tratar rinite alérgica, e asma, pode ser demonstrada por McLeod, R.L., Mingo, G.G., Herczku, C., DeGennaro-Culver, F., Kreutner,

W., Egan, R.W., Hey, J.A., "Combined histamine H1 and H3 receptor blockade produces nasal decongestion in an experimental model of nasal congestion" *Am. J. Rhinol.* (1999a) 13: 391 – 399; McLeod, Robbie L.; Egan, Robert W.; Cuss, Francis M.; Bolser, Donald C.; Hey, John A. (Allergy, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, NJ, USA.) *Progress in Respiratory Research* (2001), 31 (in *New Drugs for Asthma, Allergy and COPD*): 133 - 136; A. Delaunois A., et al., "Modulation of acetylcholine, capsaicin and substance P effects by histamine H₃ receptors in isolated perfused rabbit lungs," *European Journal of Pharmacology* (1995) 277: 243 - 250; Dimitriadou, et al., "Functional relationship between mast cells and C-sensitive nerve fibres evidenced by histamine H₃-receptor modulation in rat lung and spleen," *Clinical Science* (1994), 87: 151 - 163.

A habilidade dos compostos da presente invenção, incluindo mas não limitado àquelas especificadas nos exemplos, para tratar enjôo por movimento, tontura, Doença de Meniere, desordens vestibulares, e vertigem, pode ser demonstrada por Pan, et al. *Methods and Findings in Clinical Pharmacology* (1998), 20(9), 771 - 777; O'Neill, et al. *Methods and Findings in Clinical Pharmacology* (1999) 21(4), 285 - 289; e por R. Leurs, R.C. Vollinga and H. Timmerman, "The medicinal chemistry and therapeutic potential of ligands of the histamine H₃ receptor," *Progress in Drug Research* (1995), 45: 170 - 165, Lozada, et al. "Plasticity of histamine H₃ receptor expression and binding in the vestibular nuclei after labyrinthectomy in rat" *BioMedCentral Neuroscience* 2004, 5:32.

A habilidade dos compostos da presente invenção, incluindo mas não limitado àquelas especificadas nos exemplos, para tratar obesidade, diabetes, diabetes do tipo II, Síndrome X, síndrome de resistência a insulina, e síndrome metabólica, pode ser demonstrada por Hancock, A. A. " Antiobesity effects of A-331440, a novel non-imidazole histamine H₃ receptor antagonist " *European Journal of Pharmacology* (2004) 487, 183 – 197; Hancock, A. A., et al. " Histamine H₃ antagonists in models of obesity" *Inflamm. res.* (2004) 53, *Supplement 1* S47 – S48; assim como por E. Itoh, M. Fujimiay, e A. Inui, "Thioperamide, A histamine H₃ receptor antagonist, powerfully suppresses peptide YY-induced food intake in rats," *Biol. Psych.* (1999) 45(4): 475 - 481; S.I. Yates, et al., "Effects of a novel histamine H₃ receptor antagonist, GT-2394, on food intake and weight gain in Sprague-Dawley rats," *Abstracts, Society for Neuroscience*, 102.10:219 (November, 2000); e C. Bjenning, et al., "Peripherally administered ciproxifan elevates hypothalamic histamine levels and potently reduces food intake in the Sprague Dawley rat," *Abstracts, International Sendai Histamine Symposium, Sendai, Japan, #P39* (November, 2000); Sakata T; et al. "Hypothalamic neuronal histamine modulates ad libitum feeding by rats." *Brain research* (1990 Dec 24), 537(1-2), 303-6.

A habilidade dos compostos da presente invenção, incluindo mas não limitado àquelas especificadas nos exemplos, para tratar dor, incluindo dor neuropática e neuropatia,

pode ser demonstrada por Malmberg-Aiello, Petra; Lamberti, Claudia; Ghelardini, Carla; Giotti, Alberto; Bartolini, Alessandro. *British Journal of Pharmacology* (1994), 111(4), 1269 - 1279; Hriscu, Anisoara; Gherase, Florenta; Pavelescu, M.; Hriscu, E. "Experimental evaluation of the analgesic efficacy of some antihistamines as proof of the histaminergic receptor involvement in pain." *Farmacia*, (2001), 49(2), 23 - 30, 76.

A habilidade dos compostos da presente invenção, incluindo mas não limitado àquelas especificadas nos exemplos, para tratar desordens do sono, incluindo narcolepsia e sonolência patológica, e fadiga em decorrência de mudanças de fuso horário por viagem aérea, pode ser demonstrada por Barbier, A. J., et al. "Acute wake-promoting actions of JNJ-5207852, a novel, diamine-based H₃ antagonist" *British Journal of Pharmacology* (2004) 1 - 13; Monti et al., *Neuropsychopharmacology* (1996) 15, 31 - 35; Lin et al., *Brain Res.* (1990) 523: 325-330; Monti, et al., *Neuropsychopharmacology* (1996) 15: 31 - 35; Ligneau, et al. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (1998), 287, 658-666; Sakai, et al., *Life Sci.* (1991) 48: 2397 - 2404; Mazurkiewicz-Kwilecki and Nsonwah, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, (1989) 67: 75 - 78; P. Panula, et al., *Neuroscience* (1998) 44, 465 - 481; Wada, et al., *Trends in Neuroscience* (1991) 14: 415; and Monti, et al., *Eur. J. Pharmacol.* (1991), 205: 283; Dvorak, C., et al. "4-Phenoxypiperidines: Potent, Conformationally Restricted, Non-Imidazole Histamine H₃ Antagonists" *Journal of Medicinal Chemistry* (2005) 48, 2229 - 2238.

A habilidade dos compostos da presente invenção, incluindo mas não limitado àquelas especificadas nos exemplos, para tratar abuso de drogas. Anfetamina é um estimulante abusado em seres humanos. A mesma, e outras drogas de abuso similares estimulam a atividade locomotora em animais, e foi observado que a tioperamida antagonista de H₃ suprime a estimulação locomotora induzida pela anfetamina; portanto antagonistas de H₃ são prováveis de serem úteis para tratar abuso de drogas como pode ser demonstrado por Clapham J.; Kilpatrick G. J. "Thioperamide, the selective histamine H₃ receptor antagonist, attenuates stimulant-induced locomotor activity in the mouse", *European journal of pharmacology* (1994), 259(2), 107 - 14.

A habilidade dos compostos da presente invenção, incluindo mas não limitado àquelas especificadas nos exemplos, para tratar alterações de humor, desordem bipolar, depressão, desordem obsessiva compulsiva, e Síndrome de Tourette, pode ser demonstrada por Lamberti, et al. *British Journal of Pharmacology* (1998) 123, 1331 - 1336; Perez-Garcia C, et. al., *Psychopharmacology (Berlin)* (1999) 142(2): 215 - 20.

A habilidade dos compostos da presente invenção, incluindo mas não limitado àquelas especificadas nos exemplos, para tratar Doença de Parkinson (uma doença onde pacientes apresentam déficits em habilidade para iniciar movimentos, e o cérebro dos pacientes apresentam baixos níveis de dopamina) pode ser demonstrada por Sánchez-

Lemus, E., et al. "Histamine H₃ receptor activation inhibits dopamine D₁ receptor-induced cAMP accumulation in rat striatal slices" *Neuroscience Letters* (2004) 364, p. 179 – 184; Sakai, et al., *Life Sci.* (1991) 48, 2397 - 2404; Fox, G. B., et al. "Pharmacological Properties of ABT-239: II. Neurophysiological Characterization and Broad Preclinical Efficacy in Cognition and Schizophrenia of a Potent and Selective Histamine H₃ Receptor Antagonist" *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 313:176 -190, 2005; Chen, Z., et al. "Pharmacological effects of carbinine on histaminergic neurons in the brain" *British Journal of Pharmacology* (2004) 143, 573 – 580.

A habilidade dos compostos da presente invenção, incluindo mas não limitado àquelas especificadas nos exemplos, para tratar carcinoma da tireóide medular, melanoma, síndrome de ovário policístico, pode ser demonstrada por *Polish Med. Sci. Mon.* (1998) 4(5): 747; Adam Szelag, "Role of histamine H₃-receptors in the proliferation of neoplastic cells in vitro," *Med. Sci. Monitor* (1998) 4(5):747 - 755; e C.H. Fitzsimons, et al., "Histamine receptors signalling in epidermal tumor cell lines with H-ras gene alterations," *Inflammation Res.* (1998) 47 (Suppl 1):S50 - S51.

Os compostos da presente invenção são em particular úteis para tratar e evitar uma condição ou desordem que afeta hiperatividade por déficit de atenção, Doença de Alzheimer, ou demência. Os compostos da presente invenção são em particular úteis para tratar e evitar uma condição ou desordem que afeta esquizofrenia ou déficits cognitivos de esquizofrenia. Os compostos da presente invenção são em particular úteis para tratar e evitar uma condição ou desordem que afeta narcolepsia, desordens do sono, rinite alérgica, asma, ou obesidade.

Os níveis de dosagem atuais dos ingredientes ativos ingredientes ativos nas composições farmacêuticas da presente invenção podem ser variados de modo a obter uma quantidade do(s) composto(s) ativo(s) que é eficaz para alcançar a resposta terapêutica desejada para um paciente particular, composições e modo de administração. O nível de dosagem selecionada dependerá da atividade do composto particular, da via de administração, da gravidade da condição sendo tratada e a condição e da estória médica pregressa do paciente sendo tratado. Entretanto, está dentro da técnica se iniciar doses do composto a níveis mais baixos do que os necessários para alcançar o efeito terapêutico desejado e para gradualmente aumentar a dosagem até que o efeito desejado seja alcançado.

Quando usados nos tratamentos acima ou em outros tratamentos, uma quantidade terapêuticamente eficaz de um dos compostos da presente invenção pode ser empregada em forma pura ou, onde as referidas formas existem, em sal farmacêuticamente aceitável, éster, amida ou forma de pródroga. Alternativamente, o composto pode ser administrado como uma composição farmacêutica contendo o composto de interesse em combinação

com um ou mais veículos farmacologicamente aceitáveis. A frase "quantidade terapêuticamente eficaz" do composto da presente invenção significa uma quantidade suficiente do composto para tratar desordens, a uma proporção razoável de risco/benefício aplicável a qualquer tratamento médico. Será entendido, entretanto, que a dose diária total dos compostos e as composições da presente invenção serão decididas pelo médico no âmbito de julgamento médico. O nível de dose terapêuticamente eficaz específica para qualquer paciente particular dependerá de uma variedade de fatores incluindo a desordem sendo tratada e a gravidade da desordem; atividade do composto específico empregado; da composição específica empregada; da idade, peso corporal, saúde geral, sexo e dieta do paciente; o tempo de administração, via de administração, e coeficiente de excreção do composto específico empregado; a duração do tratamento; drogas usadas em combinação ou coincidentes com o composto específico empregado; e fatores similares bem conhecidos na técnica médica. Por exemplo, está bem dentro da técnica se iniciar doses do composto a níveis mais baixos do que o necessário para alcançar o efeito terapêutico desejado e para gradualmente aumentar a dosagem até que o efeito desejado seja alcançado.

Para o tratamento ou a prevenção de doença, a dose diária total dos compostos da presente invenção administradas a um ser humano ou animal inferior pode variar a partir de cerca de 0.001 mg/kg a cerca de 30 mg/kg de peso corporal. Para objetivo de administração oral, doses mais preferíveis podem ser na faixa de cerca de 0.001 mg/kg a cerca de 1 mg/kg peso corporal. Se desejado, a dose diária efetiva pode ser dividida em múltiplas doses com o objetivo de administração; conseqüentemente, composições de dose única podem conter as referidas quantidades ou submúltiplos dos mesmos para constituir a dose diária.

Os compostos e processos da presente invenção serão melhor entendidos por referência aos exemplos a seguir, os quais pretendem ser apenas uma ilustração e não uma limitação do âmbito da presente invenção.

EXEMPLOS

Exemplo 1

4'-((1S,2S)-2-(((2S)-2-Metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrila

Exemplo 1A

trans-3-(4-Bromofenil) prop-2-en-1-ol

A uma solução de etil trans-4-bromocinamato (8 mL, 42.6 mmol) em diclorometano anídrico (150 mL) sob N₂ foi adicionado hidreto de diisobutil alumínio em diclorometano (128 mL, 1M, 128 mmol) a -78 °C gota a gota. Após a adição, a mistura foi permitida amornar a partir de -78 °C a -30 °C em duas horas. A mistura foi então resfriada de volta a -78 °C e 1 N de HCl aquoso foi adicionado até ácido (pH = 2). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram

secas com MgSO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida para proporcionar o composto de título. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.44 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4.32 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 6.37 (dt, $J = 16.5$ Hz, $J = 6$ Hz, 1H), 6.57 (dt, $J = 15$ Hz, $J = 3$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 9$ Hz, 2H). MS (DCI- NH_3) m/z 214 (M+H)⁺.

5 Exemplo 1B

(1S,2S)-[2-(4-Bromofenil)ciclopropil]metanol

O composto de título foi preparado pelo método de A.B. Charette e H. Lebel (Organic Synthesis, 1998, 76, 86-96) substituindo *trans*-3-(4-bromofenil) prop-2-en-1-ol (o produto do Exemplo 1A) por 3-fenil-prop-2-en-1-ol. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.92 – 1.0 (m, 2H), 1.45 – 1.48 (m, 2H), 1.76 – 1.85 (m, 1H), 3.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 9$ Hz, 2H). MS (DCI- NH_3) m/z 228 (M+H)⁺.

Exemplo 1C

(1S,2S)-2-(4-Bromofenil)ciclopropanocarbaldeído

DMSO (0.8 mL, 3 equivalentes) foi adicionado gota a gota a uma solução de cloreto de oxalila (0.48 mL) em diclorometano anídrico (50 mL) sob N_2 a -78 °C. Uma solução de (1S,2S)-[2-(4-bromofenil)ciclopropil]metanol (o produto a partir de Exemplo 1B, 823 mg) em diclorometano (20 mL) foi então adicionado gota a gota a -78 °C. A agitação nesta temperatura foi continuada por 30 minutos, então trietilamina (2 mL, 4 equivalentes) foi adicionado, e o banho com gelo seco foi removido. Após agitação por 1 hora, a mistura foi tratada com NH_4Cl aquoso saturado. A mistura foi extraída com éter dietílico duas vezes. Os extratos orgânicos combinados foram secos (MgSO_4) e filtrados. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por eluição através de um chumaço de sílica gel com hexano para proporcionar o composto de título. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.48 (m, 1H), 1.65 (dt, $J = 9$ Hz, $J = 6$ Hz, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 6.98 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 9.46 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 226 (M+H)⁺.

Exemplo 1D

1-[(1S, 2S)-2-(4-Bromo-fenil)-ciclopropilmetil]-2(S)-metil-pirrolidina

Uma solução de (1S,2S)-2-(4-bromofenil)ciclopropanocarbaldeído (o produto do Exemplo 1C, 820 mg, 3.64 mmol) e sal de ácido (S)-2-metilpirrolidina tartárico (1.12 g, 4.73 mmol) em etanol (30 mL) foi tratada com ciano boroidreto de sódio (345 mg 5.46 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por duas horas. A mistura foi basificada a pH = 10 - 12 com NaOH (10%) e dividida entre acetato de etila e água. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2x). As camadas orgânicas combinadas foram secas (MgSO_4) e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado em sílica gel eluindo com 1% a 2% de metanol (contendo 10 % NH_4OH concentrado) em diclorometano para proporcionar o composto de título. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.87 –

0.92(m, 1H), 0.97 – 1.02 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6 Hz, 2H), 1.22 (m, 1H), 1.39 – 1.49(m, 1H), 1.73 – 1.81(m, 3H), 2.0 (m, 2H), 2.36 (q, J = 6 Hz, 1H), 2.45 (m, 1H), 3.13 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3.25 (m, 1H), 7.00 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 6 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 294 (M+H)⁺.

5 (S)-2-metilpirrolidina e seus sais são comercialmente oferecidos a partir de uma série de fontes incluindo; (S)-2-metilpirrolidina (Chemical abstracts registry number 59335-84-1) oferecido pela Sigma-Aldrich Chemical Company, P. O. Box 14508 St. Louis, MO, 63178 USA, e hidrocloreto de (S)-2-metilpirrolidina (Chemical abstracts registry number 174500-74-4) oferecido pela AstaTech, Inc. Keystone Business Park 2525 Pearl Buck Road
10 Bristol, PA, 19007 USA. Métodos de obter (S)-2-metilpirrolidina por recristalização enantioseletiva com ácido tartárico foram descritos, por exemplo, em Sakurai, et al. Crystal Growth & Design (2006) vol. 6(7) páginas 1606 - 1610. Sal de ácido (S)-2-Metilpirrolidina L-tartárico (313 gramas) foi recristalizado a partir da mistura de 4.8 Litros de etanol e 1.2 litros de metanol aquecidos a 60 °C e permitidos resfriar para depositar o sal de ácido (S)-
15 Metilpirrolidina L-tartárico.

Exemplo 1E

4'-((1S,2S)-2-((2S)-2-Metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrila

A uma solução de 1-[(1S, 2S)-2-(4-bromo-fenil)-ciclopropilmetil]-2(S)-metilpirrolidina (o produto do Exemplo 1D, 50 mg, 0.17 mmol) em álcool isopropílico (4 mL) sob
20 uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado ácido 4-cianofenila borônico (30 mg, 0.2 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paládio(II) (6 mg, 8.5 μmol) e carbonato de potássio (59 mg, 0.43 mmol). A mistura foi aquecida a 90 °C por 5 horas, resfriada to temperatura ambiente e dividida entre acetato de etila (25 mL) e H₂O (10 mL). A camada orgânica separada foi lavada com salmoura, seca (MgSO₄), filtrada, concentrada sob pressão reduzida e
25 cromatografada em sílica gel eluindo com 3% metanol (contendo 10 % NH₄OH concentrado) em diclorometano para proporcionar o composto de título. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.01 (m, 1H), 1.13 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.36 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.89 (m, 3H), 2.11 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 3.27 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3.40 (m, 1H), 7.22 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.78 (s, 4H). MS (DCI-NH₃) m/z
30 317 (M+H)⁺.

A-780263.0 Exemplo 2 Huaqing Liu

4'-((1S,2S)-2-((2R)-2-Metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrila

Exemplo 2A

1-[2-(4-Bromo-fenil)-(1S, 2S)-ciclopropilmetil]-(2R)-2-metil-pirrolidina

35 O composto de título foi preparado usando o procedimento descrito no Exemplo 1D, substituindo (R)-2-metilpirrolidina for (S)-2-metilpirrolidina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 0.92 (m, 1H), 0.99 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.24 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.77 (m, 3H),

1.98 (m, 2H), 2.13 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2.30 (q, J = 9 Hz, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.94 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3.25 (m, 1H), 7.00 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 294 (M+H)⁺.

(R)-2-metilpirrolidina e seus sais são comercialmente oferecidos a partir de uma série de fontes, incluindo; (R)-2-metilpirrolidina (Chemical abstracts registry number 41720-98-3) oferecido pela Sigma-Aldrich Chemical Company, P. O. Box 14508 St. Louis, MO, 63178 USA, e hidrocloreto de (R)-2-metilpirrolidina (Chemical abstracts registry number 135324-85-5) oferecido pela AstaTech, Inc. Keystone Business Park 2525 Pearl Buck Road Bristol, PA, 19007 USA. Métodos de obter (R)-2-metilpirrolidina por recristalização enantioseletiva com ácido tartárico foram descritos, por exemplo, em Sakurai, et al. Crystal Growth & Design (2006) vol. 6(7) páginas 1606 - 1610 e em Pu, et al. Organic Process Research & Development 2005, 9, 45 - 50.

Exemplo 2B

4'-((1S,2S)-2-((2R)-2-Metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrila

O composto de título foi preparado usando o procedimento descrito no Exemplo 1E substituindo 1-[2-(4-bromo-fenil)-(1S, 2S)-ciclopropilmetil]-(2R)-2-metil-pirrolidina (o produto a partir do Exemplo 2A) por 1-[(1S, 2S)-2-(4-bromo-fenil)-ciclopropilmetil]-2(S)-metil-pirrolidina (o produto a partir de 1D). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 0.92(m, 1H), 0.99 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6 Hz, 2H), 1.24 (m, 1H), 1.43(m, 1H), 1.77(m, 3H), 1.98 (m, 2H), 2.13 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2.30 (q, J = 9 Hz, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.94 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3.25 (m, 1H), 7.00 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 294 (M+H)⁺.

A-781093.0 Exemplo 3 Huaqing Liu

4'-((1R,2R)-2-((2R)-2-Metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrila

Exemplo 3A

(1R, 2R)-[2-(4-Bromofenil)ciclopropil]metanol

O composto de título foi preparado pelo método de A.B. Charette e H. Lebel (Organic Synthesis, 1998, 76, 86-96) substituindo *trans*-3-(4-Bromofenil) prop-2-en-1-ol (o produto a partir do Exemplo 1A) por 3-Fenil-prop-2-en-1-ol. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.92 – 1.0 (m, 2H), 1.45 – 1.48 (m, 2H), 1.76 – 1.85 (m, 1H), 3.61 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 228 (M+H)⁺.

Exemplo 3B

(1R, 2R)-2-(4-Bromofenil)ciclopropano carbaldeído

DMSO (0.8 mL, 3 equivalentes) foi adicionado gota a gota a uma solução de cloreto de oxalila (0.48 mL) em diclorometano anídrico (50 mL) sob N₂ a -78 °C. Uma solução de (1R, 2R)-[2-(4-bromofenil)ciclopropil]metanol (o produto do Exemplo 3A, 823 mg) em diclorometano (20 mL) foi então adicionado gota a gota a -78 °C. A agitação nesta

temperatura foi continuada por 30 minutos, então trietilamina (2 mL, 4 equivalentes) foi adicionado e o banho com gelo seco foi removido. Após agitação por 1 hora, a mistura foi tratada com NH₄Cl aquoso saturado. A mistura foi extraída com éter dietílico. Os extratos orgânicos combinados foram secos (MgSO₄) e filtrados. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por eluição através de um chumaço de sílica gel com hexano para proporcionar o composto de título. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.48 (m, 1H), 1.65 (dt, J = 9 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 6.98 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 9 Hz, 2H), 9.46 (d, J = 4.5 Hz, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 226 (M+H)⁺.

Exemplo 3C

1-[2-(4-Bromo-fenil)-(1R, 2R)-ciclopropilmetil]-(2R)-2-metil-pirrolidina

Uma solução de (1R, 2R)-2-(4-bromofenil)ciclopropano carbaldeído (o produto do Exemplo 3B, 600 mg, 2.67 mmol) e sal de ácido (R)-2-metilpirrolidina tartárico (0.82 g, 3.47 mmol) em etanol (30 mL) foi tratada com ciano boroidreto de sódio (252 mg 4 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por duas horas. A mistura foi rapidamente resfriada com HCl (1N) e então basificada a pH = 10 - 12 com NaOH (10%) e dividida entre acetato de etila e água. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄) e filtradas. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado em sílica gel com 1% a 2% metanol (contendo 10 % NH₄OH concentrado) em diclorometano para proporcionar o composto de título. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 0.89 (m, 1H), 0.98 (m, 1H), 1.14 (d, J = 6 Hz, 2H), 1.19 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.75 (m, 3H), 1.95 (m, 2H), 2.30 (q, J = 9 Hz, 1H), 2.37 (m, 1H), 3.14 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3.22 (m, 1H), 7.00 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 294 (M+H)⁺.

Exemplo 3D

4'-((1R,2R)-2-((2R)-2-Metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrila

A uma solução de 1-[2-(4-bromo-fenil)-(1R, 2R)-ciclopropilmetil]-(2R)-2-metil-pirrolidina (produto do Exemplo 3C, 50 mg, 0.17 mmol) em álcool isopropílico (4 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado ácido 4-cianofenila borônico (30 mg, 0.2 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paládio(II) (6 mg, 8.5 μmol) e carbonato de potássio (59 mg, 0.43 mmol). A mistura foi aquecida a 90 °C por 5 horas, resfriada a temperatura ambiente e dividida entre acetato de etila (25 mL) e H₂O (10 mL). A extração orgânica foi lavada com salmoura, seca (MgSO₄), filtrada, concentrada sob pressão reduzida e cromatografada em sílica gel eluindo com metanol (contendo 10% NH₄OH concentrado) em diclorometano para proporcionar o composto de título. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.08 (m, 1H), 1.19 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.99 (m, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.34 (dd, J = 9 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3.51 (m, 1H), 7.24 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.78 (s, 4H). MS (DCI-NH₃) m/z 317 (M+H)⁺.

A-781431.0 Exemplo 4 Huaqing Liu

4'-((1R,2R)-2-[[2S]-2-Metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrila

Exemplo 4A

1-[2-(4-Bromo-fenil)-(1R, 2R)-ciclopropilmetil]-(2S)-2-metil-pirrolidina

5 O composto de título foi preparado usando o procedimento descrito no Exemplo 3C substituindo sal de ácido (S)-2-metilpirrolidina tartárico por sal de ácido (R)-2-metilpirrolidina tartárico. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 0.93 (m, 1H), 0.99 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.24 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.76 (m, 3H), 1.98 (m, 1H), 2.14 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2.32 (q, J = 9 Hz, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.94 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3.26 (m, 1H), 7.00 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 294 (M+H)⁺.

Exemplo 4B

4'-((1R,2R)-2-[[2S]-2-Metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrila

15 O composto de título foi preparado usando o procedimento descrito no Exemplo 3D substituindo 1-[2-(4-bromo-fenil)-(1R, 2R)-ciclopropilmetil]-(2S)-2-metil-pirrolidina (o produto a partir do Exemplo 4A) for 1-[2-(4-bromo-fenil)-(1R, 2R)-ciclopropilmetil]-(2R)-2-metil-pirrolidina (o produto a partir do Exemplo 3C). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.22 (m, 2H), 1.42 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 2.08 (m, 3H), 2.31 (m, 1H), 3.09 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.39 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 7.27 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.78 (s, 4H). MS (DCI-NH₃) m/z 317 (M+H)⁺.

Exemplo 5

4'-((1S,2S)-2-[(2-Metilpirrolidin-1-il)metil]ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrila

Exemplo 5A

1-[2-(4-Bromo-fenil)-(1S, 2S)-ciclopropilmetil]-2-metil-pirrolidina

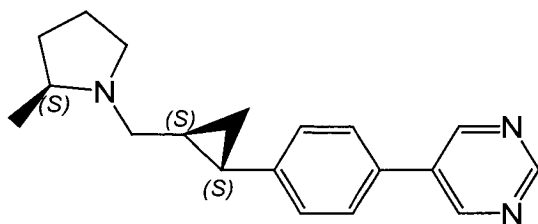
25 O composto de título foi preparado usando o procedimento descrito no Exemplo 1D substituindo 2-metilpirrolidina racêmico por (S)-2-metilpirrolidina. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.87 – 0.92(m, 1H), 0.97 – 1.02 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6 Hz, 2H), 1.22 (m, 1H), 1.39 – 1.49(m, 1H), 1.73 – 1.81(m, 3H), 2.0 (m, 2H), 2.36 (q, J = 6 Hz, 1H), 2.45 (m, 1H), 3.13 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3.25 (m, 1H), 7.00 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 6 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 294 (M+H)⁺.

Exemplo 5B

4'-((1S,2S)-2-[(2-Metilpirrolidin-1-il)metil]ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrila

35 O composto de título foi preparado usando o procedimento descrito no Exemplo 1E substituindo 1-[2-(4-bromo-fenil)-(1S, 2S)-ciclopropilmetil]-2-metil-pirrolidina (o produto a partir do Exemplo 5A) por 1-[(1S, 2S)-2-(4-bromo-fenil)-ciclopropilmetil]-2(S)-metil-pirrolidina (o produto a partir do Exemplo 1D). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.98 (m, 1H), 1.1 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6 Hz, 2H), 1.34 (m, 1H), 1.49(m, 1H), 1.84 (m, 3H), 2.06 (m, 2H), 2.51 (m, 1H),

2.61 (m, 1H), 3.06 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 0.5H), 3.22 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 0.5H), 3.34 (m, 1H), 7.22 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.77 (s, 4H). MS (DCI-NH₃) m/z 317 (M+H)⁺.



Exemplo 6

5 5-[4-((1S,2S)-2-[[2-(2S)-2-Metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]pirimidina

O composto de título foi preparado usando o procedimento descrito no Exemplo 1E substituindo ácido 5-pirimidina borônico por ácido 4-cianofenila borônico. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.96 (m, 1H), 1.09 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.76(m, 2H), 1.86(m, 1H), 1.99 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 3.29 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3.58 (m, 1H), 7.26 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.77 (s, 4H). MS (DCI-NH₃) m/z 317 (M+H)⁺.

Exemplo 7

15 2-Metóxi-5-[4-((1S,2S)-2-[[2-(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]pirimidina

O composto de título foi preparado usando o procedimento descrito no Exemplo 1E substituindo ácido 2-metóxi-5-pirimidina borônico por ácido 4-cianofenila borônico. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.94 (m, 1H), 1.05 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.26 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.77(m, 3H), 1.94(m, 2H), 2.32 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 4.04 (s, 1H), 7.21 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.78 (s, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 324 (M+H)⁺.

Exemplo 8

20 2,6-Dimetil-3-[4-((1S,2S)-2-[[2-(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]piridina

O composto de título foi preparado usando o procedimento descrito no Exemplo 2B substituindo 2,6-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina (preparado de acordo com o procedimento descrito em J. Org. Chem. 67:7541 - 7543(2002)) por ácido 4-cianofenila borônico. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.95 (m, 1H), 1.06 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.80(m, 3H), 2.00(m, 1H), 2.20 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2.37(m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.48 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 3.0 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 7.19 (m, 5H), 7.51 (d, J = 9 Hz, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 321 (M+H)⁺.

Exemplo 9

30 2-Metóxi-5-[4-((1S,2S)-2-[[2-(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]piridina

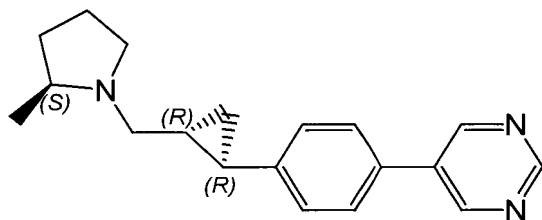
O composto de título foi preparado usando o procedimento descrito no Exemplo 2B substituindo ácido 2-metóxi-5-piridina borônico por ácido 4-cianofenila borônico. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.21 (m, 2H), 1.45 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 2.00

(m, 3H), 2.34 (m, 1H), 3.14 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.44 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 6.88 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.93 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 3 Hz, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 323 (M+H)⁺.

5 Exemplo 10

5-[4-((1S,2S)-2-((2R)-2-Metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]pirimidina

O composto de título foi preparado usando o procedimento descrito no Exemplo 2B substituindo ácido 5-pirimidina borônico por ácido 4-cianofenila borônico. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.26 (m, 2H), 1.45 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 2.09 (m, 3H), 10 2.35 (m, 1H), 3.12 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.46 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 7.32 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 9 Hz, 2H), 9.04 (s, 2H), 9.12 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 317 (M+H)⁺.



Exemplo 11

5-[4-((1R,2R)-2-((2S)-2-Metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]pirimidina

15 O composto de título foi preparado usando o procedimento descrito no Exemplo 4B substituindo o ácido 5-pirimidina borônico por ácido 4-cianofenila borônico. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.09 (m, 1H), 1.17 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.95 (m, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.66 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2.79 (q, J = 9 Hz, 1H), 2.99 (m, 1H), 3.20 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3.49 (m, 1H), 7.29 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.63 (d, 20 J = 9 Hz, 2H), 9.03 (s, 2H), 9.10 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 317 (M+H)⁺.

Exemplo 12

5-[4-((1R,2R)-2-((2R)-2-Metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]pirimidina

O composto de título foi preparado usando o procedimento descrito no Exemplo 3D substituindo ácido 5-pirimidina borônico por ácido 4-cianofenila borônico. ¹H NMR (300 25 MHz, CD₃OD) δ 1.00 (m, 1H), 1.11 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.53 (q, J = 9 Hz, 1H), 2.62 (m, 1H), 3.23 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3.34 (m, 1H), 7.27 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 9 Hz, 2H), 9.03 (s, 2H), 9.10 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 317 (M+H)⁺.

Exemplo 13

30 2,4-Dimetóxi-5-[4-((1R,2R)-2-((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]pirimidina

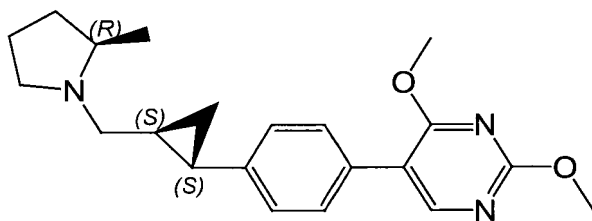
O composto de título foi preparado usando o procedimento descrito no Exemplo 4B

substituindo ácido 2,6-dimetóxi-5-pirimidina borônico por ácido 4-cianofenila borônico. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.03 (m, 1H), 1.11 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.39 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.93 (m, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.58 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2.73 (q, J = 9 Hz, 1H), 2.91 (m, 1H), 3.15 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3.45 (m, 1H), 4.03 (s, 6H), 7.16 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.22 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 354 (M+H)⁺.

Exemplo 14

2,4-Dimetóxi-5-[4-((1R,2R)-2-((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil]fenil]pirimidina

O composto de título foi preparado usando o procedimento descrito no Exemplo 3D substituindo ácido 2,6-dimetóxi-5-pirimidina borônico por ácido 4-cianofenila borônico. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.04 (m, 1H), 1.15 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.97 (m, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.57 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2.87 (q, J = 9 Hz, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.34 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3.50 (m, 1H), 4.03 (s, 6H), 7.16 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.22 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 354 (M+H)⁺.



Exemplo 15

2,4-Dimetóxi-5-[4-((1S,2S)-2-((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil]fenil]pirimidina

O composto de título foi preparado usando o procedimento descrito no Exemplo 2B substituindo ácido 2,6-dimetóxi-5-pirimidina borônico por ácido 4-cianofenila borônico. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.04 (m, 1H), 1.12 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.39 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.94 (m, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.65 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2.78 (q, J = 9 Hz, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.17 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3.47 (m, 1H), 4.03 (s, 6H), 7.17 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.22 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 354 (M+H)⁺.

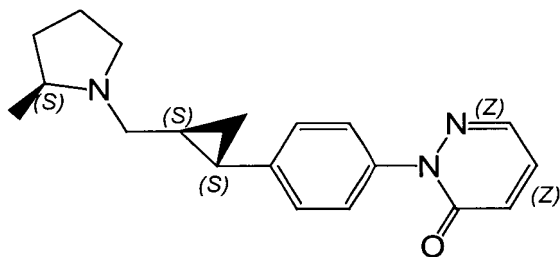
Exemplo 16

2,4-Dimetóxi-5-[4-((1S,2S)-2-((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil]fenil]pirimidina

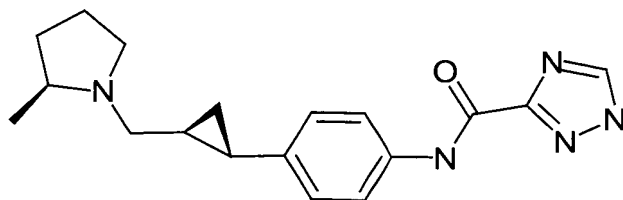
O composto de título foi preparado usando o procedimento descrito no Exemplo 1E substituindo ácido 2,6-dimetóxi-5-pirimidina borônico por ácido 4-cianofenila borônico. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.04 (m, 1H), 1.12 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.39 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.94 (m, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.65 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2.78 (q, J = 9 Hz, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.17 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3.47 (m, 1H), 4.03 (s, 6H), 7.17 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.22 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 354 (M+H)⁺.

Exemplo 172-[4-((1R,2R)-2-[[2(S)-2-Metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]piridazin-3(2H)-ona

Uma solução do produto a partir do Exemplo 4A (47 mg, 0.16 mmol; 1-[2-(4-bromo-fenil)-(1R, 2R)-ciclopropilmetil]-(2S)-2-metil-pirrolidina), 3(2H)-piridazinona (CAS # 504-30-3, 20 mg, 0.2 mmol), iodeto de cobre (1.5 mg, 0.008 mmol), N,N'-trans-dimetil-cicloexano-1,2-diamina (2.3 mg, 0.016 mmol) e fosfato de potássio (75 mg, 0.35 mmol) em uma mistura de tolueno e isopropanol (4 ml, 1:1) foi aquecida a 110 °C em em um frasco com tampa aparafusada por 16 horas. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente, tratada com H₂O e extraída com acetato de etila (2 x 25 mL). A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura e seca com sulfato de magnésio. Após a filtragem, a camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e o óleo resultante foi purificado em sílica gel com 1% a 3% metanol (contendo 10 % NH₄OH concentrado) em diclorometano para proporcionar o composto de título. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.07 (m, 1H), 1.14 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.90 (m, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.70 (q, J = 9 Hz, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.14 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3.44 (m, 1H), 7.07 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.47 (m, 1H), 8.03 (m, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 310 (M+H)⁺.

Exemplo 182-[4-((1S,2S)-2-[[2(S)-2-Metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]piridazin-3(2H)-ona

O composto de título foi preparado usando o procedimento descrito no Exemplo 17 substituindo o produto a partir do Exemplo 1D 1-[[1(S, 2S)-2-(4-bromo-fenil)-ciclopropilmetil]-2(S)-metil-pirrolidina como material de partida em lugar de 1-[2-(4-Bromo-fenil)-(1R, 2R)-ciclopropilmetil]-(2S)-2-metil-pirrolidina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.97 (m, 1H), 1.13 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.85 (m, 3H), 1.93 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.68 (q, J = 9 Hz, 1H), 2.85 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 7.07 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.47 (m, 1H), 8.03 (m, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 310 (M+H)⁺.



Exemplo 19N-[4-((1S,2S)-2-[[2-(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamida

O composto de título foi preparado usando o procedimento descrito no Exemplo 5 34G substituindo 1H-1,2,4-triazola-3-carboxamida por piridazin-3(2H)-ona. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.11 - 1.18 (m, 1H), 1.22 - 1.28 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.47 - 1.53 (m, 1H), 1.67 - 1.74 (m, 1H), 2.01 - 2.15 (m, 3H), 2.24 - 2.35 (m, 1H), 2.91 - 2.99 (m, 1H), 3.13 - 3.23 (m, 1H), 3.33 - 3.43 (m, 2H), 3.60 - 3.68 (m, 1H), 7.34 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 9 Hz, 2H), 9.05 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 326 (M+H)⁺.

10

Exemplo 202-Metil-5-[4-((1S,2S)-2-[[2-(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]-1,3-benzotiazolaExemplo 20A2-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzotiazola

15

Uma solução de 5-bromo-2-metil-benzotiazola (2 g, 8.8 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2.7 g, 10.6 mmol; CAS 73183-34-3), acetato de potássio (3.1 g, 31.7 mmol) e complexo de Pd(dppf)₂Cl₂ diclorometano (1:1) (360 mg, 0.51 mmol) em tetraidrofurano anídrico (70 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi aquecida ao refluxo durante a noite. Após resfriamento a temperatura ambiente, a mistura foi filtrada 20 através de terra diatomácea e lavada com acetato de etila. O filtrado foi lavado com água e salmoura, seco (MgSO₄), filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em sílica gel eluindo com 10% de acetato de etila em hexanos para proporcionar o composto de título. ¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl₃) δ 1.37 (s, 12 H), 2.84 (s, 3 H), 7.75 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H); (DCI/NH₃) m/z 276 (M+H)⁺.

25

Exemplo 20B2-Metil-5-[4-((1S,2S)-2-[[2-(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]-1,3-benzotiazola

O composto de título foi preparado usando o procedimento descrito no Exemplo 1E substituindo o produto a partir do Exemplo 20A por ácido 4-cianofenila borônico. ¹H NMR 30 (300 MHz, CD₃OD) δ 1.01 (m, 1H), 1.14 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.91 (m, 3H), 2.12 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 7.21 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.65 (dd, J = 9 Hz, J = 3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 3 Hz, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 362 (M+H)⁺.

Exemplo 21

35

1,3,5-Trimetil-4-[4-((1S,2S)-2-[[2-(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]-1H-pirazola

O composto de título foi preparado usando o procedimento descrito no Exemplo 1E

substituindo 1,3,5-trimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazola (CAS # 844891-04-9) por ácido 4-cianofenila borônico. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.99 (m, 1H), 1.07 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.29 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.86 (m, 3H), 2.08 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.56 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 7.14 (s, 4H). MS (DCI-NH₃) m/z 324 (M+H)⁺.

Exemplo 22

2,6-Dimetil-3-[4-((1S,2S)-2-((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil]fenil]piridina

O composto de título foi preparado usando o procedimento descrito no Exemplo 1E substituindo ácido 2,6-dimetilpiridina-3-borônico por ácido 4-cianofenila borônico. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.97(m, 1H), 1.09 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.86 (m, 3H), 2.07 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 7.19 (m, 5H), 7.49 (d, J = 9 Hz, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 321 (M+H)⁺.

Exemplo 23

5-[4-((1S,2S)-2-((2S)-2-Metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil]fenil]pirimidina

O composto de título foi preparado usando o procedimento descrito no Exemplo 1E substituindo ácido pirimidina-3-borônico por ácido 4-cianofenila borônico. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.96 (m, 1H), 1.1 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 2.0 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 7.26 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 9 Hz, 2H), 9.03 (s, 2H), 9.09 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 294 (M+H)⁺.

Exemplo 24

N-Isobutila-N-[4-((1S,2S)-2-((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil]fenil]amina

Exemplo 24A

4-[2-[(2S)-2-Metil-pirrolidin-1-ilmetil]-(1S, 2S)-ciclopropil]-fenilamina

Uma solução do produto a partir do Exemplo 1D (640 mg, 2.18 mmol, 1-[(1S, 2S)-2-(4-bromo-fenil)-ciclopropilmetil]-2(S)-metil-pirrolidina), lítio bis(trimetilsilil)amida (560 mg), Pd₂(dba)₃ (100 mg) e P(t-Bu)₃ (10% em hexano, 530 mg) em tolueno (3 mL) foi aquecida em um reator de microondas a 160 °C por 40 minutos. A mistura foi diluída com diclorometano e H₂O e dividida. A camada aquosa foi extraída com DCM e as camadas orgânicas foram combinadas, secas e concentradas para proporcionar um resíduo marrom que foi purificado em sílica gel eluindo com 3% de metanol (contendo 10 % NH₄OH concentrado) em diclorometano para proporcionar o composto de título. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.73 (m, 1H), 0.85 (m, 1H), 1.07 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.41 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.76 (m, 3H), 2.0 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 6.65 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 231 (M+H)⁺.

Exemplo 24B

N-Isobutila-N-[4-((1S,2S)-2-((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil]fenil]amina

Uma solução do produto a partir do Exemplo 24A (35 mg, 0.15 mmol, 4-{2-[(2S)-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil]-(1S, 2S)-ciclopropil}-fenilamina) e 2-metil-propionaldeído (20 mL, 0.23 mmol) em etanol (8 mL) foi tratada com borano-piridina (30 mL) a temperatura ambiente e agitada por 16 horas. A mistura foi concentrada e o resíduo foi purificado em sílica gel eluindo com 3% de metanol (contendo 10 % NH₄OH concentrado) em diclorometano para proporcionar o composto de título. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.82 (m, 1H), 0.94 (m, 1H), 0.95 (d, J = 9 Hz, 6H), 1.17 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.90 (m, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.84 (m, 3H), 3.23 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 6.56 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 287 (M+H)⁺.

Exemplo 25

N-[4-((1S,2S)-2-[(2S)-2-Metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]pirimidin-5-amina

Uma solução do produto a partir do Exemplo 24A (300 mg, 1.3 mmol, 4-{2-[(2S)-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil]-(1S,2S)-ciclopropil}-fenilamina), 5-bromopirimidina (311 mg, 1.95 mmol), tris(dibenzilidina)acetona)dipaládio(0)•clorofórmio (40 mg), Cs₂CO₃ (1 g), e 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (65 mg) em dioxano anídrico (8 mL) foi aquecida a 110 °C por 48 horas. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente, diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura. A camada orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada, concentrada sob pressão reduzida, e purificada em sílica gel eluindo com 3% de metanol (contendo 10 % NH₄OH concentrado) em diclorometano para proporcionar o composto de título. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.84 (m, 1H), 0.96 (m, 1H), 1.14 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.20 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.75 (m, 3H), 1.88 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 7.08 (s, 4H), 8.44 (s, 2H), 8.51 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 309 (M+H)⁺.

Exemplo 26

4'-((1R,2S)-2-{2-[(2R)-2-Metilpirrolidin-1-il]etil]ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrila

Exemplo 26A

3-(4-Bromofenil)prop-2-eno 1-ol

A uma solução de etil trans-4-bromocinamato [CAS 24393-53-1] (8 mL, 42.6 mmol) em diclorometano anídrico (150 mL) sob N₂ foi adicionado gota a gota hidreto de diisobutil alumínio em diclorometano (128 mL, 1M, 128 mmol) a -78 °C. Em seguida da adição, a mistura foi permitida amornar a partir de -78 °C para -30 °C em duas horas. A mistura foi então resfriada de volta a -78 °C e 1 N de HCl aquoso foi adicionado. A camada orgânica foi separada, seca com MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar o composto de título. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.44 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 6.37 (dt, J = 16.5 Hz, J = 6 Hz, 1H), 6.57 (dt, J = 15 Hz, J = 3 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 214 (M+H)⁺.

Exemplo 26B

Bis-dimetilamida de ácido 2-Butila-[1,3,2]dioxaborolano-(S,S)-4,5-dicarboxílico

2-(But-1-il)-tetraidro-4H-1,3,6,2-dioxazaborocine [CAS 92527-13-4] foi preparados a partir de ácido n-butila borônico e 2-(2-hidróxi-etilamino)-etanol [CAS 111-42-2] como reportado em Organic Synthesis, 76, 86-96. Os referidos dioxazaborocine (3 g, 17.5 mmol) e (2S,3S)-2,3-diidróxi-N,N,N',N'-tetrametil-butanodiamida [CAS 63126-52-3] (4.65 g) foram dissolvidos em diclorometano anídrico (95 mL) sob N₂. Salmoura (30 mL) foi adicionada. A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente por 1 hora. As duas camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO₄, filtradas e concentradas em vácuo para proporcionar o composto de título como um óleo. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.82 – 0.9 (m, 5H), 1.25 – 1.45 (m, 4H), 2.98 (s, 6H), 3.2 (s, 6H), 5.52 (s, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 271 (M+H)⁺.

Exemplo 26C

(1R,2R)-[2-(4-Bromofenil)ciclopropil]metanol

A uma solução a –10 °C de dimetóxietano (1.2 mL, 2 equivalentes) em diclorometano anídrico (30 mL) sob N₂ foi adicionado gota a gota, dietilzinco (12 mL, 1M em diclorometano) seguido por adição gota a gota de diiodometano (1.8 mL) por 15 minutos, mantendo a temperatura abaixo de –5 °C. A mistura foi agitada outros 10 minutos a –10 °C após a adição, então uma solução de dioxaborolano a partir do Exemplo 26B (1.8 g em 5 mL diclorometano) foi adicionada por 6 minutos a –5 °C. Uma solução de alqueno a partir do Exemplo 26A (1 g em 5 mL diclorometano) foi então adicionada gota a gota. O banho de resfriamento foi removido e a mistura foi agitada durante a noite. A mistura foi rapidamente resfriada com a adição de NH₄Cl aquoso saturado, e 10% de HCL aquoso. A referida mistura foi extraída com éter duas vezes. Os extratos orgânicos combinados foram tratados com 2N de NaOH aquoso (40 mL) e 30% de H₂O₂ aquoso (5 mL) e então agitada por 5 minutos. A camada orgânica separada foi então lavada seqüencialmente com 10% de HCL aquoso, Na₂S₂O₃, aquoso NaHCO₃ aquoso, e salmoura. A camada orgânica foi seca (MgSO₄) e filtrada. O filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado em sílica gel eluindo com 4:1 hexanos/acetato de etila para proporcionar o composto de título.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.92 – 1.0 (m, 2H), 1.45 – 1.48 (m, 2H), 1.76 – 1.85 (m, 1H), 3.61 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 228 (M+H)⁺.

Exemplo 26D

(1R,2R)-2-(4-Bromofenil)ciclopropano carbaldeído

DMSO (0.8 mL, 3 equivalentes) foi adicionado gota a gota a uma solução de cloreto de oxalila (0.48 mL) em diclorometano anídrico (50 mL) sob N₂ a –78 °C. Uma solução do álcool a partir do Exemplo 26C (823 mg) em diclorometano (20 mL) foi então adicionado

gota a gota a -78°C . A agitação nesta temperatura foi continuada por 30 minutos, então trietilamina (2 mL, 4 equivalentes) foi adicionado, e o banho com gelo seco foi removido. Após agitação por 1 hora, a mistura foi tratada com NH_4Cl aquoso saturado. A mistura foi extraída com éter. Os extratos orgânicos combinados foram secos (MgSO_4) e filtrados. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por eluição através de um chumaço de sílica gel com hexano para proporcionar o composto de título. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.48 (m, 1H), 1.65 (dt, $J = 9$ Hz, $J = 6$ Hz, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 6.98 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 9.46 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H). MS (DCI- NH_3) m/z 226 (M+H) $^+$.

Exemplo 26E

1-Bromo-4-[(1R,2S)-2-vinilciclopropil]benzeno

Uma solução do aldeído do Exemplo 26D (500 mg, 2.22 mmol) e iodeto de metiltrifenilfônio [CAS 2065-66-9] (1.17 g) em diclorometano anídrico (50 mL) foi agitada a 0°C sob N_2 . T-butóxido de potássio (340 mg) foi adicionado à referida mistura resfriada. O banho de gelo foi removido, e a mistura foi agitada a temperatura ambiente por uma hora. A mistura foi rapidamente resfriada com NH_4Cl aquoso saturado. A mistura foi extraída com diclorometano e os extratos orgânicos combinados foram secos (MgSO_4) e filtrados. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado em sílica gel com hexanos para proporcionar o composto de título. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.1 – 1.2 (m, 2H), 1.6 – 1.7 (m, 1H), 1.84 - 1.92 (m, 1H), 5.05 (ddd, $J = 34$ Hz, $J = 9$ Hz, $J = 1$ Hz, 1H), 5.52 (ddd, $J = 18$ Hz, $J = 10$ Hz, $J = 9$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 9$ Hz, 2H). MS (DCI- NH_3) m/z 224 (M+H) $^+$.

Exemplo 26F

2-[(1S,2R)-2-(4-Bromofenil)cicloprop-1-il]etanol

A uma solução de alqueno a partir do Exemplo 26E (2.25 g, 10 mmol) em THF anídrico (50 mL) sob N_2 foi adicionado borano-THF (13 mL, 1M) a 0°C . A mistura foi agitada a temperatura ambiente por duas horas então resfriada a 0°C . Solução de peróxido de hidrogênio aquoso (35%, 3.5 mL) foi adicionada, o banho de gelo foi removido e a mistura foi permitida amornar a temperatura ambiente e a agitação foi continuada por 10 minutos. A mistura foi rapidamente resfriada com NH_4Cl aquoso saturado e extraída com éter. Os extratos orgânicos combinados foram secos (MgSO_4) e filtrados. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em sílica gel com 4:1 hexanos/acetato de etila para proporcionar o composto de título. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.8 – 0.92 (m, 2H), 1.02 – 1.1 (m, 1H), 1.46 (s, 1H), 1.6 – 1.7 (m, 2H), 3.75 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 6.9 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 9$ Hz, 2H). MS (DCI- NH_3) m/z 241 (M+H) $^+$.

Exemplo 26G

4'-[(1R,2S)-2-(2-Hidróxietyl)cicloprop-1-il]bifenil-4-carbonitrila

Uma solução de Exemplo 26F (1.2 g, 5 mmol), ácido 4-cianofenila borônico [CAS 126747-14-6] (1.46 g, 2 equivalentes), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (350 mg), e Cs₂CO₃ (6.5 g) em isopropanol (80 mL) sob N₂ foi agitada ao refluxo durante a noite. A mistura foi dividida entre acetato de etila e H₂O. A camada orgânica foi lavada com NaHOCO₃ aquoso saturado e então com salmoura. A camada orgânica foi então seca (MgSO₄) e filtrada. O filtrado foi concentrado em vácuo e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em sílica gel eluída com 4:1 hexanos/acetato de etila para proporcionar o composto de título. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.85 – 1.03 (m, 2H), 1.12 – 1.2 (m, 1H), 1.65 – 1.7 (m, 3H), 3.78 (t, J = 6 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.68 (q, J = 9 Hz, 4H). MS (DCI-NH₃) m/z 264 (M+H)⁺.

Exemplo 26H

Éster etílico de ácido 2-[(1S,2R)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-ciclopropil]-metanosulfônico

A uma solução de Exemplo 26G (560 mg, 2.13 mmol) e cloreto de metanosulfonila (0.22 mL, 1.2 equivalentes) em diclorometano (10 mL) sob N₂ foi adicionado trietilamina (0.42 mL, 1.4 equivalentes) a 0 °C. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 5 horas. A mistura foi tratada com H₂O, e a camada orgânica foi lavada com salmoura, então seca (MgSO₄) e filtrada. O filtrado foi concentrado em vácuo e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em sílica gel eluída com 4:1 hexanos/acetato de etila para proporcionar o composto de título. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.9 – 1.08 (m, 2H), 1.18 – 2.02 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 4.35 (t, J = 6 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.68 (q, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 342 (M+H)⁺.

Exemplo 26I

4'-((1R,2S)-2-{2-[(2R)-2-Metilpirrolidin-1-il]etil}ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrila

A uma solução de mesilato a partir do Exemplo 26H (500 mg, 1.47 mmol) e carbonato de potássio (0.446 g, 3.24 mmol) em DMF (10 mL) foi adicionado hidrobrometo de (R)-2-metilpirrolidina [CAS 117607-13-3] (300 mg, 1.81 mmol). A mistura foi agitada a 50 °C durante a noite. A mistura foi dividida entre acetato de etila e H₂O. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca (MgSO₄), e concentrada em vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em sílica gel eluída com 7.5/20/70 MeOH/EtOAc/CH₂Cl₂ para proporcionar o composto de título. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, base livre): δ 0.85 – 0.9 (m, 1H), 1.03 - 1.0 (m, 1H), 1.14 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.4 - 2.4 (m, 11H), 2.9 (m, 1H), 3.15 - 3.23 (m, 1H), 7.15 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.66 (q, J = 9 Hz, 4H). MS (DCI-NH₃) m/z 331.2 (M+H)⁺. Anal. Calc. para C₂₃H₂₆N₂ · C₄H₆O₆ · 1.25 H₂O (Sal de ácido L-tartárico): C, 64.46; H, 6.91; N, 5.57. Encontrado: C, 64.46; H, 6.91; N, 5.57.

Exemplo 27

(2R)-1-{2-[(1S,2R)-2-(4-Bromofenil)ciclopropil]etil}-2-metilpirrolidina

Exemplo 27A

Éster etílico de ácido 2-[2-(4-bromo-fenil)-ciclopropil]-(1S,2R)-Metanosulfônico

O álcool a partir do Exemplo 26F, 2-[(1S,2R)-2-(4-bromofenil)cicloprop-1-il]etanol, foi convertido em éster etílico de ácido 2-[2-(4-bromo-fenil)-ciclopropil]-(1S,2R)-metanosulfônico de acordo com os métodos delineados no Exemplo 26H.

5 Exemplo 27B(2R)-1-{2-[(1S,2R)-2-(4-Bromofenil)ciclopropil]etil}-2-metilpirrolidina

O composto de título foi preparado de acordo com os métodos delineados no Exemplo 26I substituindo o produto a partir do Exemplo 27A, éster etílico de ácido 2-[2-(4-bromo-fenil)-ciclopropil]-(1R,2R)-metanosulfônico, pelo produto a partir do Exemplo 26H. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, base livre): δ 0.75 – 0.9 (m, 2H), 0.97 - 1.04 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.5 - 1.65 (m, 8H), 1.85 – 2.35 (m, 3H), 2.85 – 2.95 (m, 1H), 3.12 - 3.20 (m, 1H), 6.9 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 310 (M+H)⁺.

Exemplo 284'-((1S,2R)-2-{2-[(2R)-2-Metilpirrolidin-1-il]etil}cicloprop-1-il)-1,1'-bifenil-4-carbonitrila15 Exemplo 28A2-Butila-[1,3,2]dioxaborolano-(R,R)-4,5-diácido carboxílico bis-dimetilamida

2-(But-1-il)-tetraidro-4H-1,3,6,2-dioxazaborocine [CAS 92527-13-4] (3 g, 17.5 mmol), que foi preparado a partir de ácido n-butila borônico e 2-(2-hidróxi-etilamino)-etanol [CAS 111-42-2] como reportado em Organic Synthesis, 76, 86-96, e (2R,3R)-2,3-diidróxi-N,N,N',N'-tetrametil-butanodiamida [CAS 26549-65-5] (9.85 g) foram dissolvidas em diclorometano anídrico (160 mL) sob N₂. Salmoura (25 mL) foi adicionada. A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente por cerca de 16 horas. As duas camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 50 mL de salmoura, seca sobre MgSO₄, filtradas e concentradas em vácuo para proporcionar o composto de título como um óleo.

Exemplo 28B(1S,2S)-[2-(4-Bromofenil)ciclopropil]metanol

A uma solução a -10 °C de dimetóxietano (5.2 mL) em diclorometano anídrico (200 mL) sob N₂ foi adicionado gota a gota, dietilzinco (62.6 mL, 1M em diclorometano) seguido por adição gota a gota de diiodometano (10.1 mL), mantendo a temperatura abaixo de -5 °C. A mistura foi agitada por outros 10 minutos a 10 °C após a adição, então uma solução de dioxaborolano (2-butila-[1,3,2]dioxaborolano-(R,R)-4,5-diácido carboxílico bis-dimetilamida) (8.8 g em 40 mL diclorometano) foi adicionada a 5 °C. Uma solução de alqueno a partir do Exemplo 26A (3-(4-bromofenil)prop-2-1-ol, 5.3 g em 50 mL diclorometano) foi então adicionada gota a gota. O banho de resfriamento foi removido e a mistura foi agitada durante a noite. A mistura foi rapidamente resfriada com a adição de NH₄Cl aquoso saturado, e 10% De HCL aquoso. A referida mistura foi extraída com éter duas vezes. Os

extratos orgânicos combinados foram tratados com 2N de NaOH aquoso (250 mL) e 30% de H₂O₂ aquoso (35 mL) e então agitada por 5 minutos. A camada orgânica foi então lavada seqüencialmente com 10% de HCL aquoso, Na₂S₂O₃ aquoso, NaHCO₃ aquoso, e salmoura. A camada orgânica foi seca (MgSO₄) e filtrada. O filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado em sílica gel eluindo com hexanos/acetato de etila para proporcionar o composto de título.

Exemplo 28C

(1S,2S)-2-(4-Bromofenil)ciclopropano carbaldeído

DMSO (3 equivalentes) foi adicionado gota a gota a uma solução de cloreto de oxalila em diclorometano anídrico sob N₂ a -78 °C. Uma solução do álcool a partir do Exemplo 28B ((1S,2S)-[2-(4-bromofenil)ciclopropil]metanol) em diclorometano foi então adicionada gota a gota a -78 °C. A agitação nesta temperatura foi continuada por 30 minutos, então trietilamina (4 equivalentes) foi adicionada e o banho com gelo seco foi removido. Após agitação por 1 hora, a mistura foi tratada com NH₄Cl aquoso saturado. A mistura foi extraída com éter. Os extratos orgânicos combinados foram secos (MgSO₄) e filtrados. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por eluição através de um chumaço de sílica gel com hexano para proporcionar o composto de título.

Exemplo 28D

1-Bromo-4-[(1S,2R)-2-vinilciclopropil]benzeno

Uma solução do aldeído do Exemplo 28C [(1S,2S)-2-(4-bromofenil)ciclopropano carbaldeído] e iodeto de metiltrifenilfônio [CAS 2065-66-9] em diclorometano anídrico foi agitada a 0 °C sob N₂. T-butóxido de potássio foi adicionado à referida mistura resfriada. O banho de gelo foi removido e a mistura foi agitada a temperatura ambiente por uma hora. A mistura foi rapidamente resfriada com NH₄Cl aquoso saturado. A mistura foi extraída com diclorometano e os extratos orgânicos combinados foram secos (MgSO₄) e filtrados. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado em sílica gel com hexanos para proporcionar o composto de título.

Exemplo 28E

2-[(1R,2S)-2-(4-Bromofenil)cicloprop-1-il]etanol

A uma solução de alqueno a partir do Exemplo 28D (1-bromo-4-[(1S,2R)-2-vinilciclopropil]benzeno) em THF anídrico (50 mL) sob N₂ foi adicionado borano-THF a 0 °C. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por duas horas e então resfriada a 0 °C. Solução de peróxido de hidrogênio aquoso (30 %) foi adicionada, o banho de gelo foi removido, e a mistura foi permitida amornar a temperatura ambiente com agitação continuada por 10 minutos. A mistura foi rapidamente resfriada com NH₄Cl aquoso saturado e extraída com éter. Os extratos orgânicos combinados foram secos (MgSO₄) e filtrados. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em sílica gel com 4:1

hexanos/acetato de etila para proporcionar o composto de título.

Exemplo 28F

4'-[(1S,2R)-2-(2-Hidróxietil)cicloprop-1-il]bifenil-4-carbonitrila

Uma solução do produto do Exemplo 28E (2-[(1R,2S)-2-(4-bromofenil)cicloprop-1-il]etanol), ácido 4-cianofenila borônico [CAS 126747-14-6] (2 equivalentes), Pd(PPh₃)₂Cl₂, e Cs₂CO₃ em isopropanol sob N₂ foi agitada ao refluxo durante a noite. A mistura foi dividida entre acetato de etila e H₂O. A camada orgânica foi lavada com NaHOCO₃ aquoso saturado e então com salmoura. A camada orgânica foi então seca (MgSO₄) e filtrada. O filtrado foi concentrado em vácuo e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em sílica gel eluída com 4:1 hexanos/acetato de etila para proporcionar o composto de título.

Exemplo 28G

Éster etílico de ácido, 2-[(1R,2S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-ciclopropil]-metanosulfônico

A uma solução do produto do Exemplo 28F (4'-[(1S,2R)-2-(2-hidróxietil)cicloprop-1-il]bifenil-4-carbonitrila) e cloreto de metanosulfonila (1.2 equivalentes) em diclorometano sob N₂ foi adicionado trietilamina (1.4 equivalentes) a 0 °C. A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a noite, e então a mistura foi tratada com H₂O. A camada orgânica separada foi lavada com salmoura, seca (MgSO₄) e filtrada. O filtrado foi concentrado em vácuo e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em sílica gel eluída com 4:1 hexanos/acetato de etila para proporcionar o composto de título.

Exemplo 28H

4'-((1S,2R)-2-{2-[(2R)-2-Metilpirrolidin-1-il]etil}ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrila

A uma solução de mesilato a partir do Exemplo 28G (éster etílico de ácido, 2-[(1R,2S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-ciclopropil]-metanosulfônico) e carbonato de potássio em DMF foi adicionado hidrobrometo de (R)-2-metilpirrolidina [CAS 117607-13-3]. A mistura foi agitada a 50 °C durante a noite. A mistura foi dividida entre acetato de etila e H₂O. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca (MgSO₄), e concentradas em vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em sílica gel eluída com 7.5/20/70 MeOH/EtOAc/CH₂Cl₂ para proporcionar o composto de título. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, base livre): δ 0.88 – 1.0 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.4 - 2.4 (m, 11H), 2.9 (m, 1H), 3.15 - 3.23 (m, 1H), 7.15 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.66 (q, J = 9 Hz, 4H). MS (DCI-NH₃) m/z 331.2 (M+H)⁺. Anal. Calc. para C₂₃H₂₆N₂.C₄H₆O₆ 1.25 H₂O (Sal de ácido L-tartárico): C, 64.46; H, 6.91; N, 5.57. Encontrado: C, 64.46; H, 6.91; N, 5.57.

Exemplo 29

4'-((1R,2S)-2-{2-[(2R)-2-Metilpirrolidin-1-il]etil}ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrila

Exemplo 29A

3-(4-Bromofenil)-N-metóxi-N-metilacrilamida

Uma solução de cloreto de oxalila em diclorometano (2 M, 100 mL, 200 mmol) foi

adicionada gota a gota a uma solução agitada de ácido trans-4-bromocinâmico [CAS 1200-07-3] (25.0 g, 110 mmol) e DMF (0.5 mL) em diclorometano (300 mL) a 0 °C sob uma atmosfera de nitrogênio seco. A linha de nitrogênio e o banho de resfriamento foram removidos e a mistura foi agitada a temperatura ambiente até que a evolução dos gases tenha cessado. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida, e o resíduo foi redissolvido em diclorometano (200 mL). A solução resultante foi adicionada gota a gota a uma solução agitada de hidrocloreto de N,O-dimetilhidróxilamina (21.5 g, 220 mmol) e trietilamina (61.4 mL, 440 mmol) em diclorometano (150 mL) a 0 °C. Quando a adição foi completada, o banho de resfriamento foi removido e a mistura foi agitada durante a noite a temperatura ambiente. O material insolúvel foi removido por filtragem e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido entre acetato de etila e 10% de ácido cítrico aquoso. A camada orgânica foi sucessivamente lavada com 10% de ácido cítrico aquoso, 3N de hidróxido de sódio aquoso, e salmoura. A solução de acetato de etila foi então seca (MgSO₄) e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (65:35 hexano/acetato de etila) para proporcionar o composto de título. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.31 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 7.02 (d, J = 15 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 9 Hz, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 270 (M+H)⁺, m/z 287 (M+NH₄)⁺.

Exemplo 29B

N-metóxi-N-metil-amida de ácido 2-(4-Bromo-fenil)-trans-ciclopropano carboxílico, (racêmico)

Uma solução agitada de iodeto de trimetilsulfoxônio (26.78 g, 119 mmol) em DMSO (100 mL) a 0 °C foi tratada com hidreto de sódio (60% dispersão oleosa, 4.57 g, 114 mmol) em pequenas porções. Quando a adição foi completada, o banho de gelo foi removido e a mistura foi agitada a temperatura ambiente por 45 minutos. Uma solução de alqueno intermediário a partir do Exemplo 29A (26.85 g, 99 mmol) em DMSO (100 mL) foi adicionada gota a gota à mistura e a agitação foi continuada durante a noite. A mistura foi diluída com cloreto de amônia aquosa saturada e a mistura foi extraída com éter dietílico (4 X 100 mL). Os extratos combinados foram secos (MgSO₄) e filtrados. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para proporcionar um óleo que foi purificado por cromatografia de coluna (70:30 hexano/acetato de etila) para proporcionar o composto de título. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.23 - 1.31 (m, 1H), 1.60 - 1.67 (m, 1H), 2.32 - 2.42 (m, 1H), 2.42 - 2.50 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 7.00 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 284 (M+H)⁺, m/z 301 (M+NH₄)⁺.

Exemplo 29C

Ácido 2-(4-Bromo-fenil)-trans-ciclopropano carboxílico (racêmico)

Uma solução do produto a partir do Exemplo 29B (24.3 g, 86 mmol) e t-butóxido de

potássio (80.8 g, 684 mmol) em éter dietílico (900 mL) e água (10 mL) foi agitada a temperatura ambiente por três dias. A mistura foi então lentamente acidificada pela adição de ácido hidrocloreídrico concentrado. A camada de éster foi lavada com salmoura e a camada aquosa acídica foi extraída com acetato de etila (2 X 100 mL). A camada de éster e os extratos de acetato de etila foram combinados, secos (MgSO₄), e filtrados. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para proporcionar o composto de título. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.33 - 1.42 (m, 1H), 1.63 - 1.71 (m, 1H), 1.84 - 1.91 (m, 1H), 2.51 - 2.60 (m, 1H), 6.98 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 9 Hz, 2H), 11.08 (br s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 258 (M+NH₄)⁺.

10

Exemplo 29D

[(1R,2R)-2-(4-Bromofenil)ciclopropil]-{(1S,5R,7R)-(10,10-dimetil-3,3-dioxo-3λ⁶-tia-4-azatriciclo[5.2.1.0^{1.5}]dec-4-il)}metanona

e

15

[(1S,2S)-2-(4-Bromofenil)ciclopropil]-{(1S,5R,7R)-(10,10-dimetil-3,3-dioxo-3λ⁶-tia-4-azatriciclo[5.2.1.0^{1.5}]dec-4-il)}metanona

Uma solução agitada de trans-ciclopropil racêmico intermediário em Exemplo 29C (20.5 g, 85 mmol) em DMF (100 mL) foi tratada com 1,1'-carbonildiimidazola (15.2 g, 94 mmol) sob uma atmosfera de nitrogênio seco. A mistura foi agitada a 40 °C por 1 hora e então (1S)-(-)-2,10-canforsultam ([CAS 94594-90-8], Aldrich catalog number 29,835-2) (25.82 g, 120 mmol) e DBU (12.7 mL, 85 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada a 40 °C por 6 horas e então a temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi então dividida entre acetato de etila e aquosos 2 N ácido hidrocloreídrico. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado e então com salmoura. A solução de acetato de etila foi então seca (MgSO₄), e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (90:5:5 hexano/diclorometano/isopropanol). Secagem a alto vácuo forneceu uma mistura de diastereômeros. Os diastereômeros foram separados por eluição através de uma coluna quiral (Chiralcel OJ ®, 90:10 hexano/etanol). O primeiro diastereômero a eluir (tempo de retenção: 11.8 minutos) foi identificado por cristalografia de raio-x como dotado de uma configuração S, S absoluta nos carbonos ciclopropila. O último diastereômero a eluir (tempo de retenção: 19 minutos) foi atribuído com a configuração R, R absoluta nos carbonos ciclopropila.

Diastereômeros de eluição precoce (S,S-ciclopropil), [(1S,2S)-2-(4-bromofenil)ciclopropil]-{(1S,5R,7R)-(10,10-dimetil-3,3-dioxo-3λ⁶-tia-4-azatriciclo[5.2.1.0^{1.5}]dec-4-il)}metanona: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.97 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.30 - 1.47 (m, 3H), 1.61 - 1.69 (m, 1H), 1.83 - 1.99 (m, 3H), 2.01 - 2.19 (m, 2H), 2.53 - 2.61 (m, 1H), 2.63 - 2.71 (m, 1H), 3.42 - 3.56 (m, 2H), 3.86 - 3.92 (m, 1H), 7.10 (d, J = 9 Hz,

35

2H), 7.40 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 455 (M+NH₄)⁺.

Diastereômeros de elução tardia(R, R-ciclopropil), [(1R,2R)-2-(4-bromofenil)ciclopropil]-{(1S,5R,7R)-(10,10-dimetil-3,3-dioxo-3λ⁶-tia-4-azatriciclo[5.2.1.0^{1.5}]dec-4-il)}metanona: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.98 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.29 - 1.47 (m, 3H), 1.1.73 - 1.83 (m, 1H), 1.83 - 2.00 (m, 3H), 2.00 - 2.18 (m, 2H), 2.46 - 2.59 (m, 2H), 3.39 - 3.56 (m, 2H), 3.86 - 4.96 (m, 1H), 7.09 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 455 (M+NH₄)⁺.

Exemplo 29E

(1R,2R)-2-(4-Bromofenil)ciclopropano carbaldeído

10 Uma solução de R,R-diastereômero ([[(1R,2R)-2-(4-bromofenil)ciclopropil]-{(1S,5R,7R)-(10,10-dimetil-3,3-dioxo-3λ⁶-tia-4-azatriciclo[5.2.1.0^{1.5}]dec-4-il)}metanona) de elução tardia descrita no Exemplo 29D (5.2 g, 11.86 mmol) em diclorometano (100 mL) foi agitada sob uma atmosfera de nitrogênio seco a -78 °C. Uma solução de 1 M de hidreto de diisobutil alumínio em diclorometano (26.1 mL, 26.1 mmol) foi adicionada gota a gota à
15 mistura. Quando a adição foi concluída, a mistura foi agitada a -78 °C por 3 horas. Metanol (27 mL) foi então adicionado gota a gota a -78 °C. O banho de gelo seco foi então substituído com um banho de água gelada e cloreto de amônia aquosa saturada foi adicionado para resfriar a mistura. Após 10 minutos, o material insolúvel foi removido por filtragem e a camada orgânica foi isolada, seca (MgSO₄), e filtrada. O filtrado foi concentrado
20 sob pressão reduzida para proporcionar um óleo incolor que foi purificado por cromatografia de coluna (9:1 hexano/acetato de etila). Frações contendo o produto foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida para proporcionar o composto de título. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.45-1.57 (m, 1H), 1.70 - 1.78 (m, 1H), 2.11 - 2.19 (m, 1H), 2.55 - 2.63 (m, 1H), 6.99 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 9 Hz, 2H), 9.35 (d, J = 4.5 Hz, 1H). MS (DCI-NH₃)
25 m/z 225 (M+H)⁺, m/z 242 (M+NH₄)⁺.

Exemplo 29F

1-Bromo-4-[(1R,2S)-2-vinil-cicloprop-1-il]benzeno

O aldeído intermediário a partir do Exemplo 29E (2.35 g, 10.44 mmol) foi convertido no alqueno pelos métodos delineados no Exemplo 26E, seguido por cromatografia (100%
30 hexano) proporcionando o composto de título. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.07 - 1.19 (m, 2H), 1.60 - 1.71 (m, 1H), 1.83 - 1.91 (m, 1H), 4.91 - 4.97 (m, 1H), 5.05 - 5.14 (m, 1H), 5.45 - 5.59 (m, 1H), 6.93 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 241 (M+NH₄)⁺.

Exemplo 29G

2-[(1S,2R)-2-(4-Bromofenil)cicloprop-1-il]etanol

O alqueno intermediário a partir do Exemplo 29F (1.64 g, 7.35 mmol) foi convertido no álcool pelo método de Exemplo 26F, seguido por cromatografia (7:3 hexano/acetato de

etila) proporcionando o composto de título. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.96 - 0.79 (m, 2H), 1.00 - 1.14 (m, 1H), 1.54 - 1.76 (m, 3H), 4.91 - 4.97 (m, 1H), 3.76 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 9$ Hz, 2H). MS (DCI- NH_3) m/z 258 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Exemplo 29H

5 4'-[(1R,2S)-2-(2-Hidróxietil)cicloprop-1-il]bifenil-4-carbonitrila

O bromofenil intermediário a partir do Exemplo 29G (0.83 g, 3.44 mmol) foi convertido no bifenil intermediário pelo método de Exemplo 26G, mas com um tempo de reação total de 45 minutos, seguido por cromatografia (7:3 hexano/acetato de etila) proporcionando o composto de título. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.87 - 0.95 (m, 1H), 0.97 - 1.04 (m, 1H), 1.11 - 1.24 (m, 1H), 1.61 - 1.79 (m, 3H), 3.79 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.67 (q, $J = 9$ Hz, 4H). MS (DCI- NH_3) m/z 281 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Exemplo 29I

Éster etílico de ácido, 2-[(1S,2R)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-ciclopropil]-metanosulfônico

O álcool intermediário a partir do Exemplo 29H (0.31 g, 1.18 mmol) foi convertido no mesilato intermediário pelo método de Exemplo 26H para proporcionar o composto de título. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.89 - 0.96 (m, 1H), 1.00 - 1.08 (m, 1H), 1.13 - .24 (m, 1H), 1.76 - .93 (m, 3H), 2.98 (s, 3H), 4.35 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.68 (q, $J = 9$ Hz, 4H). MS (DCI- NH_3) m/z 359 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Exemplo 29J

20 4'-((1R,2S)-2-{2-[(2R)-2-Metilpirrolidin-1-il]etil}ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrila

O mesilato intermediário a partir do Exemplo 29I (0.37 g, 1.08 mmol) foi convertido no produto final pelo método de Exemplo 26I. O composto de título foi obtido após cromatografia de coluna (95:5:traço diclorometano/metanol/hidróxido de amônio). O composto de título foi dissolvido em metanol. À referida solução agitada foi adicionado uma solução de um equivalente de ácido L-tartárico em metanol. Após agitação por 15 minutos, a solução foi concentrada à metade do volume e tratada com éter etílico para induzir a cristalização do composto de título como o mono Sal de ácido L-tartárico. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD , Sal de ácido L-tartárico): δ 0.93 - 1.10 (m, 2H), 1.13 - 1.24 (m, 1H), 1.44 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1.71 - 1.85 (m, 2H), 1.85 - 1.99 (m, 2H), 2.02 - 2.15 (m, 2H), 2.25 - 2.49 (m, 1H), 3.06 - 3.19 (m, 2H), 3.41 - 3.56 (m, 2H), 3.59 - 3.72 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 7.21 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.77 (s, 4H). MS (DCI- NH_3) m/z 331 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 30

4'-((1S,2R)-2-{2-[(2R)-2-Metilpirrolidin-1-il]etil}ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrila

Exemplo 30A

35 (1S,2S)-2-(4-Bromofenil)ciclopropano carbaldeído

Uma solução de S,S-diaстереômero ((1S,2S)-2-(4-bromofenil)ciclopropil]-{(1S,5R,7R)-(10,10-dimetil-3,3-dioxo-3 λ^6 -tia-4-azatriciclo[5.2.1.0 1,5]dec-4-il))metanona) de

elução precoce descrita no Exemplo 29D em diclorometano foi agitada sob uma atmosfera de nitrogênio seco a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. A solução de 1 M de hidreto de diisobutil alumínio em diclorometano foi adicionada gota a gota à mistura. Quando a adição foi concluída, a mistura foi agitada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 3 horas. Metanol foi então adicionado gota a gota a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.

5 O banho de gelo seco foi então substituído com um banho de água gelada e cloreto de amônia aquosa saturada foi adicionado para resfriar a mistura. Após 10 minutos, o material insolúvel foi removido por filtragem e a camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4), e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (9:1 hexano/acetato de etila). Frações contendo o produto foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida para proporcionar o composto de título.

Exemplo 30B

1-Bromo-4-[(1S,2R)-2-vinil-cicloprop-1-il]benzeno

O produto a partir do Exemplo 30A foi submetido às condições delineadas no Exemplo 26E, seguido por cromatografia (100% hexano) para proporcionar o composto de título.

Exemplo 30C

2-[(1R,2S)-2-(4-Bromofenil)cicloprop-1-il]etanol

O produto a partir do Exemplo 30B foi submetido às condições delineadas no Exemplo 26F, seguido por cromatografia (7:3 hexano/acetato de etila) para proporcionar o composto de título.

Exemplo 30D

4'-[(1S,2R)-2-(2-Hidróxietil)cicloprop-1-il]bifenil-4-carbonitrila

O produto a partir do Exemplo 30C foi submetido às condições delineadas no Exemplo 26G, seguido por cromatografia (7:3 hexano/acetato de etila) para proporcionar o composto de título.

Exemplo 30E

Éster etílico de ácido, 2-[(1R,2S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-ciclopropil]-metanosulfônico

O produto a partir do Exemplo 30D foi submetido às condições delineadas em Exemplo 26H para proporcionar o composto de título.

Exemplo 30F

4'-((1S,2R)-2-{2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]etil}ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrila

O produto a partir do Exemplo 30E (éster etílico de ácido, 2-[(1R,2S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-ciclopropil]-metanosulfônico), 0.40 g, 1.17 mmol) foi adicionalmente convertido em 4'-((1S,2R)-2-{2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]etil}ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrila através do procedimento descrito no Exemplo 29J. Cromatografia de coluna (96:4:traços diclorometano/metanol/hidróxido de amônia) proporcionou o composto de título. O composto de título foi dissolvido em éter etílico e gás de HCl anídrico foi borbulhado dentro

da solução para proporcionar o sal hidrocloreto do composto de título que foi cristalizado a partir de metanol/éter etílico. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD , sal hidrocloreto): δ 0.95 - 1.12 (m, 2H), 1.14 - 1.24 (m, 1H), 1.45 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1.66 - 1.81 (m, 1H), 1.81 - 1.93 (m, 3H), 2.00 - 2.17 (m, 2H), 2.27 - 2.41 (m, 1H), 3.07 - 3.26 (m, 2H), 3.43 - 3.56 (m, 2H), 3.64 - 3.75 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.77 (s, 4H). MS (DCI- NH_3) m/z 331 (M+H) $^+$.

Exemplo 31

4'-[(trans)-2-(2-Pirrolidin-1-iletíl)ciclopropil]-1,1'-bifenil-4-carbonitrila

Exemplo 31A

10 terc-Butila(but-3-ynilóxi)dimetilsilano

Uma solução agitada, 0 °C de álcool homopropargila (10 g, 0.14 mol) e cloreto de terc-butiladimetilsilila (21.5 g, 0.14 mol) em diclorometano (50 mL) foi tratada com trietilamina (22.8 mL, 0.168 mol). A mistura foi então agitada durante a noite a temperatura ambiente. A mistura foi lavada com água e a camada orgânica foi seca (MgSO_4) e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia (95:5 hexano/acetato de etila) para proporcionar o composto de título. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.08 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.96 (t, $J = 3$ Hz, 1H), 2.41 (dt, $J = 6$ Hz, $J = 3$ Hz, 2H), 3.75 (d, $J = 6$ Hz, 2H).

Exemplo 31B

20 Terc-butila-dimetil-(4-tributilastannanil-but-3-enilóxi)-silano

Uma solução de Exemplo 31A (1.08 g, 5.87 mmol), hidreto de tri-(n-butila)estanho (1.43 mL, 5.31 mmol), e AIBN (cat.) em benzeno (10 mL) foi agitada a 80 °C por 3 horas. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida para proporcionar o composto de título como um óleo incolor (> 95% E-isômero). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.05 (s, 6H), 0.80 - 0.98 (m, 15H), 0.90 (s, 9H), 1.23 - 1.38 (m, 6H), 1.42 - 1.53 (m, 6H), 2.34 - 2.40 (m, 2H), 3.66 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 5.94 - 5.98 (m, 2H).

Exemplo 31C

4'-[4-(Terc-butila-dimetil-silanilóxi)-but-1-enil]-bifenil-4-carbonitrila

Uma solução de Exemplo 31B (4.95 g, 10.4 mmol), 4'-cianobifenil triflato (3.1 g, 9.48 mmol, preparada a partir de 4'-hidróxibifenil-4-carbonitrila por métodos padrão), e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.332 g, 0.47 mmol) em DMF (20 mL) foi agitada a 80 °C durante a noite. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente e dividida entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi seca (MgSO_4) e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (97.5:2.5 hexano/acetato de etila) para proporcionar o composto de título. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.07 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 2.46 (q, $J = 6$ Hz, 2H), 3.75 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 6.32 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.65 - 7.74 (m, 4H). MS (DCI- NH_3) m/z 364

(M+H)⁺, m/z 359 (M+NH₄)⁺.

Exemplo 31D

Trans-4'-[2-[2-(terc-butiladimetilsilanilóxi)etil]ciclopropil]bifenil-4-carbonitrila

(racêmico)

5 A reação de ciclopropanação foi conduzida de acordo com o procedimento em Tetrahedron Letters 1998, 39, 8621 - 8624. Uma solução agitada de dietil zinco (1 M em hexano, 4.1 mL, 4.1 mmol) em diclorometano (10 mL) foi resfriada a 0 °C. Uma solução de ácido trifluoacético (0.32 mL, 4.1 mmol) em diclorometano (2 mL) foi adicionada gota a gota à mistura fria. A agitação a 0 °C foi continuada por 20 minutos, e então uma solução de diiodometano (0.4 mL, 4.9 mmol) em diclorometano (2 mL) foi adicionada gota a gota à
10 mistura fria. Após 20 minutos, uma solução de Exemplo 31C (0.6 g, 1.65 mmol) em diclorometano (5 mL) foi adicionada à mistura e o banho de gelo foi removido. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 3 horas, diluída com 0.1 N de HCL aquoso e extraída com hexano. O produto bruto foi purificado por cromatografia de camada delgada preparatória (97:3 hexano/acetato de etila) para proporcionar o composto de título. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.04 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.84 - 0.97 (m, 2H), 0.89 (s 3H), 1.56 - 1.75 (m, 3H), 3.74 (t, J = 6Hz, 2H), 7.14 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 378 (M+H)⁺, m/z 359 (M+NH₄)⁺

Exemplo 31E

Trans-4'-[2-[2-(terc-butila-dimetil-silanilóxi)-etil]-ciclopropil]-bifenil-4-carbonitrila

(racêmico)

20 Uma solução de 1 M de fluoreto de tetrabutilamônio em THF (3.1 mL, 3.1 mmol) foi adicionado uma solução agitada a temperatura ambiente do Exemplo 31D (0.585 g, 1.55 mmol) em THF (5 mL). A mistura foi agitada por 2 horas, dividida entre acetato de etila e
25 água. A camada orgânica foi seca (MgSO₄) e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (65:35 hexano/acetato de etila) para proporcionar o composto de título. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.87 - 0.97 (m, 1H), 0.97 - 1.05 (m, 1H), 1.12 - 1.21 (m, 1H), 1.64 - 1.79 (m, 2H), 3.76 - 3.84 (m, 2H), 7.15 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.68 (q, J = 9 Hz, 4H). MS (DCI-NH₃) m/z 281
30 (M+H)⁺.

Exemplo 31F

Éster etílico de ácido, trans-2-[2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-ciclopropil]-metanosulfônico

(racêmico)

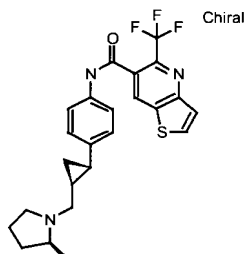
35 Trietilamina (0.18 mL, 1.29 mmol) foi adicionada a uma solução agitada a temperatura ambiente do Exemplo 31E (0.24 g, 0.91 mmol) e cloreto de metanosulfonila (0.092 mL, 1.19 mmol) em diclorometano (10 mL). Após agitação por 30 minutos, a mistura foi lavada com água. A camada orgânica foi seca (MgSO₄), e filtrada. O filtrado foi

concentrado sob pressão reduzida para proporcionar o produto bruto do composto de título. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.89 – 0.96 (m, 1H), 1.01 - 1.08 (m, 1H), 1.13 – 1.23 (m, 1H), 1.76 - 1.83 (m, 1H), 1.83 – 1.93 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 4.35 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.68 (q, $J = 9$ Hz, 4H). MS (DCI- NH_3) m/z 359 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

5 Exemplo 31G

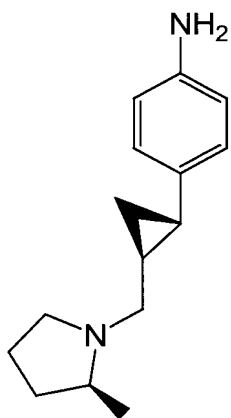
4'-[*(trans)*-2-(2-Pirrolidin-1-iletíl)ciclopropil]-1,1'-bifenil-4-carbonitrila

Uma solução de Exemplo 31F (0.054 g, 0.158 mmol) em pirrolidina (5 mL) foi agitada ao refluxo durante a noite. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (95:5 diclorometano/metanol) para proporcionar o composto de título. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.84 – 0.91 (m, 1H), 0.92 - 1.0 (m, 1H), 1.05 – 1.16 (m, 1H), 1.5 - 1.9 (m, 8H), 2.48 – 2.75 (m, 5H), 7.14 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.65 (q, $J = 9$ Hz, 4H). MS (DCI- NH_3) m/z 317 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



Exemplo 32

15 N-[4-((1*S*,2*S*)-2-[[*(2S)*-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]-5-(trifluórmetil)tieno[3,2-*b*]piridina-6-carboxamida



Exemplo 32A

4-((1*S*,2*S*)-2-(((*S*)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)anilina

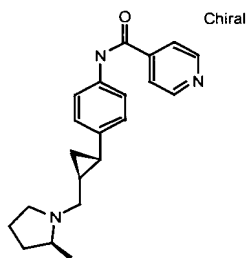
20 Uma solução do produto a partir do Exemplo 1D (1.72 g, 5.85 mmol), lítio bis(trimetilsilil)amida (1.51 g, 8.78 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (268 mg, 0.29 mmol) e tri-*t*-butilfosfina (1.42 g, 10% em hexano, 0.702 mmol) em tolueno anídrico (10 mL) foi aquecida a 120 °C em um tubo selado por 16 horas. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente, tratada com HCl (1 M) e extraída com acetato de etila (2 x 75 mL). As camadas orgânicas foram

combinadas, lavadas com H₂O e salmoura, e secas com sulfato de magnésio. Após a filtragem, a camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e o óleo resultante foi purificado em sílica gel com 1% a 3% de metanol (contendo 10 % de NH₄OH concentrado) em diclorometano para proporcionar o composto de título. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.70 - 0.76 (m, 1H), 0.82 - 0.88 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.03 - 1.11 (m, 1H), 1.35 - 1.48 (m, 1H), 1.60 - 1.66 (m, 1H), 1.69 - 1.87 (m, 3H), 1.92 - 2.04 (m, 1H), 2.27 (dd, J = 12 Hz, J = 9Hz, 1H), 2.32-2.40 (m, 1H), 3.12 (dd, J = 12 Hz, J = 3 Hz, 1H), 3.23 - 3.29 (m, 1H), 6.64 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 231 (M+H)⁺.

Exemplo 32B

10 N-[4-((1S,2S)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]-5-(triflúormetil)tieno[3,2-b]piridina-6-carboxamida

Uma solução do produto a partir do Exemplo 32A (50 mg, 0.22 mmol), ácido 5-(triflúormetil)tieno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (110 mg, 0.44 mmol), e hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (55 mg, 0.28 mmol) em DCM (10 mL) foi tratada com trietilamina (0.061 mL, 0.44 mmol), e agitada a temperatura ambiente por 16 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado em sílica gel com 1% a 3% de metanol (contendo 10 % de NH₄OH concentrado) em diclorometano para proporcionar o composto de título. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.86 - 1.92 (m, 1H), 0.99 - 1.05 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.20 - 1.29 (m, 1H), 1.42 - 1.52 (m, 1H), 1.73 - 1.83 (m, 3H), 1.94 - 2.08 (m, 2H), 2.32 - 2.51 (m, 2H), 3.17 (dd, J = 12 Hz, J = 3 Hz, 1H), 3.26 - 3.30 (m, 1H), 7.10 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 6 Hz, 2H), 8.30 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 460 (M+H)⁺.



Exemplo 33

25 N-(4-[(1S,2S)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil]fenil)isonicotinamida

Uma solução do produto a partir do Exemplo 32A (50 mg, 0.22 mmol); hidrocloreto de isonicotinoil cloreto (62 mg, 0.31 mmol), e 4-dimetilaminopiridina (5 mg, 0.04 mmol) em DCM (10 mL) foi tratada com trietilamina (0.12 mL, 0.86 mmol) e agitada a temperatura ambiente por 16 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado em sílica gel com 1% a 3% de metanol (contendo 10 % de NH₄OH concentrado) em diclorometano para proporcionar o composto de título. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.04 - 1.10 (m, 1H), 1.16 - 1.23 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.37 - 1.42 (m, 1H), 1.66 -

1.77 (m, 1H), 2.01 - 2.08 (m, 3H), 2.25 - 2.36 (m, 1H), 2.94 (dd, J = 6 Hz, J = 3 Hz, 1H), 3.15 - 3.21 (m, 1H), 3.40 (dd, J = 6 Hz, J = 3 Hz, 1H), 3.61 - 3.70 (m, 1H), 7.16 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 6 Hz, 2H), 8.73 (d, J = 3 Hz, 1H), 8.03 (m, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 336 (M+H)⁺.

5

Exemplo 342-[4-((1S,2S)-2-[[[(2S)-2-Metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil]fenil]piridazin-3(2H)-onaExemplo 34A(E)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ol

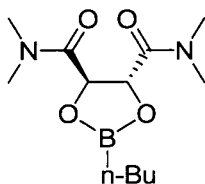
A uma solução de (E)-etil 3-(4-bromofenil)acrilato (25 g, 96 mmol) em DCM (300 ml) sob nitrogênio e resfriada a -78 °C foi adicionado gota a gota DIBAL-H (240 ml, 1M em DCM, 240 mmol) por cerca de 20 minutos. A mistura foi agitada a -78 °C por 2 horas. Então, o banho com gelo seco foi removido. A reação foi diluída com DCM (500 mL), rapidamente resfriada com HCl (1N), e dividida. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com H₂O, secas e concentradas sob pressão reduzida para proporcionar o composto de título. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.43 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 6.37 (dt, J = 16.5 Hz, J = 6 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 15 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 214 (M+H)⁺.

15

Exemplo 34B2-butila-1,3,6,2-dioxazaborocano

A uma solução de 2,2'-azanediildietanol (26.12 g, 246 mmol) em DCM (250 ml) e éter (500 mL) foi adicionado ácido n-butila borônico (25.4 g, 242 mmol) e peneiras moleculares (3A, 4-6 de malha, 65 g). A mesma foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O sólido branco resultante foi recristalizado com DCM/éter para proporcionar cristais brancos como o produto de título. NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.47 (t, J = 9 Hz, 2H), 0.88 (t, J = 6 Hz, 3H), 1.20-1.37 (m, 4H), 2.82 (br, 2H), 3.24 (br, 2H), 3.95 (br, 4H), 4.27 (br, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 172 (M+H)⁺.

25

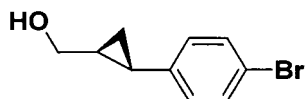
Exemplo 34C(4R,5R)-2-butila-N4,N4,N5,N5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-4,5-dicarboxamida

30

Uma solução do produto a partir do Exemplo 34B (31.3 g, 183 mmol) e (2R,3R)-2,3-diidrôxi-N1,N1,N4,N4-tetrametilsuccinamida (31 g, 149 mmol) em DCM (600 mL) foi tratada com salmoura (120 mL) e agitada a temperatura ambiente por 30 minutos. A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com DCM adicional. As camadas

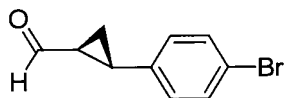
orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura (700 mL), secas com $MgSO_4$, e concentradas sob pressão reduzida para proporcionar o produto de título. NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.83 - 0.90 (m, 6H), 1.26 - 1.42 (m, 5H), 2.98 (s, 6H), 3.20 (s, 6H). MS (DCI- NH_3) m/z 205 (M+H)⁺.

5

Exemplo 34D(1S,2S)-[2-(4-Bromofenil)ciclopropil]metanol

Uma solução de DME (24.39 mL, 235 mmol) em DCM (700 mL) sob atmosfera de nitrogênio foi resfriada a -10 °C, e dietilzinco (235 mL, 1M em hexano, 235 mmol) foi adicionado sobre 5 - 10 minutos seguido por diiodometano (37.9 mL, 469 mmol). O produto a partir do Exemplo 34C (33.0 g, 122 mmol) em 100 mL DCM foi adicionado em 5 - 10 minutos. A temperatura foi mantida a partir de -5° toa -10° C através das adições. O produto a partir do Exemplo 34A, (E)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ol (20 g, 94 mmol) em DCM (150 mL) foi adicionado gota a gota, e a mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente por 16 horas. A mesma foi rapidamente resfriada com NH_4Cl aquoso saturado (300 mL), HCl (1N, 480 mL) e diluída com éter (900 mL). A camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com éter adicional. As camadas orgânicas foram combinadas e tratadas com NaOH (2N, 880 mL). À solução, H_2O_2 (30%, 136 mL) foi adicionado gota a gota embora a reação tenha sido resfriada com um banho de gelo. A solução foi agitada por 5 - 10 minutos. A camada orgânica foi separada, lavada com HCl aquoso saturado (1N), $Na_2S_2O_3$, aquoso saturado $NaHCO_3$ aquoso saturado, e salmoura, seca e concentrada. O resíduo foi cromatografado em sílica gel eluindo com 5% - 15% EtOAc/Hexano para proporcionar o composto de título. ¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.92 - 1.0 (m, 2H), 1.45 - 1.48 (m, 2H), 1.76 - 1.85 (m, 1H), 3.61 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI- NH_3) m/z 228 (M+H)⁺. (ee 94%).

25

Exemplo 34E(1S,2S)-2-(4-Bromofenil)ciclopropano carbaldeído

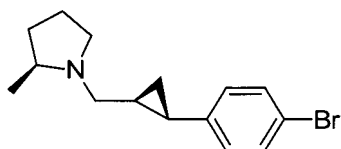
A uma solução de cloreto de oxalila (17.50 mL, 2 M em DCM, 35.0 mmol) em DCM (150 mL) sob atmosfera de nitrogênio e resfriada a -78°C foi adicionado gota a gota DMSO (4.97 mL, 70.0 mmol), seguido com a adicao gota a gota de uma solução do produto a partir do Exemplo 34D, ((1S,2S)-2-(4-bromofenil)ciclopropil)metanol (5.3 g, 23.34 mmol) em DCM (100 mL). A mistura foi agitada por 30 minutos a -78 °C. Então a mistura foi tratada com trietilamina (13.01 mL, 93 mmol), e então a temperatura de reação foi elevada a temperatura

30

ambiente. A mistura foi dividida entre DCM (400 mL) e H₂O (400 mL). A camada orgânica foi separada, lavada com água, seca e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar o produto de título. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.48 (m, 1H), 1.65 (dt, J = 9 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 6.98 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 9 Hz, 2H), 9.46 (d, J = 4.5 Hz, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 226 (M+H)⁺.

Exemplo 34F

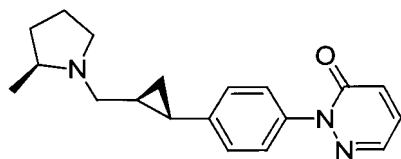
1-[[[(1S,2S)-2-(4-bromofenil)ciclopropil]metil]-(2S)-2-metilpirrolidina



Uma solução do produto a partir do Exemplo 34E, (1S,2S)-2-(4-bromofenil)ciclopropano carbaldeído (5.7 g, 25.3 mmol) em DCM (20 ml) e MeOH (300 mL) foi tratada com tartrato de (S)-2-metilpirrolidina (8.94 g, 38.0 mmol) a temperatura ambiente, e a mistura foi agitada por 5 - 10 minutos. Então, a mistura foi resfriada a 0 °C, e uma solução de NaCNBH₃ (2.51 g, 38.0 mmol) em MeOH (50 mL) foi adicionada gota a gota. Após a adição, a mistura de reação foi elevada a temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura de reação foi tratada com NaOH (1N) até que estivesse básica, extraída com DCM três vezes (500 mL x 3), seca e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi abastecido em uma coluna de sílica gel e eluído com 1% a 3% de metanol (contendo 10% de NH₄OH concentrado) em diclorometano para proporcionar o produto de título. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.87 – 0.92(m, 1H), 0.97 – 1.02 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6 Hz, 2H), 1.22 (m, 1H), 1.39 – 1.49(m, 1H), 1.73 – 1.81(m, 3H), 2.0 (m, 2H), 2.36 (q, J = 6 Hz, 1H), 2.45 (m, 1H), 3.13 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3.25 (m, 1H), 7.00 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 6 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 294 (M+H)⁺.

Exemplo 34G

2-[4-((1S,2S)-2-[[[(2S)-2-Metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil]fenil]piridazin-3(2H)-ona



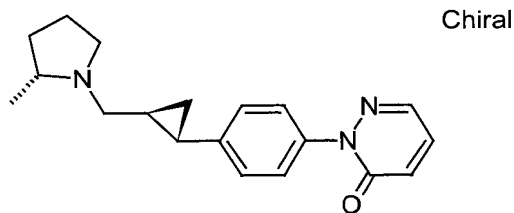
Uma solução do produto a partir do Exemplo 34F, 1-[[[(1S,2S)-2-(4-bromofenil)ciclopropil]metil]-(2S)-2-metilpirrolidina (100 mg, 0.340 mmol), piridazin-3(2H)-ona (52.3 mg, 0.544 mmol), N1,N2-dimetiletano-1,2-diamina (0.088 mL, 0.816 mmol) e iodeto de cobre (I) (78 mg, 0.408 mmol) em piridina (2 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio em um frasco selado foi aquecida em um banho de óleo a 135 °C por 16 horas. A mistura de reação foi resfriada e diluída com DCM (10 mL), filtrada através de terra diatomácea e lavada com DCM. O filtrado foi lavado seqüencialmente com H₂O, 28% - 30% NH₄OH (10

mL x 2), e H₂O, seca com MgSO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em sílica gel eluindo com NH₄OH concentrado/MeOH/DCM concentrados (0.4/4/96) para proporcionar o composto de título. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.90 - 0.97 (m, 1H), 1.03 - 1.09 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.23 - 1.33 (m, 1H), 1.39 - 1.49 (m, 1H), 1.70 - 1.80 (m, 2H), 1.82 - 2.05 (m, 3H), 2.26 - 2.42 (m, 2H), 3.16 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3.21 - 3.28 (m, 1H), 7.07 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.21 (dd, J = 6 Hz, J = 1.5 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 9 Hz, J = 3 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 6 Hz, J = 1.5 Hz, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 310 (M+H)⁺.

Exemplo 34H

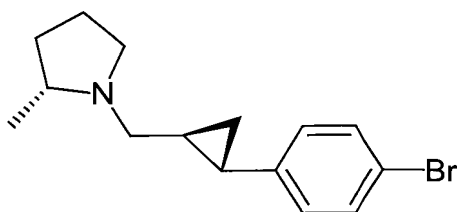
10 2-[4-((1S,2S)-2-[[2-(2S)-2-Metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]piridazin-3(2H)-ona (2R,3R)-2,3-diidróxi succinato

Uma solução do produto a partir do Exemplo 34G (3.25 g, 10.5 mmol) em metanol (20 mL) foi tratada com ácido L-tartárico (1.577 g, 10.5 mmol) e agitada a temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e o sólido resultante foi recristalizado a partir de álcool isopropílico/acetona para proporcionar o composto de título como o L-tartrato. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.12 - 1.19 (m, 1H), 1.23 - 1.30 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.47 - 1.56 (m, 1H), 1.72 - 1.81 (m, 1H), 2.02 - 2.19 (m, 3H), 2.28 - 2.39 (m, 1H), 3.04 - 3.11 (m, 1H), 3.43 - 3.55 (m, 2H), 3.64 - 3.75 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 7.08 (dd, J = 6 Hz, J = 2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.44 - 7.50 (m, 3H), 8.03 (m, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 310 (M+H)⁺. Anal. Calcd. For C₂₃H₂₉N₃O₇: C, 60.12; 6.36; N, 9.14. Encontrado: 60.07; 5.76; N, 8.82.



Exemplo 35

2-[4-((1S,2S)-2-[[2-(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]piridazin-3(2H)-ona



Exemplo 35A

25 (R)-1-(((1S,2S)-2-(4-bromofenil)ciclopropil)metil)-2-metilpirrolidina

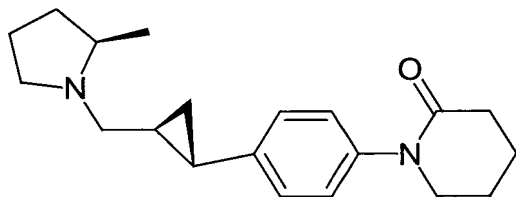
O composto de título foi preparado usando o procedimento descrito no Exemplo 34F substituindo tartrato de (R)-2-metilpirrolidina por tartrato de (S)-2-metilpirrolidina. ¹H

NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.88 – 0.94 (m, 1H), 0.95 – 1.02 (m, 1H), 1.12 (d, J = 6 Hz, 2H), 1.19 - 1.29 (m, 1H), 1.37 – 1.49 (m, 1H), 1.71 – 1.81 (m, 3H), 1.93 - 2.05 (m, 1H), 2.12 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2.29 (q, J = 6 Hz, 1H), 2.36 - 2.45 (m, 1H), 2.93 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3.25 (m, 1H), 7.00 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 6 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 294 (M+H)⁺.

Exemplo 35B

2-[4-((1S,2S)-2-((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil]fenil]piridazin-3(2H)-ona

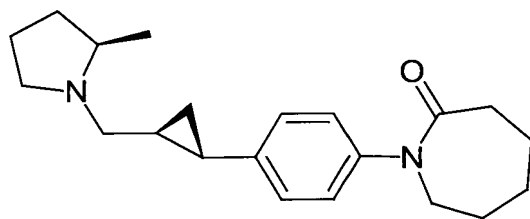
O composto de título foi preparado usando o procedimento descrito no Exemplo 34G substituindo o produto a partir do Exemplo 35A pelo produto a partir do Exemplo 34F,
 10 1-[[[(1S,2S)-2-(4-bromofenil)ciclopropil]metil]-(2S)-2-metilpirrolidina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.94 - 0.98 (m, 1H), 1.05 - 1.09 (m, 1H), 1.13 (d, J = 3 Hz, 3H), 1.30 - 1.36 (m, 1H), 1.4 - 1.48 (m, 1H), 1.72 - 1.81 (m, 2H), 1.84 - 1.88 (m, 1H), 2.16 (dd, J = 6 Hz, J = 3 Hz, 1H), 2.31 (q, J = 6 Hz, 1H), 2.41-2.45 (m, 1H), 2.94 - 2.98 (q, J = 3 Hz, 1H), 3.25 - 3.29 (m, 1H), 7.07 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.46 (dd, J = 6 Hz,
 15 J = 3 Hz, 1H), 8.02 - 8.03 (m, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 310 (M+H)⁺.



Exemplo 36

1-[4-((1S,2S)-2-((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil]fenil]piperidin-2-ona

O composto de título foi preparado usando o procedimento descrito no Exemplo 34G substituindo piperidin-2-ona por piridazin-3(2H)-ona e substituindo o produto a partir do
 20 Exemplo 35A pelo produto a partir do Exemplo 34F. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.08 - 1.21 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.43 - 1.48 (m, 1H), 1.68 - 1.78 (m, 1H), 1.92 - 1.96 (m, 3H), 2.01 - 2.08 (m, 3H), 2.23 - 2.35 (m, 1H), 2.50 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.03 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3.13 - 3.22 (m, 1H), 3.32 - 3.36 (m, 1H), 3.39 - 3.47 (m, 1H), 3.58 - 3.67 (m, 3H), 7.17 (d, J = 3 Hz, 4H). MS (DCI-NH₃) m/z 313 (M+H)⁺.



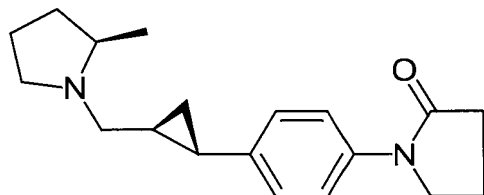
25

Exemplo 37

1-[4-((1S,2S)-2-((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil]fenil]azepan-2-ona

O composto de título foi preparado usando o procedimento descrito no Exemplo

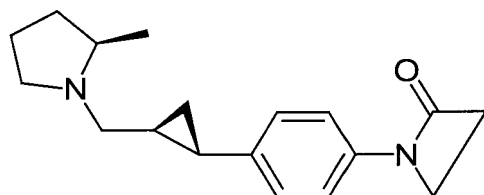
35B substituindo azepan-2-ona por piridazin-3(2H)-ona e substituindo o produto a partir do Exemplo 35A pelo produto a partir do Exemplo 34F. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 1.02 - 1.08 (m, 1H), 1.13 - 1.19 (m, 1H), 1.36 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1.35 - 1.38 (m, 1H), 1.64 - 1.71 (m, 1H), 1.84 (amplo, 6H), 1.97 - 2.05 (m, 3H), 2.21 - 2.32 (m, 1H), 2.67 - 2.71 (m, 2H), 2.78 - 2.85 (m, 1H), 3.05 - 3.15 (m, 1H), 3.23 - 3.28 (m, 1H), 3.35 - 3.41 (m, 1H), 3.54 - 3.63 (m, 1H), 3.75 - 3.78 (m, 1H), 7.13 (d, $J = 3$ Hz, 4H). MS (DCI- NH_3) m/z 327 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



Exemplo 38

1-[4-((1S,2S)-2-(((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]pirrolidin-2-ona

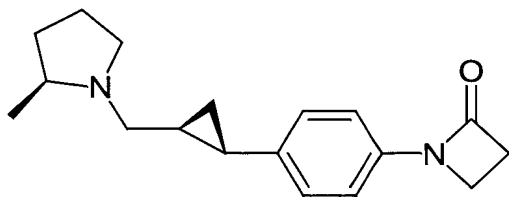
O composto de título foi preparado usando o procedimento descrito no Exemplo 35B substituindo pirrolidin-2-ona por piridazin-3(2H)-ona e substituindo o produto a partir do Exemplo 35A pelo produto a partir do Exemplo 34F. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 0.89 - 0.96 (m, 1H), 1.01 - 1.08 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1.25 - 1.30 (m, 1H), 1.48 - 1.55 (m, 1H), 1.8 - 1.89 (m, 4H), 2.03 - 2.27 (m, 4H), 2.57 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2.65 - 2.74 (m, 1H), 3.22 (q, $J = 6$ Hz, 1H), 3.33 - 3.40 (m, 1H), 3.89 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 9$ Hz, 2H). MS (DCI- NH_3) m/z 299 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



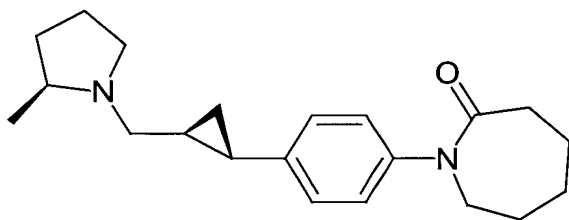
Exemplo 39

1-[4-((1S,2S)-2-(((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]azetidín-2-ona

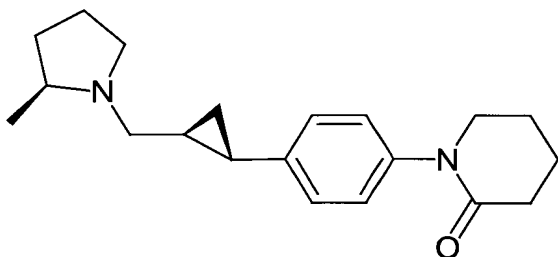
O composto de título foi preparado usando o procedimento descrito no Exemplo 35B substituindo azetidín-2-ona por piridazin-3(2H)-ona e substituindo o produto a partir do Exemplo 35A pelo produto a partir do Exemplo 34F. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 0.98 - 1.04 (m, 1H), 1.08 - 1.15 (m, 1H), 1.34 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.59 - 1.72 (m, 1H), 1.94 - 2.04 (m, 3H), 2.18 - 2.29 (m, 1H), 2.75 (q, $J = 6$ Hz, 1H), 2.98 - 3.07 (m, 1H), 3.08 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3.16 - 3.26 (m, 1H), 3.32 - 3.36 (m, 1H), 3.52 - 3.62 (m, 1H), 3.65 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 9$ Hz, 2H). MS (DCI- NH_3) m/z 299 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

**Exemplo 40****1-[4-((1S,2S)-2-((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil]fenil]azetidin-2-ona**

O composto de título foi preparado usando o procedimento descrito no Exemplo 34G substituindo azetidin-2-ona por piridazin-3(2H)-ona. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 0.97 - 1.03 (m, 1H), 1.08 - 1.14 (m, 1H), 1.33 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.60 - 1.68 (m, 1H), 1.94 - 2.04 (m, 3H), 2.17 - 2.29 (m, 1H), 2.71 (q, $J = 6$ Hz, 1H), 2.96 - 3.03 (m, 1H), 3.08 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3.13 - 3.22 (m, 1H), 3.51 - 3.59 (m, 1H), 3.66 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 9$ Hz, 2H). MS (DCI- NH_3) m/z 285 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

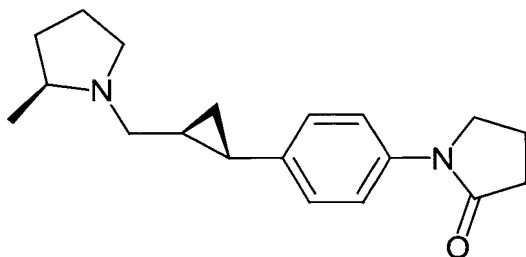
**Exemplo 41****1-[4-((1S,2S)-2-((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil]fenil]azepan-2-ona**

O composto de título foi preparado usando o procedimento descrito no Exemplo 34G substituindo azepan-2-ona for piridazin-3(2H)-ona. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 0.98 - 1.05 (m, 1H), 1.09 - 1.16 (m, 1H), 1.32 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1.36 - 1.39 (m, 1H), 1.59 - 1.69 (m, 1H), 1.83 (amplo, 6H), 1.94 - 2.0 (m, 3H), 2.16 - 2.27 (m, 1H), 2.61 - 2.71 (m, 2H), 2.90 - 2.98 (m, 1H), 3.07 - 3.14 (m, 1H), 3.32 - 3.37 (m, 1H), 3.48 - 3.58 (m, 1H), 3.75 - 3.78 (m, 1H), 7.13 (d, $J = 3$ Hz, 4H). MS (DCI- NH_3) m/z 327 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

**Exemplo 42****1-[4-((1S,2S)-2-((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil]fenil]piperidin-2-ona**

O composto de título foi preparado usando o procedimento descrito no Exemplo 34G substituindo piperidin-2-ona por piridazin-3(2H)-ona. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 0.97 - 1.03 (m, 1H), 1.08 - 1.15 (m, 1H), 1.30 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1.31 - 1.38 (m, 1H), 1.56 - 1.63 (m, 1H), 1.92 - 1.99 (m, 3H), 2.14 - 2.24 (m, 3H), 2.49 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2.52 - 2.59 (m,

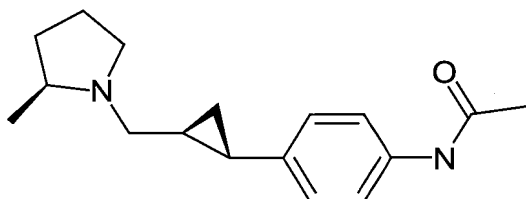
1H), 2.81 - 2.90 (m, 1H), 2.96 - 3.04 (m, 1H), 3.44 - 3.54 (m, 1H), 3.61 - 3.65 (m, 2H), 7.17 (d, J = 3 Hz, 4H). MS (DCI-NH₃) m/z 313 (M+H)⁺.



Exemplo 43

1-[4-((1S,2S)-2-((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil]fenil]pirrolidin-2-ona

5 O composto de título foi preparado usando o procedimento descrito no Exemplo 34G substituindo pirrolidin-2-ona por piridazin-3(2H)-ona. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.99 - 1.05 (m, 1H), 1.10 - 1.16 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.35 - 1.40 (m, 1H), 1.59 - 1.71 (m, 1H), 1.95 - 2.04 (m, 3H), 2.12 - 2.27 (m, 3H), 2.58 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.67 - 2.76 (m, 1H), 3.02 (q, J = 6 Hz, 1H), 3.15 - 3.22 (m, 1H), 3.31 - 3.37 (m, 1H), 3.51 - 3.59 (m, 1H), 3.89
10 (t, J = 6 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 299 (M+H)⁺.



Exemplo 44

N-[4-((1S,2S)-2-((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil]fenil]acetamida

15 O composto de título foi preparado usando o procedimento descrito no Exemplo 34G substituindo acetamida por piridazin-3(2H)-ona. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.98 - 1.04 (m, 1H), 1.09 - 1.16 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.29 - 1.40 (m, 1H), 1.61 - 1.74 (m, 1H), 1.94 - 2.06 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.20 - 2.32 (m, 1H), 2.77 - 2.84 (m, 1H), 3.04 - 3.14 (m, 1H), 3.21 - 3.27 (m, 1H), 3.33 - 3.39 (m, 1H), 3.55 - 3.63 (m, 1H), 7.06 (d, J = 9 Hz, 2H),
20 7.44 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 273 (M+H)⁺.

Determinação de Atividade Biológica

Para determinar a eficácia dos compostos representativos da presente invenção como ligantes receptores de histamina-3 (Ligantes receptores de H₃), os testes a seguir foram conduzidos de acordo com os métodos anteriormente descritos (European Journal of Pharmacology, 188:219 - 227 (1990); Journal of Pharmacology and Experimental
25 Therapeutics, 275:598 - 604 (1995); Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 276:1009 - 1015 (1996); e Biochemical Farmacology, 22:3099 - 3108 (1973)).

Em suma, cortex cerebral de rato macho Sprague-Dawley foram homogeneizados

(1 g tecido/10 mL tampão) em 50 mM Tris-HCl/5 mM EDTA contendo coquetel de inibição de protease (Calbiochem) usando um polítron ajustado a 20,500 rpm. Os homogenados foram centrifugados por 20 minutos a 40,000×g. o sobrenadante foi decantado, e os grânulos foram pesados. Os grânulos foram resuspenso por homogeneização de polítron em 40 mL
5 50 mM de Tris-HCl/5 mM EDTA com inibidor de protease e centrifugados por 20 minutos a 40,000×g. O grânulo de membrana foi resuspenso em 6.25 volumes (por grama de peso molhado de grânulo) de 50 mM de Tris-HCl/5 mM EDTA com inibidor de protease e alíquotas rapidamente congeladas em N₂ líquido e armazenadas a -70 °C até serem usados nos testes. Membranas corticais de rato (12 mg peso molhado /tubo) foram incubados com
10 (³H)-N- α -metilhistamina (~0.6 nM) com ou sem antagonistas receptor de H₃ em um volume total de incubação de 0.5 mL de 50 mM de Tris-HCl/5 mM EDTA (pH 7.7). Os compostos de teste foram dissolvidos em DMSO para proporcionar uma solução de 20 mM, diluída em série e então adicionada à mistura de incubação antes de iniciar o teste de incubação pela adição das membranas. Tioperamida (3 μ M) foi usado para determinar a ligação não
15 específica. Incubações das ligações foram conduzidas por 30 minutos a 25 °C e terminadas pela adição de 2 mL de 50 mM de Tris-HCl (pH 7.7) resfriado a gelo e filtragem através de 0.3% de placas Unifilter embebidas com polietilenimina (Packard). Os referidos filtros foram lavados por mais 4 vezes com 2 mL de 50 mM de Tris-HCl resfriado a gelo e secos por 1 hora. A radioatividade foi determinada usando técnicas de contagem de cintilação líquida.
20 Os resultados foram analisados por transformação de Hill e os valores K_i foram determinados usando a equação de Cheng-Prusoff.

Como uma alternativa ao uso de membranas corticais a partir de ratos como uma fonte de Receptores histamina H₃, as membranas preparadas a partir de células que expressam Receptores H₃ são também adequadas. Para isto, o receptor de histamina H₃ de rato, clonado e expresso em células foi usado, e testes subseqüentes de competição de
25 ligação foram realizados de acordo com métodos anteriormente descritos (ver Esbenshade, et al. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, vol. 313:165 – 175, 2005; Esbenshade et al., Biochemical Pharmacology vol. 68 (2004) 933 – 945; Krueger, et al. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, vol. 314:271 – 281, 2005). As
30 membranas foram preparadas a partir de células C6 ou HEK293, que expressam o receptor de histamina H₃ de rato, por homogeneização em gelo em Tampão TE (50 mM de tampão Tris-HCl, pH 7.4, contendo 5 mM de EDTA), 1 mM de benzamidina, 2 μ g/ml de aprotinina, 1 μ g/ml de leupeptina, e 1 μ g/ml de pepstatina. O homogenado foi centrifugado a 40,000g por 20 minutos a 4 °C. A referida etapa foi repetida, e o grânulo resultante foi resuspenso
35 em Tampão TE. Alíquotas foram congeladas a -70°C até quando necessárias. No dia do teste, as membranas foram seccionadas e diluídas com Tampão TE.

As preparações das membranas foram incubadas com [³H]-N- α -metilhistamina

(0.5–1.0 nM) na presença ou ausência de maiores concentrações de ligantes para ligação competitiva de H₃ receptor. As incubações de ligação foram conduzidas em um volume final de 0.5 mL de Tampão TE a 25 °C e foram terminadas após 30 minutos. Tioperamida (30 μM) foi usado para definir ligação não específica. Todas as reações de ligação foram terminadas por filtragem sob vácuo sobre polietilenimina (0.3%) Unifilters pré embebidos (Perkin Elmer Life Sciences) ou filtros Whatman GF/B seguido por três breves lavagens com 2 mL de Tampão TE resfriado a gelo. Uma radiomarcagem ligada foi determinada por contagem de cintilação líquida. Para todos os testes de ligação de competição de radioligante, os valores de IC₅₀ e as inclinações de Hill foram determinados por transformação de Hill dos dados e os valores pK_i foram determinados pela equação de Cheng–Prusoff.

Em geral, os compostos representativos da presente invenção demonstraram afinidades de ligação nos testes acima a partir de cerca de 0.05 nM a cerca de 1000 nM. Os compostos preferidos da presente invenção se ligaram a receptores de histamina-3 com afinidades de ligação a partir de cerca de 0.05 nM a cerca de 250 nM. Mais preferred compostos da presente invenção bound to receptores de histamina-3 com afinidades de ligação a partir de cerca de 0.05 nM a cerca de 10 nM.

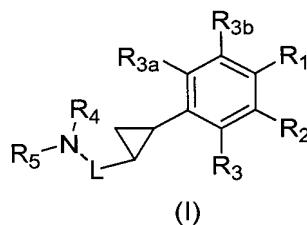
Além da utilidade dos métodos em vitro para a caracterização da afinidade de ligação a H₃ dos compostos, há modelos animais de doença humana oferecidos os quais demonstram a utilidade dos compostos da presente invenção para tratar doença humana. Um modelo animal de doença humana ADHD (desordem de hiperatividade por déficit de atenção) e desordens de atenção humanas relacionadas é um teste de evitar inibição em filhotes de ratos SHR (uma cepa de filhotes de rato espontaneamente hipertensivos). O referido modelo foi também alternativamente denominado um modelo PAR (resposta de evitação passiva). A metodologia e a utilidade do referido teste foi descrita na literatura, por exemplo, em Komater, V. A., et al. *Psychopharmacology* (Berlin, Germany) (2003), 167(4), 363-372; in "Two novel and selective nonimidazole H₃ receptor antagonists A-304121 and A-317920: II. In vivo behavioral and neurophysiological characterization." Fox, G. B., et al. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (2003), 305(3), 897-908; in Cowart, et al. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 38-55; in Fox, G. B., et al. "Pharmacological Properties of ABT-239: II. Neurophysiological Characterization and Broad Preclinical Efficacy in Cognition and Schizophrenia of a Potent and Selective Histamine H₃ Receptor Antagonist", *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (2005) 313, 176-190; in "Effects of histamine H₃ receptor ligands GT-2331 and ciproxifan in a repeated acquisition avoidance response in the spontaneously hypertensive rat pup." Fox, G. B., et al. *Behavioural Brain Research* (2002), 131(1,2), 151-161. Os compostos representativos são ativos neste modelo, com os compostos preferidos da presente invenção ativos no modelo em doses que variam de cerca de 0.001 mg/kg - 3 mg/kg de peso corporal.

Os compostos da presente invenção são ligantes receptores de histamina-3 que modulam a função de receptor de histamina-3. Os compostos podem ser agonista invertidos que inibem a atividade basal do receptor ou os mesmos podem ser antagonistas que bloqueiam a ação dos agonistas de ativação de receptor.

5 É entendido que a descrição detalhada anterior e os exemplos que acompanham são meramente ilustrativos e não devem ser vistos como limitações sobre o âmbito da presente invenção, que é definida unicamente pelas reivindicações anexas e por suas equivalentes. Diversas mudanças e modificações às modalidades descritas serão aparentes para aqueles versados na técnica. As referidas mudanças e modificações, incluindo sem
10 limitação aquelas relativas às estruturas químicas, substituintes, derivados, intermediários, síntese, formulações, ou métodos, ou qualquer combinação das referidas mudanças e modificações de uso da presente invenção, podem ser implementadas sem se desviar do espírito e âmbito dos mesmos.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula:



ou um sal, éster, amida ou pródroga farmacologicamente aceitável dos mesmos,

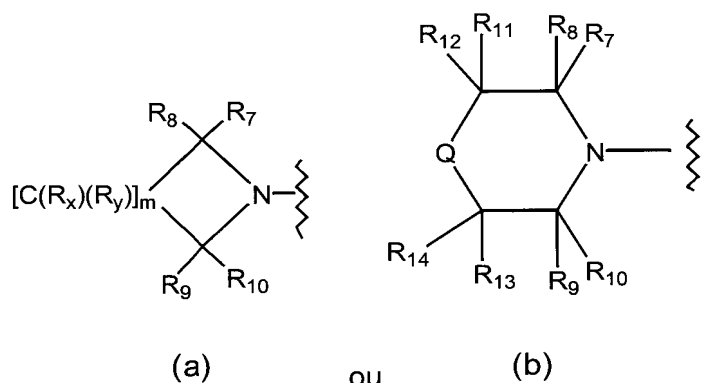
CARACTERIZADO pelo fato de que:

5 um de R_1 e R_2 é um grupo de fórmula $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$;

o outro de R_1 e R_2 é selecionado a partir de hidrogênio, alquila, alcóxi, halogênio, ciano, e tioalcóxi;

10 R_3 , R_{3a} , e R_{3b} são cada um dos quais independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, trifluoralquila, trifluoralcóxi, alcóxi, halogênio, ciano, e tioalcóxi

R_4 e R_5 são cada um dos quais independentemente selecionados a partir de alquila, fluoralquila, hidróxialquila, alcóxialquila, e cicloalquila, ou R_4 e R_5 juntos com o átomo de nitrogênio ao qual cada um dos quais é fixado forma um anel não aromático de fórmula:



15 R_7 , R_8 , R_9 , e R_{10} em cada ocorrência são cada um dos quais independentemente selecionados a partir de hidrogênio, hidróxialquila, fluoralquila, cicloalquila, e alquila;

R_{11} , R_{12} , R_{13} , e R_{14} são cada um dos quais independentemente selecionados a partir de hidrogênio, hidróxialquila, alquila, e fluoralquila;

20 R_{6a} é selecionado a partir de um anel heteroarila de 5- a 6- membros, cianofenila, um anel heteroarila bicíclico de 8- a 12- membros, e um anel heterocíclico de 4- a 12- membros;

R_{6b} é selecionado a partir de hidrogênio, um anel heteroarila de 5- a 6- membros, um anel arila, um anel heteroarila bicíclico de 8- a 12- membros, e um anel heterocíclico de 4- a 12- membros;

Q é selecionado a partir de O e S;

5 L é $-[C(R_{16})(R_{17})]_k$;

L_2 é selecionado a partir de uma ligação, alquilenos, -O-, -C(=O)-, -S-, -NH-, -N(R_{16})C(=O)-, -C(=O)N(R_{16}), e -N(alquil)-;

L_3 é selecionado a partir de uma ligação, alquilenos, -O-, -C(=O)-, -S-, -N(R_{16})C(=O)-, -C(=O)N(R_{16}), e -N(R_{15})-;

10 R_{15} é selecionado a partir de hidrogênio, alquila, acila, alcóxicarbonila, amido, e formila;

R_{16} e R_{17} em cada ocorrência são independentemente selecionados a partir de hidrogênio e alquila;

15 R_x e R_y em cada ocorrência são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, hidróxi, alquila, alcóxi, alquilamino, flúor, e dialquilamino;

k é 1, 2, ou 3; e

m é um número inteiro a partir de 1 a 5.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R_1 é $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$, onde L_2 é uma ligação, R_{6b} é hidrogênio, L_3 é uma ligação, e R_{6a} é selecionado a partir de um anel heteroarila de 5- ou 6- membros.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R_{6a} é um anel heteroarila não substituído ou substituído selecionado a partir do grupo que consiste em furila, imidazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxazolila, pirazinila, pirazolila, piridazinila, piridinila, pirimidinila, pirrolila, tetrazolila, [1,2,3]tiadiazolila, [1,2,3]oxadiazolila, tiazolila, tienila, [1,2,3]triazinila, [1,2,4]triazinila, [1,3,5]triazinila, [1,2,3]triazolila, e [1,2,4]triazolila.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R_{6a} é um anel heteroarila não substituído ou substituído selecionado a partir do grupo que consiste em pirimidinila, piridinila, e pirazolila.

30 5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R_1 é $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$, onde L_2 é uma ligação, R_{6b} é hidrogênio, L_3 é uma ligação, e R_{6a} é selecionado a partir de um anel heterocíclico de 4- a 12- membros.

35 6. Composto, de acordo com a reivindicação 5, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R_{6a} é um anel heterocíclico não substituído ou substituído selecionado a partir do grupo que consiste em azepanila, azetidínila, aziridinila, azocanila, diidropiridazinila, diidropiridinila, diidropirimidinila, morfolinila, piperazinila, piperidinila, pirrolidinila, pirrolinila, diidrotiazolila, diidropiridinila, tiomorfolinila, dioxanila, ditianila, tetraidrofurila, diidropiranila, tetraidropiranila,

[1,3]dioxolanila, azetidin-2-onila, azepan-2-onila, isoindolin-1,3-dionila, (Z)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-5(4H)-onila, piridazin-3(2H)-onila, piridin-2(1H)-onila, pirimidin-2(1H)-onila, pirimidin-2,4(1H,3H)-dionila, pirrolidin-2-onila, benzo[d]tiazol-2(3H)-onila, piridin-4(1H)-onila, imidazolidin-2-onila, 1H-imidazol-2(3H)-onila, piperidin-2-onila, tetraidropirimidin-2(1H)-onila, [1,2,4]tiadiazolonila, [1,2,5]tiadiazolonila, [1,3,4]tiadiazinonila, [1,2,4]oxadiazolonila, [1,2,5]oxadiazolonila, [1,3,4]oxadiazin-onila, e 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-onila.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 5, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R_{6a} é um anel heterocíclico não substituído ou substituído selecionado a partir do grupo que consiste em azetidin-2-onila, azepan-2-onila, piridazin-3(2H)-onila, pirrolidin-2-onila, e piperidin-2-onila.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R_1 é $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$, onde L_2 é uma ligação, R_{6b} é hidrogênio, L_3 é uma ligação, e R_{6a} é selecionado a partir de um anel heteroarila bicíclico de 8- a 12- membros.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 8, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R_{6a} é um anel não substituído ou substituído selecionado a partir do grupo que consiste em indolila, benzotienila, benzofuranila, indazolila, benzimidazolila, benzotiazolila, benzoxazolila, benzoisotiazolila, benzoisoxazolila, quinolinila, isoquinolinila, quinazolinila, quinoxalinila, ftalazinila, pteridinila, purinila, naftiridinila, cinolinila, tieno[2,3-d]imidazola, tieno[3,2-b]piridinila, e pirrolopirimidinila.

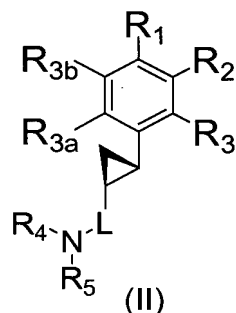
10. Composto, de acordo com a reivindicação 9, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R_{6a} é benzotiazolil ou tieno[3,2-b]piridinila não substituídos ou substituídos.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R_4 e R_5 juntos com o átomo de nitrogênio ao qual cada um dos quais é fixado forma um anel não aromático de 4- a 8- membros representado pela fórmula (a).

12. Composto, de acordo com a reivindicação 11, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que pelo menos um substituinte representado pela R_7 , R_8 , R_9 , e R_{10} é selecionado a partir do grupo que consiste em alquila, flúoralquila, e hidróxialquil ou pelo menos um substituinte representado pela R_x ou R_y é alquila, flúor, hidróxi, ou hidróxialquila.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R_4 e R_5 são juntos com o átomo de nitrogênio ao qual cada um dos quais é fixado para formar um anel (2R)-metilpirrolidina ou anel (2S)-metilpirrolidina.

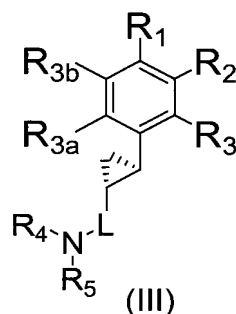
14. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é dotado de fórmula



onde L, R₁, R₂, R₃, R_{3a}, R_{3b}, R₄, e R₅ são cada um as definidos na reivindicação 1.

15 15. Composto, de acordo com a reivindicação 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₁ é -L₂-R_{6a}-L₃-R_{6b}, onde L₂ é uma ligação, R_{6b} é hidrogênio, L₃ é uma ligação, R_{6a} é selecionado a partir de um anel heteroarila de 5- ou 6- membros ou de um anel heterocíclico de 4- a 7-membros, e R₄ e R₅ juntos com o átomo de nitrogênio ao qual cada um dos quais é fixado forma um anel não aromático de 4- a 8- membros representado pela fórmula (a).

16. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é dotado de fórmula



onde L, R₁, R₂, R₃, R_{3a}, R_{3b}, R₄, e R₅ são cada um as definidos na reivindicação 1.

10 17. Composto, de acordo com a reivindicação 16, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₁ é -L₂-R_{6a}-L₃-R_{6b}, onde L₂ é uma ligação, R_{6b} é hidrogênio, L₃ é uma ligação, R_{6a} é selecionado a partir de um anel heteroarila de 5- ou 6- membros ou de um anel heterocíclico de 4- a 7-membros, e R₄ e R₅ juntos com o átomo de nitrogênio ao qual cada um dos quais é fixado forma um anel não aromático de 4- a 8- membros representado pela fórmula (a).

15 18. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R₁ é -L₂-R_{6a}-L₃-R_{6b}, onde L₂ é uma ligação, R_{6b} é hidrogênio, L₃ é uma ligação, e R_{6a} é piridazin-3(2H)-onila.

19. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado a partir do grupo que consiste em

20 4'-((1S,2S)-2-[[2S]-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrila;
4'-((1S,2S)-2-[[2R]-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrila;

- 4'-((1R,2R)-2-(((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrila;
 4'-((1R,2R)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrila;
 4'-((1S,2S)-2-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrila;
 5-4-((1S,2S)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]pirimidina;
 5 2-metóxi-5-4-((1S,2S)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]pirimidina;
 2,6-dimetil-3-4-((1S,2S)-2-(((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]piridina;
 2-metóxi-5-4-((1S,2S)-2-(((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]piridina;
 5-4-((1S,2S)-2-(((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]pirimidina;
 5-4-((1R,2R)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]pirimidina;
 10 5-4-((1R,2R)-2-(((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]pirimidina;
 2,4-dimetóxi-5-4-((1R,2R)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]pirimidina;
 2,4-dimetóxi-5-4-((1R,2R)-2-(((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]pirimidina;
 15 2,4-dimetóxi-5-4-((1S,2S)-2-(((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]pirimidina;
 2,4-dimetóxi-5-4-((1S,2S)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]pirimidina;
 2-4-((1R,2R)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]piridazin-3(2H)-ona;
 20 2-4-((1S,2S)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]piridazin-3(2H)-ona;
 2-metil-5-4-((1S,2S)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]-1,3-benzotiazola;
 1,3,5-trimetil-4-4-((1S,2S)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]-1H-pirazola;
 25 2,6-dimetil-3-4-((1S,2S)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]piridina;
 N-4-((1S,2S)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]pirimidin-5-amina;
 4'-((1R,2S)-2-2-(((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)etil)ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrila;
 4'-((1S,2R)-2-2-(((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)etil)ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrila;
 4'-((trans)-2-(2-pirrolidin-1-ilet)il)ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrila;
 30 N-4-((1S,2S)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]-5-(trifluórmetil)tieno[3,2-b]piridina-6-carboxamida;
 N-4-((1S,2S)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]isonicotinamida;
 2-4-((1S,2S)-2-(((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]piridazin-3(2H)-ona;
 1-4-((1S,2S)-2-(((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]piperidin-2-ona;
 35 1-4-((1S,2S)-2-(((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]azepan-2-ona;
 1-4-((1S,2S)-2-(((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]pirrolidin-2-ona;
 1-4-((1S,2S)-2-(((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]azetidín-2-ona;

1-[4-((1S,2S)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]azetidina-2-ona;
 1-[4-((1S,2S)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]azepan-2-ona;
 1-[4-((1S,2S)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]piperidina-2-ona;
 1-[4-((1S,2S)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]pirrolidina-2-ona;
 5 N-[4-((1S,2S)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]acetamida;
 N-[4-((1S,2S)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]-1H-1,2,4-triazola-3-
 carboxamida;

5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-2-[4-((trans)-2-(2-pirrolidin-1-iletal)ciclopropil)fenil]piridina;

4'-((1S,2R)-2-[2-(2-metilpirrolidin-1-il)etal]ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrila;

10 4'-((1S,2R)-2-[2-((3R)-3-hidróxipirrolidin-1-il)etal]ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrila;

4'-((1S,2R)-2-[2-((2S)-2-(hidróximetil)pirrolidin-1-il)etal]ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-
 carbonitrila;

4'-((1S,2R)-2-(2-azepan-1-iletal)ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrila; e

4'-((1S,2R)-2-(2-morfolina-4-iletal)ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrila.

15 20. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado a partir do grupo que consiste em

2-metóxi-5-[4-((1S,2S)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]pirimidina;

2-[4-((1S,2S)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]piridazina-3(2H)-ona;

e

20 2-[4-((1S,2S)-2-(((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]piridazina-3(2H)-ona,
 ou um sal dos mesmos.

21. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é 2-[4-((1S,2S)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]piridazina-3(2H)-ona ou um sal do mesmo.

22. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende
 25 uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de reivindicação 1 em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável.

23. Método, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para tratar uma condição ou
 desordem modulada em um mamífero em necessidade do referido tratamento que
 compreende administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da
 30 reivindicação 1.

24. Método, de acordo com a reivindicação 21, **CARACTERIZADO** pelo fato de que
 a condição ou desordem é selecionado a partir do grupo que consiste em desordem de
 hiperatividade e déficit de atenção (ADHD), déficits em atenção, demência, e doenças com
 déficits de memória, aprendizado, esquizofrenia, déficits cognitivos de esquizofrenia, déficits
 35 cognitivos e disfunção em desordens psiquiátricas, Doença de Alzheimer, danos cognitivos
 leves, epilepsia, convulsões, rinite alérgica, e asma, enjôo por movimento, tontura, Doença
 de Meniere, desordens vestibulares, vertigem, obesidade, diabetes, diabetes do tipo II,

Síndrome X, síndrome de resistência a insulina, síndrome metabólica, dor, incluindo dor neuropática, neuropatia, distúrbios do sono, narcolepsia, sonolência patológica, fadiga em decorrência de mudanças de fuso horário por viagem aérea, abuso de drogas, alterações de humor, transtorno bipolar, depressão, transtorno obsessivo compulsivo, Síndrome de Tourette, Doença de Parkinson, e carcinoma da tireóide medular, melanoma, e síndrome de ovário policístico.

RESUMO

"DERIVADOS DE CICLOPROPIL AMINA COMO MODULADORES DE RECEPTOR DE HISTAMINA H3"

A presente invenção se refere a compostos de fórmula (I) que são úteis no tratamento de condições ou desordens evitadas por melhoradas por ligantes receptores de histamina-3. Ainda descritas estão composições farmacêuticas que compreendem os ligantes receptores de histamina-3, métodos para o uso dos referidos compostos e comosicoes, e um processo para a preparação dos compostos dentro do âmbito da fórmula (I).

