

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

(21) **PI0708999-6 A2**

(22) Data de Depósito: 20/03/2007
(43) Data da Publicação: 21/06/2011
(RPI 2111)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/4184 2006.01

(54) Título: **BENZIMIDAZÓIS QUE TÊM ATIVIDADE EM RECEPTOR M1 E SEUS USOS EM MEDICINA**

(30) Prioridade Unionista: 22/03/2006 GB 0605786.3

(73) Titular(es): Glaxo Group Limited

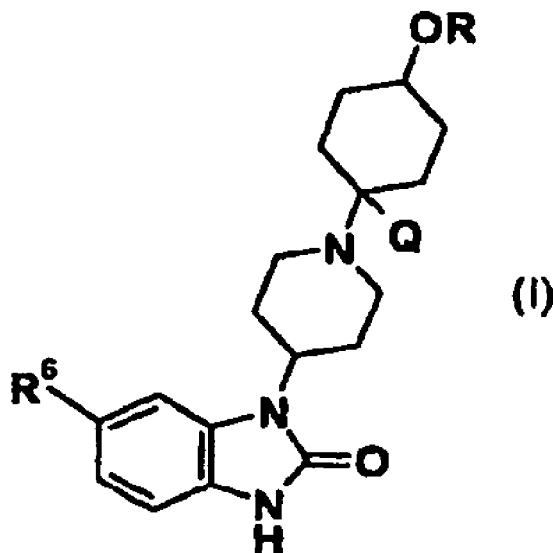
(72) Inventor(es): David Gwyn Cooper, Graham Walker, Ian Thompson Forbes, Jian Jin, Paul Adrian Wyman, Vincenzo Garzya, Yann Louchart

(74) Procurador(es): Nellie Anne Daniel-Shores

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007052638 de 20/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/107565 de 27/09/2007

(57) Resumo: BENZIMIDAZÓIS QUE TEM ATIVIDADE EM RECEPTOR M1 E SEUS USOS EM MEDICINA Compostos da fórmula (I), sais e solvatos são fornecidos: fórmula (I), em que Q, R e R⁶ são como definidos nas reivindicações. Usos dos compostos para terapia, por exemplo, no tratamento de transtornos psicóticos e comprometimentos cognitivos, são da mesma forma descritos.



"BENZIMIDAZÓIS QUE TÊM ATIVIDADE EM RECEPTOR M1 E SEUS USOS EM MEDICINA"

Esta invenção refere-se a novos compostos, composições farmacêuticas contendo-os e seu uso em terapia, em particular como agentes antipsicóticos.

5 Receptores de acetilcolina muscarínicos são membros do receptor acoplado a proteína G superfamilar que media as ações da acetilcolina neurotransmissora em ambos os sistemas nervosos central e periférico. Cinco subtipos de receptor muscarínico foram clonados, M₁ a M₅. O receptor muscarínico M₁ é predominantemente expressado no córtex cerebral e hipocampo, embora seja da mesma forma expresso na periferia, por exemplo,
10 glândulas exócrinas.

 Receptores muscarínicos no sistema nervoso central, especialmente M₁, desempenham um papel crítico na mediação do processo cognitivo superior. Doenças associadas com comprometimentos cognitivos, tal como doença de Alzheimer, são acompanhados por perda de neurônios colinérgicos no cérebro anterior basal. Além disso,
15 em modelos animais, bloqueio ou lesão de séries de reação colinérgicas centrais resulta em déficits cognitivos profundos.

 Terapia de substituição colinérgica esteve amplamente com base no uso de inibidores de acetilcolinesterase para prevenir a ruptura de acetilcolina endógena. Estes compostos mostraram eficácia versus declínio cognitivo sintomático na clínica, porém dá
20 origem a efeitos colaterais resultando de estimulação de receptores muscarínicos periféricos incluindo motilidade gastrointestinal perturbada e náusea.

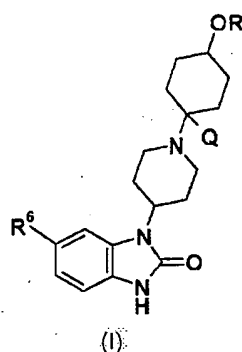
 A hipótese de dopamina de esquizofrenia sugere que estimulação dopaminérgica em excesso é responsável pelos sintomas positivos da doença, portanto, a utilidade de antagonistas de receptor de dopamina reduzir os sintomas psicóticos. Entretanto,
25 antagonistas de receptor de dopamina convencionais podem causar efeitos colaterais extrapiramidais (EPS) em pacientes, incluindo tremor e discinesias tardia.

 Agonistas de receptor M₁ foram trazidos para o tratamento sintomático de declínio cognitivo. Mais recentemente, vários grupos mostraram que agonistas de receptor muscarínicos exibem um perfil tipo antipsicótico atípico em uma faixa de paradigmas pre-clínicos. O agonista muscarínico, xanomelina, reverte vários comportamentos direcionados a
30 dopamina, incluindo locomoção induzida por anfetamina em ratos, subida induzida por apomorfina em ratos, giros direcionadas a agonista de dopamina em ratos lesionados por 6-OH-DA unilaterais e inquietação motora induzida por anfetamina em macacos (sem risco de EPS). Da mesma forma foi mostrado inibir A10, porém, não A9, cauterização celular de
35 dopamina e evitação condicionada e induz expressão de c-fos no córtex pré-frontal e núcleo acumbente, porém não no estriado em ratos. Estes dados são todos sugestivos de um perfil tipo antipsicótico atípico.

Xanomelina mostrou da mesma forma reduzir os sintomas psicóticos tais como desconfiança, alucinações e ilusões nos pacientes de Alzheimer. Entretanto, a natureza relativamente não seletiva do composto dá origem a efeitos colaterais colinérgicos periféricos de limitação de dose.

- 5 Certos agonistas de receptor M_1 são conhecidos, por exemplo, em PCT/GB2006/003585. Temos agora constatado um novo grupo de compostos que são agonistas de receptor M_1 .

Em um primeiro aspecto, portanto, a invenção fornece um composto da fórmula (I) ou um sal ou solvato deste:



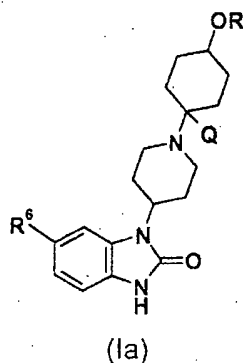
- 10 em que:

- R^6 é selecionado a partir de hidrogênio, ciano, halogênio, alquila C_{1-6} , alquila C_{1-6} substituída com um ou mais átomos de flúor, alquilsulfonila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-6} , cicloalquila C_{3-6} substituída com um ou mais átomos de flúor, alcóxi C_{1-6} , e alcóxi C_{1-6} substituído com um ou mais átomos de flúor;

- 15 • R é selecionado a partir de alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-6} , alquila C_{3-6} cicloalquil C_{1-6} e alquinila C_{2-6} , qualquer grupo alquila ou cicloalquila sendo opcionalmente substituído por um ou mais átomos de flúor; e

- Q é hidrogênio ou alquila C_{1-6} .

A presente invenção da mesma forma fornece um composto da fórmula (Ia):



em que:

R^6 é selecionado a partir de hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-6} , alquila C_{1-6} substituída com um ou mais átomos de flúor, cicloalquila C_{3-6} , cicloalquila C_{3-6} substituída com um ou mais átomos de flúor, alcóxi C_{1-6} e alcóxi C_{1-6} substituído com um ou mais átomos de flúor;

R é selecionado a partir de alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-6} , alquila C_{3-6} cicloalquil C_{1-6} , qualquer grupo alquila ou cicloalquila sendo opcionalmente substituído com um ou mais átomos de flúor; e

Q é hidrogênio ou alquila C_{1-6} ;

ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato deste.

Como aqui utilizado, o termo "alquila" refere-se a cadeias de hidrocarboneto lineares ou ramificadas contendo o número especificado de átomos de carbono. Por exemplo, alquila C_{1-6} significa uma alquila linear ou ramificada contendo pelo menos 1, e no máximo 6, átomos de carbono. Exemplos incluem, porém não são limitados a, metila, etila, n-propila, n-butila, n-pentila, n-hexila, isobutila, isopropila, t-butila e 1,1-dimetilpropila.

Quando aqui utilizado, o termo "alcóxi" refere-se a um grupo alcóxi linear ou ramificado contendo o número especificado de átomos de carbono. Por exemplo, alcóxi C_{1-6} significa um grupo alcóxi linear ou ramificado contendo pelo menos 1, e no máximo 6, átomos de carbono. Exemplos de "alcóxi" quando aqui utilizado incluem, porém não são limitados a, metóxi, etóxi, propóxi, prop-2-óxi, butóxi, but-2-óxi, 1-metiletil-óxi, 2-metilprop-1-óxi, 2-metilprop-2-óxi, pentóxi ou hexilóxi.

Quando aqui utilizado, o termo "cicloalquila" refere-se a um anel de hidrocarboneto não aromático contendo o número especificado de átomos de carbono. Por exemplo, cicloalquila C_{3-6} significa um anel carbocíclico não aromático contendo pelo menos três, e no máximo seis, átomos de carbono de anel. Exemplos de "cicloalquila" quando aqui utilizados incluem, porém não são limitados a, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e cicloexila.

Quando aqui utilizado, o termo "alquinila" refere-se um grupo hidrocarboneto linear ou ramificado contendo uma ou mais ligações triplas carbono-carbono e o número especificado de átomos de carbono. Por exemplo, alquinila C_{2-6} significa um grupo hidrocarboneto linear ou ramificado contendo uma ou mais ligações triplas carbono-carbono e pelo menos dois, e no máximo seis, átomos de carbono. Exemplos de "alquinila" quando aqui utilizado incluem, porém não são limitados a, incluem etinila, propinila, butinila, pentinila e hexinila.

Quando aqui utilizado, o termo "halogênio" (ou a forma abreviada "halo") refere-se aos elementos flúor (que pode ser abreviado por "fluoro" ou "F"), cloro (que pode ser abreviado por "cloro" ou "Cl"), bromo (que pode ser abreviado por "bromo" ou "Br") e iodo (que pode ser abreviado por "iodo" ou "I"). Exemplos de halogênio são flúor, cloro e bromo.

Quando aqui utilizado, o termo "solvato" refere-se a um complexo de estequiometria variável formado por um soluto (nesta invenção, um composto da fórmula (I) ou um sal deste) e um solvente. Tais solventes para o propósito da invenção podem não interferir com a atividade biológica do soluto. Exemplos de solventes adequados incluem água, metanol, etanol e ácido acético. O solvente utilizado pode ser água e o solvato pode da mesma forma ser referido como um hidrato.

Quando aqui utilizado, o termo "substituído" refere-se a substituição com o substituinte nomeado ou substituintes, graus múltiplos de substituição sendo permitidos a menos que de outra maneira declarado. Por exemplo, pode haver 1, 2, 3 ou 4 substituintes em um determinado grupo substituído. Por exemplo, se R^6 for um grupo alquila C_{1-6} , pode ser substituído por 1, 2, 3 ou 4 grupos fluoro; e se R^6 for um grupo alcóxi C_{1-6} , pode ser substituído por 1, 2, 3 ou 4 grupos fluoro. Por exemplo, R^6 pode ser um grupo alquila C_{1-6} substituído por 3 grupos fluoro; e R^6 pode ser um grupo alcóxi C_{1-6} substituído por 3 grupos fluoro. Por exemplo, R^6 pode ser CF_3 . Similarmente, se R for um grupo alquila C_{1-6} substituído por um ou mais grupos fluoro, pode ser substituído por 1, 2, 3 ou 4 grupos fluoro; e se R for um grupo cicloalquila C_{3-6} , pode ser substituído por 1, 2, 3 ou 4 grupos fluoro. Por exemplo, R pode ser um grupo alquila C_{1-6} substituído por 3 grupos fluoro; e R podem ser um grupo cicloalquila C_{3-6} substituído por 3 grupos fluoro. Por exemplo, R pode ser CF_3 ou CH_2F .

Em uma modalidade da invenção, R^6 é selecionado a partir de hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-6} , alquila C_{1-6} substituída com um ou mais átomos de flúor, cicloalquila C_{3-6} , alquilsulfonila C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} , e alcóxi C_{1-6} substituído com um ou mais átomos de flúor.

Em uma modalidade, R^6 é ciano.

Em uma modalidade da invenção, R^6 é selecionado a partir de hidrogênio, ciano, halogênio, alquila C_{1-6} , alquila C_{1-6} substituída com um, dois ou três átomos de flúor, cicloalquila C_{3-6} , alquilsulfonila C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} , e alcóxi C_{1-6} substituído com um, dois ou três átomos de flúor.

Em uma modalidade, R^6 é selecionado a partir de hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-3} , alquila C_{1-3} substituída com um ou mais átomos de flúor, cicloalquila C_{3-4} , alquilsulfonila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} , e alcóxi C_{1-3} substituído com um ou mais átomos de flúor.

Em uma modalidade, R^6 é selecionado a partir de hidrogênio, halogênio, alquila C_{1-3} , alquila C_{1-3} substituída com um ou dois átomos de flúor, cicloalquila C_{1-3} , alquilsulfonila C_{1-3} , alcóxi C_{1-3} , e alcóxi C_{1-3} substituído com um, dois ou três átomos de flúor.

Em uma modalidade da invenção, R^6 é selecionado a partir de halogênio, alquila C_{1-6} , alquila C_{1-6} substituída com um ou mais átomos de flúor, cicloalquila C_{3-6} , cicloalquila C_{3-6} substituída com um ou mais átomos de flúor, alcóxi C_{1-6} e alcóxi C_{1-6} substituído com um ou mais átomos de flúor.

Em uma modalidade da invenção, R^6 é selecionado a partir de hidrogênio, ciano, fluoro, bromo, metila, etila, metóxi, trifluorometóxi, metilsulfonila, trifluorometila e ciclopropila.

Em uma modalidade da invenção, R^6 é selecionado a partir de fluoro, cloro, bromo, metila, etila, isopropila, metóxi, trifluorometóxi e trifluorometila. Em uma outra modalidade da invenção, R^6 é selecionado a partir de cloro, bromo, metila, etila, isopropila, metóxi, trifluorometóxi e trifluorometila. Por exemplo, R^6 é metila.

Em uma modalidade, R é selecionado a partir de alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-6} , e alquila C_{3-6} cicloalquil C_{1-6} , qualquer grupo alquila ou cicloalquila sendo opcionalmente substituído por um, dois ou três átomos de flúor.

Em uma modalidade, R é selecionado a partir de alquila C_{1-3} , cicloalquila C_{3-6} , alquila C_{3-6} cicloalquil C_{1-3} e alquinila C_{2-4} , qualquer grupo alquila ou cicloalquila sendo opcionalmente substituído por um, dois ou três átomos de flúor.

Em uma modalidade, R é alquinila C_{2-6} . Em uma modalidade, R é alquinila C_{2-4} . Em uma modalidade, R é propinila.

Em uma modalidade adicional da invenção, R é selecionado a partir de alquila C_{1-3} , e alquila C_{3-6} cicloalquil C_{1-3} , qualquer grupo alquila ou cicloalquila (por exemplo qualquer grupo alquila) sendo opcionalmente substituído com um ou mais átomos de flúor.

Em uma outra modalidade, R é selecionado a partir de metila, etila, propila, isopropila e ciclopropilmetila. Em uma modalidade, R é selecionado a partir de metila, etila, propila e isopropila.

Em uma modalidade da invenção, R é selecionado a partir de alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-6} , alquila C_{3-6} cicloalquil C_{1-6} , qualquer grupo alquila sendo opcionalmente substituído com um ou mais átomos de flúor.

Em uma modalidade da invenção, R é selecionado a partir de alquila C_{1-6} , cicloalquila C_{3-6} , alquila C_{3-6} cicloalquilalquil C_{1-6} e alquinila C_{2-4} , qualquer grupo alquila ou cicloalquila sendo opcionalmente substituído por um, dois ou três átomos de flúor.

Em uma outra modalidade, R é selecionado a partir de metila, etila, propila, isopropila, CF_3 , ciclopropilmetila, propinila e ciclobutila.

Em uma modalidade da invenção, Q é selecionado a partir de hidrogênio e alquila C_{1-3} . Em uma outra modalidade, Q é selecionado a partir de hidrogênio, metila, etila e propila. Em uma modalidade, Q representa hidrogênio ou metila. Em uma modalidade, Q é hidrogênio. Em uma modalidade o sal ou solvato do composto da fórmula (I) é um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato. Em uma modalidade, a invenção fornece um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato deste.

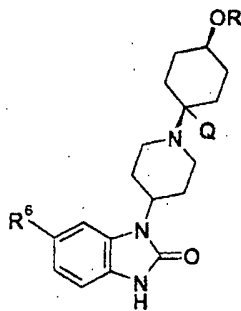
Será apreciado que para uso em medicina os sais da fórmula (I) deveriam ser farmaceuticamente aceitáveis. Sais adequados serão aparentes para aqueles versados na técnica e incluem por exemplo sais mono- ou di- básicos formados com ácidos inorgânicos

por exemplo ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico, nítrico, sulfâmico, fosfórico, hidriódico, fosfórico ou metafosfórico; e com ácidos orgânicos, tais como tartárico, acético, trifluoroacético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzóico, fórmico, propiônico, glicólico, glicônico, maléico, sucínico, (1S)-(-)-10-camforsulfônico, (1S)-(+)-10-camforsulfônico, isotiônico, mícico, gentísico, isonicotínico, sacárico, glicurônico, furóico, glutâmico, ascórbico, antranílico, salicílico, fenilacético, mandélico, embônico (pamóico), metanossulfônico, etanossulfônico, pantotênico, esteárico, sulfinílico, algínico, galacturônico e arilsulfônico, por exemplo naftaleno-1,5-dissulfônico, naftaleno-1,3-dissulfônico, benzenossulfônico, e p-toluenossulfônico. Outros sais não farmacologicamente aceitáveis por exemplo oxalatos, podem ser utilizados, por exemplo, no isolamento de compostos da fórmula (I) e estão incluídos dentro do escopo desta invenção. Os compostos da presente invenção podem estar na forma de sua base livre ou sais farmacologicamente aceitáveis, particularmente os sais de monohidrócloro, monoformato ou monotrifluoroacetato.

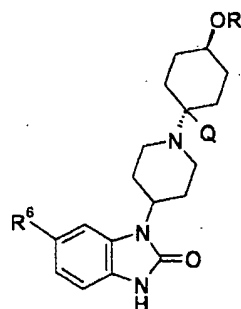
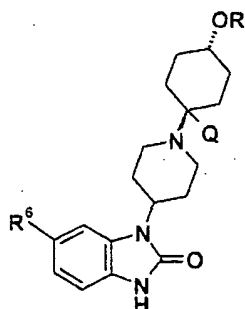
Certos compostos da fórmula (I) podem formar sais de adição de ácido com menos do que um (por exemplo, 0,5 equivalente de um ácido dibásico) ou um ou mais equivalentes de um ácido. A presente invenção inclui dentro de seu escopo todas as possíveis formas estequiométricas e não estequiométricas destes.

Será apreciado que compostos da fórmula (I) podem existir em formas isoméricas *cis* ou *trans* (o grupo OR no anel de cicloexano em relação ao substituinte de piperidina).

Forma *Cis*:



Será apreciado que a forma *trans* pode ser tirada das seguintes maneiras diferentes, embora ambas representem a mesma forma isomérica:



Os isômeros individuais (*cis* e *trans*) e misturas destes estão incluídas dentro do escopo da presente invenção. Os isômeros podem ser separados um do outro pelos métodos habituais ou por métodos detalhados para os compostos de exemplo abaixo. Qualquer determinado isômero pode da mesma forma ser obtido por síntese

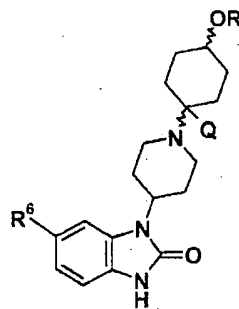
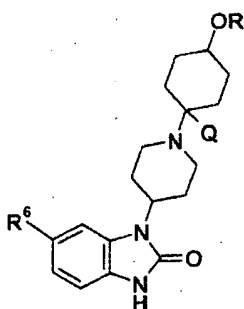
5 estereoespecífica ou assimétrica. A invenção da mesma forma estende-se a quaisquer formas tautoméricas e misturas destas.

Em uma modalidade, os compostos da fórmula (I) são isômeros *trans*.

Em outra modalidade, os compostos da fórmula (I) são isômeros *cis*.

Misturas de compostos *cis* e *trans*, ou compostos em que a conformação *cis/trans*

10 não foi determinada, são representadas aqui como mostrado abaixo:



Compostos de acordo com a invenção especificamente incluem aqueles exemplificados na seção de Exemplos e nomeados em seguida incluindo, sem limitação:

cis-6-metil-1-[1-(cis-4-metoxícicloexil)-4-piperidinil]-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-

ona

trans-6-metil-1-[1-(cis-4-metoxícicloexil)-4-piperidinil]-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-

ona

1-{1-[trans-4-(Etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-6-metil-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona

1-{1-[cis-4-(Etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-6-metil-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona

6-Metil-1-{1-[cis-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona

6-Metil-1-{1-[trans-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-

ona

6-metil-1-(1-{*trans*-4-[(1-metiletil)oxi]cicloexil}-4-piperidinil)-1,3-diidro-2*H*-

benzimidazol-2-ona

6-metil-1-{1-[*cis*-1-metil-4-(metilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2*H*-

5 benzimidazol-2-ona

6-metil-1-{1-[*trans*-1-metil-4-(metilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2*H*-

benzimidazol-2-ona

6-metil-1-(1-{*cis*-4-[(1-metiletil)oxi]cicloexil}-4-piperidinil)-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-

2-ona

10 ou um sal ou solvato destes, por exemplo o sal de cloridrato, o sal de trifluoroacetato ou o sal de formato.

Em uma modalidade, o sal de um composto listado acima é um sal farmaceuticamente aceitável.

Exemplos da presente invenção incluem:

15 1. 6-metil-1-[1-(*cis*-4-metoxicicloexil)-4-piperidinil]-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona

2. 6-metil-1-[1-(*trans*-4-metoxicicloexil)-4-piperidinil]-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-

ona

3. 1-{1-[*trans*-4-(Etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-6-metil-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-

ona

20 4. 1-{1-[*cis*-4-(Etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-6-metil-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona

5. 6-metil-1-{1-[*cis*-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-

ona

6. 6-metil-1-{1-[*trans*-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-

2-ona

25 7. 6-metil-1-(1-{*trans*-4-[(1-metiletil)óxi]cicloexil}-4-piperidinil)-1,3-diidro-2*H*-

benzimidazol-2-ona

8. 6-metil-1-{1-[*cis*-1-metil-4-(metilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2*H*-

benzimidazol-2-ona

9. 6-metil-1-{1-[*trans*-1-metil-4-(metilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2*H*-

30 benzimidazol-2-ona

10. 6-metil-1-(1-{*cis*-4-[(1-metiletil)óxi]cicloexil}-4-piperidinil)-1,3-diidro-2*H*-

benzimidazol-2-ona

11. *cis*-(1-[4-(Etoxil)cicloexil]-4-piperidinil)-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona

12. *trans* 1-(1-[4-(Etoxil)cicloexil]-4-piperidinil)-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona

35 13. 1-{1-[*trans*-4-(Etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-6-fluoro-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-

2-ona

14. 6-Bromo-1-{1-[*trans*-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-

2-ona

15. 1-{1-[cis-4-(Etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-6-(trifluorometil)-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona

16. 6-etil-1-{1-[*trans*-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-

5 ona

17. 6-Ciclopropil-1-{1-[*trans*-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona

18. 1-{1-[*trans*-4-(Etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-6-(metilóxi)-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona

10 19. *cis*-1-{1-[4-(Etóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-6-[(trifluorometil)óxi]-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona

20. *trans*-1-{1-[4-(Etóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-6-[(trifluorometil)óxi]-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona

21. 6-metil-1-[1-(4-trifluorometóxicicloexil)-4-piperidinil]-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-

15 2-ona

22. 1-(1-{*cis*-4-[(Ciclopropilmetil)óxi]cicloexil}-4-piperidinil)-6-metil-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona

23. 1-(1-{*trans*-4-[(Ciclopropilmetil)óxi]cicloexil}-4-piperidinil)-6-metil-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona

20 24. *trans*-6-metil-1-[1-(4-ciclopropiloxícicloexil)-4-piperidinil]-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona

25. *cis*-1-(1-[4-(Propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil)-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona

26. *trans*-1-(1-[4-(Propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil)-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona

27. 6-Bromo-1-{1-[*trans*-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2*H*-

25 benzimidazol-2-ona

28. 6-etil-1-{1-[*trans*-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona

29. 6-Ciclopropil-1-{1-[*trans*-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona

30 30. *cis*-1-{1-[4-(Propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-6-[(trifluorometil)óxi]-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona

31. *trans*-1-{1-[4-(Propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-6-[(trifluorometil)óxi]-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona

32. 1-{1-[*cis*-4-(Etilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinil}-6-metil-1,3-diidro-2*H*-

35 benzimidazol-2-ona

33. 1-{1-[*trans*-4-(etilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinil}-6-metil-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona

34. 6-metil-1-{1-[*cis*-1-metil-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona
35. 6-metil-1-{1-[*trans*-1-metil-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona
- 5 36. *trans*-6-Metil-1-[1-(1-etil-4-propoxícicloexil)-4-piperidinil]-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona
37. 3-{1-[*trans*-4-(Etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-2-oxo-2,3-diidro-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo
38. 3-{1-[*trans*-4-(Etilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinil}-2-oxo-2,3-diidro-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo,
- 10 39. 1-{1-[*trans*-4-(Etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-6-(metilsulfonil)-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona
40. 6-metil-1-{1-[*cis*-4-(2-propin-1-ilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona
- 15 41. 6-metil-1-{1-[*trans*-4-(2-propin-1-ilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona
42. 1-{1-[*trans*-4-(Etilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinil}-6-fuoro-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona
43. 6-Fluoro-1-{1-[*trans*-1-metil-4-(metilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona
- 20 44. 6-Cloro-1-{1-[*trans*-1-metil-4-(metilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona
45. 6-(Etilóxi)-1-{1-[*trans*-1-metil-4-(metilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona
- 25 46. 6-(Etilóxi)-1-{1-[*trans*-4-(etilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona
47. 6-Cloro-1-{1-[*trans*-4-(etilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona

30 e sais e solvatos destes, por exemplo o sal de cloridrato, o sal de trifluoroacetato ou o sal de formato.

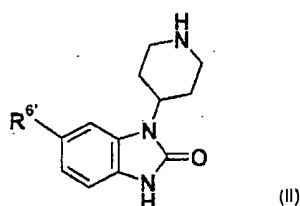
Ficará evidenciado por aqueles versados na técnica que certos derivados protegidos de compostos da fórmula (I), que podem ser preparados antes de um estágio de desproteção final, podem não possuir atividade farmacológica tal como, porém podem, em certos exemplos, ser administrados oralmente ou parenteralmente e depois disso

35 metabolizados no corpo para formar compostos da invenção que são farmacologicamente ativos. Tais derivados podem, portanto, ser descritos como "pró-fármacos." Além disso, certos compostos da invenção podem agir como pró-fármacos de outros compostos da

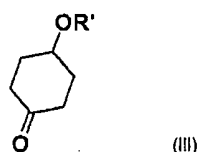
invenção. Todos os derivados protegidos e pró-fármacos de compostos da invenção estão incluídos dentro do escopo da invenção. Exemplos de grupos de proteção adequados para os compostos da presente invenção são descritos em *Drugs of Today*, Volume 19, Número 9, 1983, pp 499 - 538 e em *Topics in Chemistry*, Capítulo 31, pp 306 - 316 e em "Design of Prodrugs" por H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Capítulo 1 (as descrições em que documentos estão aqui incorporados por referência). Também será apreciado por aqueles versados na técnica que certas porções, conhecidas por aqueles versados na técnica como "pró-porções", por exemplo como descrito por H. Bundgaard em "Design Prodrugs" (a descrição em que documento está aqui incorporado através de referência) pode ser colocado em funcionalidades apropriadas quando tais funcionalidades estiverem presentes dentro de compostos da invenção. Pró-fármacos adequados para compostos da invenção incluem: ésteres, carbonato ésteres, hemi-ésteres, fosfato ésteres, nitro ésteres, sulfato ésteres, sulfóxidos, amidas, carbamatos, azo-compostos, fosfamidas, glicosídeos, éteres, acetáis e cetáis.

Em um outro aspecto, a invenção fornece um processo geral (A1) para preparar os compostos da fórmula (I) em que $Q = H$, cujo processo compreende:

acoplar um composto da fórmula (II):



com um composto da fórmula (III)



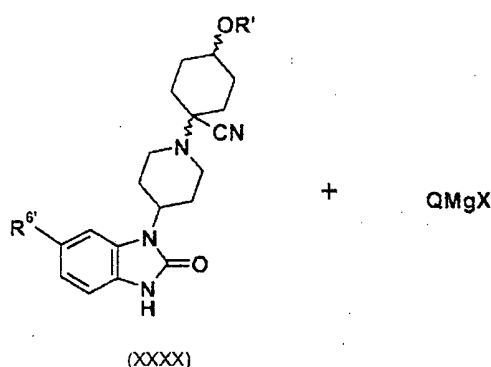
em que R^6 é um grupo R^6 como previamente definido, ou um grupo conversível para R^6 , e R' é um grupo R como previamente definido, ou um grupo conversível para R .

A reação é realizada sob condições adequadas para alquilação redutiva. A reação de alquilação redutiva é tipicamente realizada utilizando triacetoxiboroidreto de sódio em dicloroetano, opcionalmente na presença de trietilamina, e opcionalmente na presença de tetraisopropóxido de titânio. Alternativamente cianoboroidreto de sódio podem ser utilizados como o reagente de redução em solventes tal como metanol ou etanol, ou a alquilação redutiva pode ser efetuada sob condições de hidrogenação catalíticas utilizando um catalisador de paládio. Em uma outra variação, os compostos (II) e (III) podem ser condensados sob condições de desidratação por exemplo peneiras moleculares ou sulfato

de magnésio, e a imina resultante ou enamina reduzida utilizando por exemplo boroidreto de sódio ou através de hidrogenação catalítica.

Esta reação pode gerar uma mistura de isômeros *cis* e *trans* que pode ser separada por cromatografia ou cristalização.

- 5 Uma modificação de processo geral (A1) é requerida onde Q é alquila C₁₋₆. Desse modo, em geral processo (A2), um composto da fórmula (II) pode ser reagido com um composto da fórmula (III) na presença de uma fonte de cianeto, por exemplo acetona cianidrina, para formar o intermediário de ciano (XXXX) que pode ser reagido com um reagente de alquila Grignard QMgX para formar compostos da fórmula (I) em que Q é
- 10 alquila C₁₋₆.

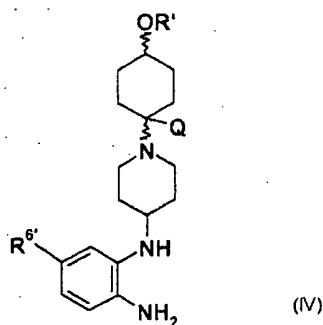


em que R^{6'} é um grupo R⁶ como previamente definido, ou um grupo conversível para R⁶, e R' é um grupo R como previamente definido, ou um grupo conversível para R, Q é alquila C₁₋₆, e X é bromo ou iodo ou cloro.

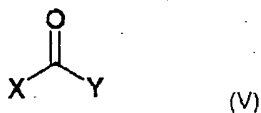
- 15 Esta reação pode gerar uma mistura de isômeros *cis* e *trans* que podem ser separados por cromatografia ou cristalização.

Em um outro aspecto, a invenção fornece um processo geral (B) para preparar compostos da fórmula (I) cujo processo compreende:

acoplar um composto da fórmula (IV)



com um composto da fórmula (V)

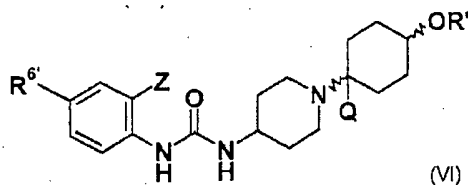


em que $R^{6'}$ é um grupo R^6 como previamente definido, ou um grupo conversível para R^6 , R' é um grupo R como previamente definido, ou um grupo conversível para R , Q é como previamente definido, e X e Y igualmente representam grupos de saída. X e Y podem ser os mesmos ou diferentes e exemplos são Cl , PhO , EtO , imidazol. Quando X e Y são igualmente Cl , isto é fosgênio, este reagente pode ser gerado *in situ* por exemplo a partir de difosgênio ou trifosgênio.

A reação acima é realizada utilizando metodologia padrão por exemplo, reagindo a diamina (IV) com o reagente (V) em um solvente inerte por exemplo, diclorometano ou tolueno, opcionalmente na presença de uma base tal como trietilamina ou carbonato de potássio, e opcionalmente com aquecimento.

Será apreciado que compostos da fórmula (IV) podem ser *cis* ou isômero *trans* puros, ou uma mistura de isômeros. Se necessário, separação de isômeros *cis* e *trans* puros depois da reação com (V) pode ser obtido por cromatografia ou cristalização.

Em um outro aspecto, a invenção fornece um processo geral (C) para preparar compostos da fórmula (I) cujo processo compreende:
tratamento de um composto da fórmula (VI)



com um catalisador de paládio ou cobre (VII) para realizar uma ciclização intramolecular; em que $R^{6'}$ é um grupo R^6 como previamente definido, ou um grupo conversível para R^6 , R' é um grupo R como previamente definido, ou um grupo conversível para R , Q é como previamente definido, e Z é um grupo de saída tal como bromo, iodo, cloro ou triflato.

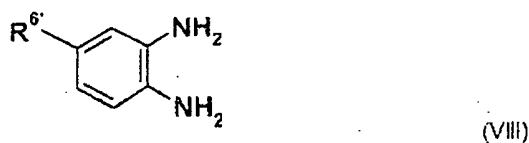
A reação de ciclização pode ser realizada utilizando uma variedade de reagentes de paládio ou cobre como descrito na literatura (JACS, 2003, 125, 6653, Tet., Lett., 2004, 45, 8535, ou JACS, 2002, 124, 7421.)

Será apreciado que compostos da fórmula (VI) podem ser *cis* ou isômero *trans* puros, ou uma mistura de isômeros. Se necessário, separação de isômeros *cis* e *trans* puros depois da ciclização intramolecular pode ser obtida por cromatografia ou cristalização.

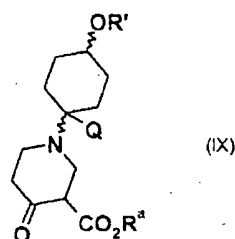
Em um outro aspecto, a invenção fornece um processo geral (D) para preparar

compostos da fórmula (I) cujo processo compreende:

acoplar um composto da fórmula (VIII)



com um composto da fórmula (IX)



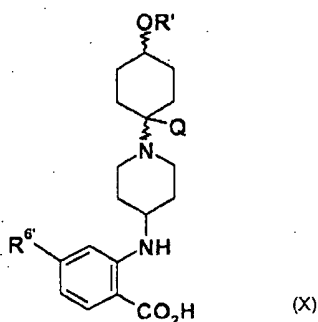
- em que R^{6'} é um grupo R⁶ como previamente definido, ou um grupo conversível para R⁶, R' é um grupo R como previamente definido, ou um grupo conversível para R, Q é como previamente definido, e R^a é um grupo alquila C₁₋₅.

- As reações de condensação e ciclização podem ser realizadas sob condições de reação similares aquelas descritas na literatura para um processo análogo (veja por exemplo US 3161645) (por exemplo aquecendo em um solvente inerte tal como xileno) seguido por redução da ligação dupla de piperidina utilizando por exemplo hidrogenação catalítica em paládio ou níquel de Raney.

Será apreciado que compostos da fórmula (IX) podem ser *cis* ou isômero *trans* puros, ou uma mistura de isômeros. Se necessário, separação de isômeros *cis* e *trans* puros depois da ciclização intramolecular pode ser obtida por cromatografia ou cristalização.

- Em um outro aspecto, a invenção fornece um processo geral (E) para preparar compostos da fórmula (I) cujo processo compreende:

reação de um composto da fórmula (X)



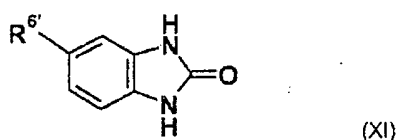
em que $R^{6'}$ é um grupo R^6 como previamente definido, ou um grupo convertível para R^6 , R' é um grupo R como previamente definido, ou um grupo convertível para R , e Q é como previamente definido; com difenilfosforil azida ou outro reagente/combinção de reagentes para realizar a redistribuição de Curtius do composto (X), seguido por ciclização intramolecular.

A redistribuição de Curtius é tipicamente realizada misturando-se os dois reagentes em um solvente inerte tal como tolueno, opcionalmente com aquecimento.

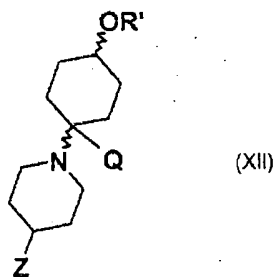
Será apreciado que compostos da fórmula (X) podem ser *cis* ou *isômero trans* puros, ou uma mistura de isômeros. Se necessário, separação de isômeros *cis* e *trans* puros depois da ciclização intramolecular pode ser obtida por cromatografia ou cristalização.

Em um outro aspecto, a invenção fornece um processo geral (F) para preparar compostos da fórmula (I) cujo processo compreende:

acoplar um composto da fórmula (XI):



com um composto da fórmula (XII)



em que $R^{6'}$ é um grupo R^6 como previamente definido, ou um grupo conversível para R^6 , R' é um grupo R como previamente definido, ou um grupo conversível para R , Q é como previamente definido, e Z é hidróxi ou um grupo de saída tal como cloro, bromo ou iodo, ou alquil/aril sulfonato.

A reação de alquilação pode ser realizada sob alquilação clássica (Z = um grupo de saída) ou condições de reação de Mitsunobu (Z = OH). Utilizando condições de alquilação clássicas, o intermediário de benzimidazolona (XI) pode ser desprotonado utilizando uma base tal como hidreto de sódio em um solvente inerte tal como dimetilformamida, e em seguida tratado com o reagente de alquilação (XII), opcionalmente com aquecimento. A

reação de Mitsunobu com (XII) $Z = OH$ pode ser realizada utilizando condições padrões por exemplo trifenilfosfina e dietilazodicarboxilato em um solvente inerte tal como diclorometano ou tetraidrofurano em temperatura ambiente.

5 Será apreciado que compostos da fórmula (X) podem ser *cis* ou *isômero trans* puros, ou uma mistura de isômeros. Se necessário, separação de isômeros *cis* e *trans* puros depois da ciclização intramolecular pode ser obtida por cromatografia ou cristalização.

Conversão de $R^{6'}$ para R^6 ou interconversões de R^6 podem ser realizadas como indicado abaixo.

10 Por exemplo, quando $R^{6'}$ for um halogênio, pode ser convertido a um grupo alcóxi, trifluorometila ou metilsulfonila através de reação catalisada de cobre, utilizando um álcool, fluorosulfonil(difluoro)acetato de metila ou metanossulfonato de sódio respectivamente. Pode da mesma forma ser convertido a um grupo alquila com um reagente organometálico, por exemplo um alquilestanano.

15 Como outro exemplo, quando $R^{6'}$ for hidróxi, pode ser convertido a alcóxi através de reação com um haleto de alquila ou sulfonato, ou para trifluorometóxi por conversão ao xantato seguido por oxidação na presença de íon de fluoreto.

Como um outro exemplo, quando $R^{6'}$ for metila, pode ser convertido a trifluorometila através de cloração ou brominação seguido por deslocamento dos halogênios introduzidos com fluoreto.

20 Conversão de R' para R ou interconversões de R pode ser realizada como indicado abaixo.

25 Por exemplo, quando R' for benzila, o grupo benzila pode ser removido utilizando metodologia padrão, por exemplo hidrogenação catalítica sobre paládio em carbono, para fornecer o álcool. Alquilação do álcool resultante utilizando uma base forte por exemplo hidreto de sódio e agente de alquilação C_{1-6} por exemplo iodeto de metila ou iodeto de etila ou iodeto de propila, proporcionará o produto desejado. Será apreciado que proteção de qualquer funcionalidade de NH presente na molécula pode ser necessária.

30 Como outro exemplo, quando R for metila, o grupo metila pode ser removido por tratamento com um agente de desalquilação tal como tribrometo de boro para proporcionar o intermediário de álcool que pode ser alquilado a partir de uma maneira similar àquela descrita acima. Alternativamente o intermediário de álcool pode ser convertido a R é trifluorometila através de conversão ao xantato seguido por oxidação na presença de íon de fluoreto.

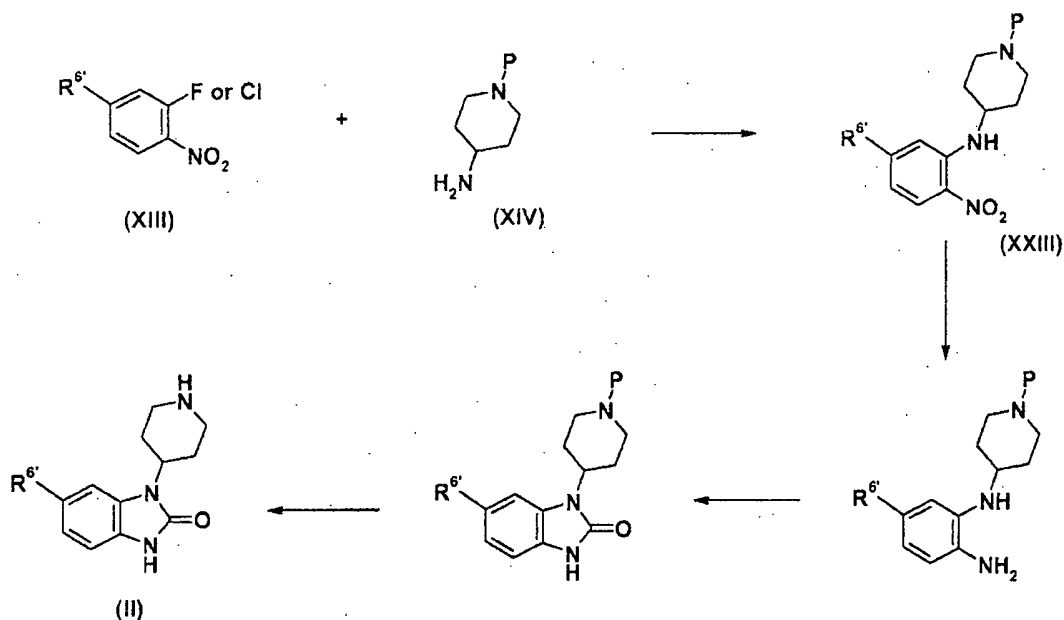
35 Compostos da fórmula (II) são geralmente conhecidos na literatura ou podem ser preparados através de uma faixa de processos diferentes por exemplo:

(a) deslocamento de um intermediário de orto-fluoro ou orto-cloro nitrobenzeno (XIII) com a amina (XIV), em que $R^{6'}$ é um grupo R^6 como previamente definido, ou um

grupo conversível para R^6 , e P representa um grupo protetor de nitrogênio por exemplo Boc, acetila, trifluoroacetila, etoxycarbonila, benziloxycarbonila, para produzir (XXIII), seguido por redução do grupo nitro, ciclização utilizando fosgênio ou um fosgênio equivalente, e desproteção do nitrogênio de piperidina utilizando condições de literatura padrões (Esquema

5 1).

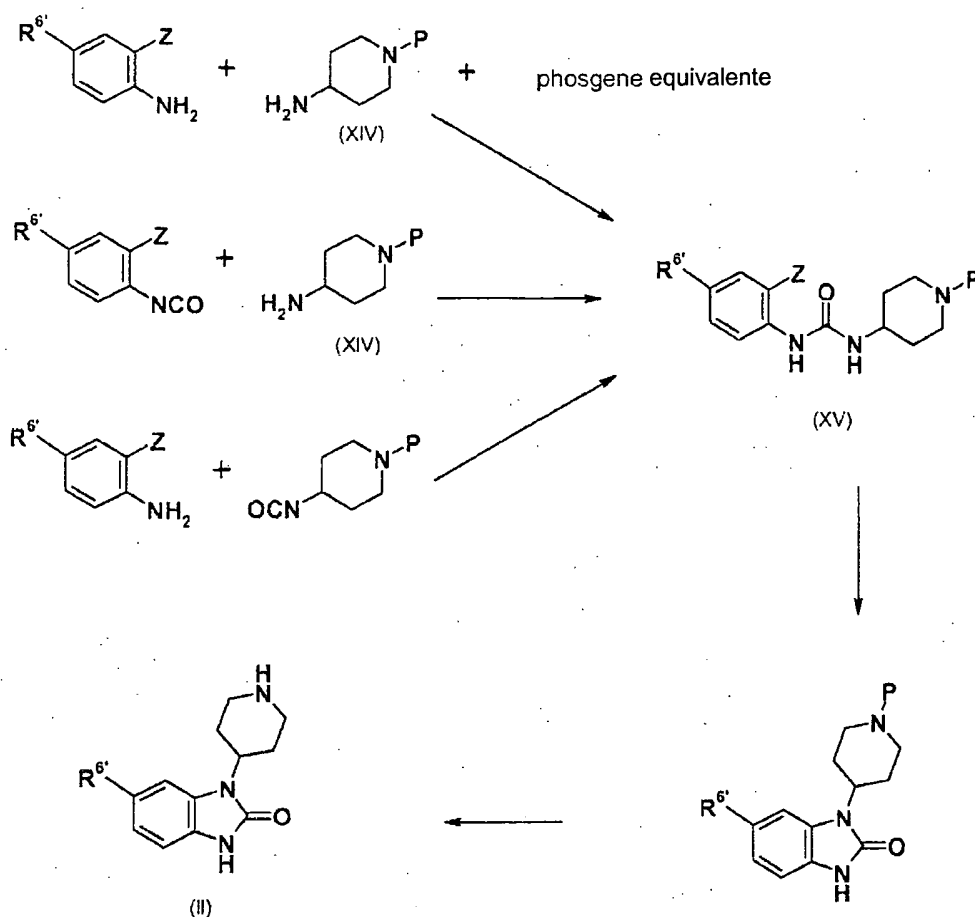
Esquema 1.



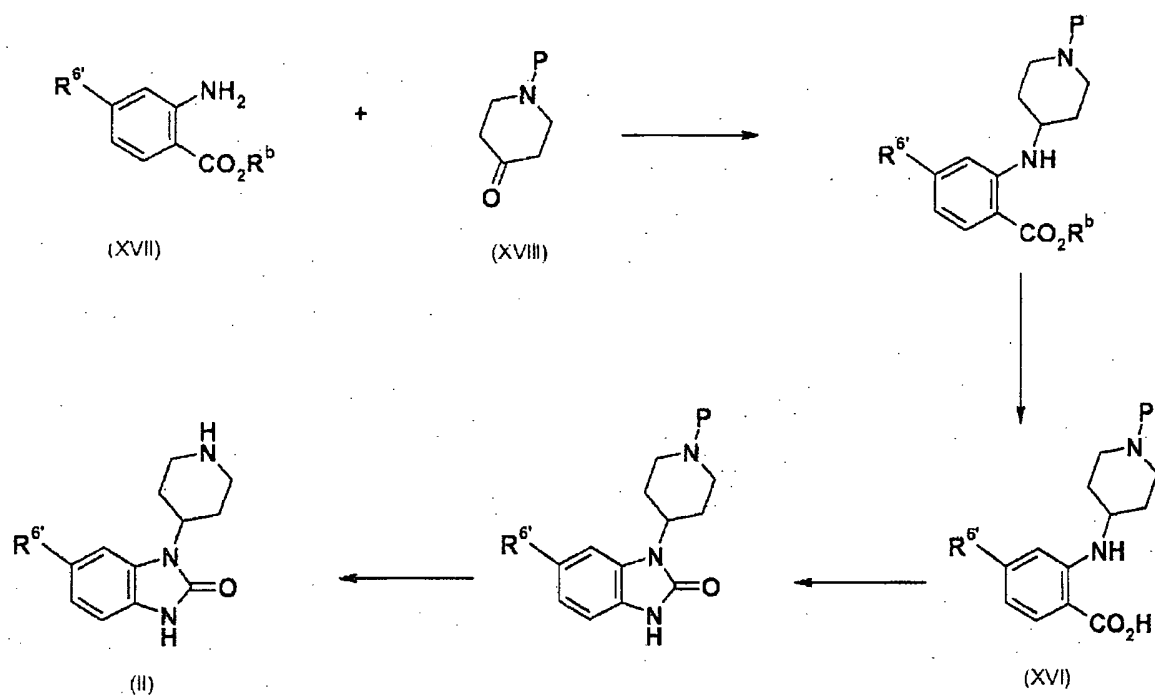
Compostos da fórmula (XIII) estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados através de metodologia padrão. O composto (XIV) em que P = Boc está comercialmente disponível

- 10 (b) ciclização catalisada por metal de um intermediário (XV) seguido por desproteção do nitrogênio de piperidina, em que R^6 é um grupo R^6 como previamente definido, ou um grupo conversível para R^6 , P representa um grupo protetor de nitrogênio por exemplo Boc, acetila, trifluoroacetila, benziloxycarbonila, e Z representa um grupo de saída tal como bromo, iodo, cloro ou triflato. Condições de reação para a ciclização catalisada por
- 15 metal são resumidas no processo C. A uréia (XV) pode ser preparada utilizando quaisquer dos métodos clássicos para formação de uréia como ilustrado no Esquema 2. Os materiais de partida para este processo estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados utilizando metodologia padrão.

Esquema 2.

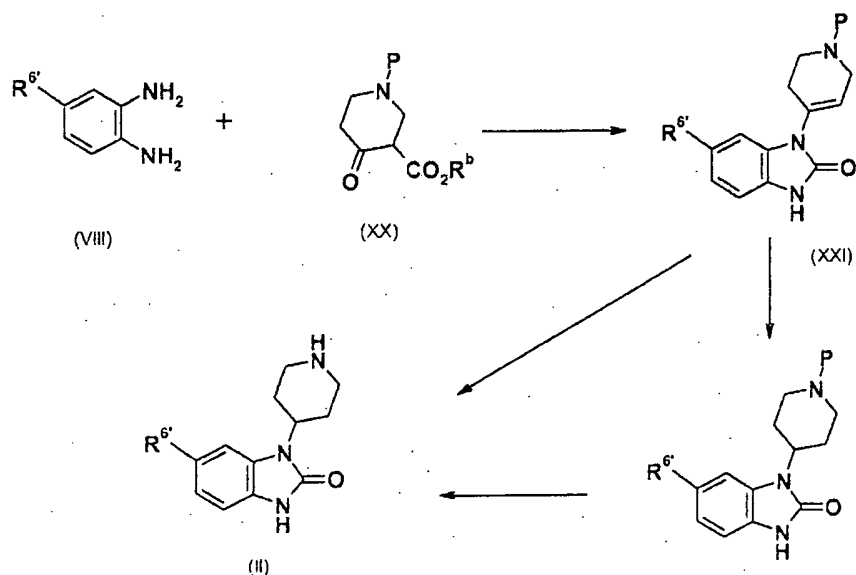


(c) redistribuição de Curtius de um intermediário (XVI), em que R^{6'} é um grupo R⁶ como previamente definido, ou um grupo conversível em R⁶, P representa um grupo protetor nitrogênio, por exemplo, Boc, acetila, trifluoroacetila, benziloxicarbonila, e R^b representa H ou um grupo alquila C₁₋₅, por exemplo, metila ou etila, seguido por ciclização intramolecular e desproteção de piperidina nitrogênio (Esquema 3). Os materiais de partida de éster ou ácido antranílico (XVII) são comercialmente disponíveis ou podem ser feitos por metodologia padrão. O material de partida de piperidona (P = Boc ou benzila) está comercialmente disponível. O redistribuição de Curtius pode ser realizado utilizando as condições descritas sob processo E.



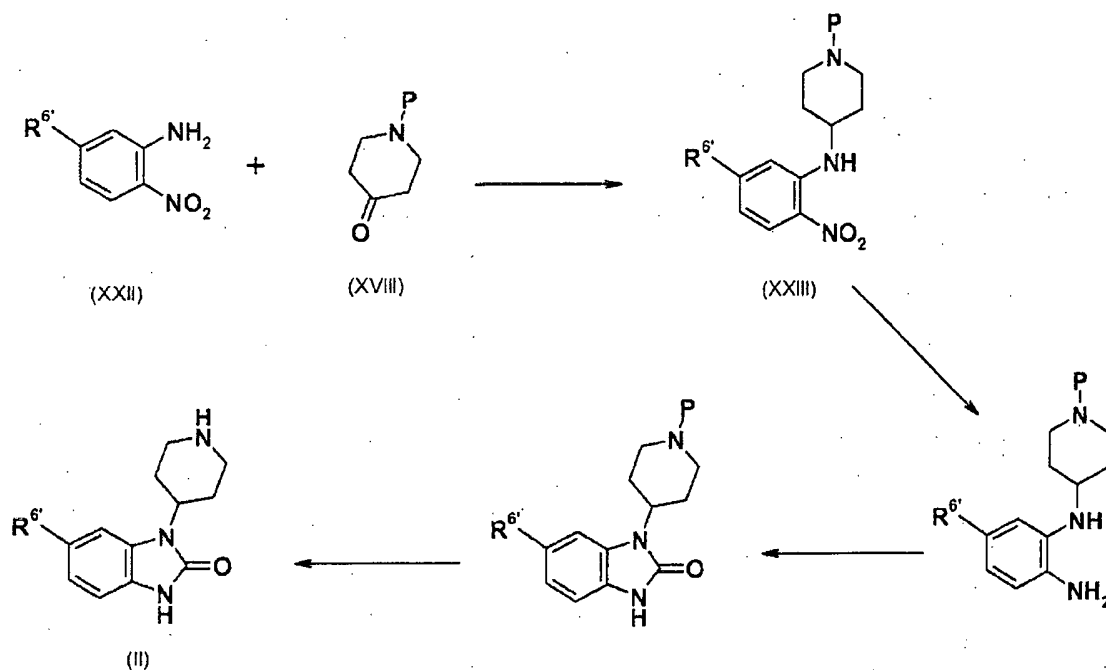
(d) Condensação de uma ortofenilenodiamina (VIII) com um 3-alcóxicarbonil-4-piperidona (XX), em que $R^{6'}$ é um grupo R^6 como previamente definido, ou um grupo conversível em R^6 , P representa um grupo protetor nitrogênio, por exemplo Boc, acetila, trifluoroacetila, benziloxycarbonila e R^b é um grupo alquila C_{1-5} (Esquema 4), aquecendo-se em um solvente inerte em temperatura elevada, para proporcionar o intermediário de tetraidropiridina (XXI). Hidrogenação da ligação dupla e desproteção de piperidina nitrogênio podem ser realizadas separadamente ou concomitantemente dependente da natureza precisa do grupo protetor P, para proporcionar o produto desejado (II). Compostos de fórmula (VIII) estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados através de metodologia padrão. Compostos de fórmula (XX) estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados através de metodologia padrão.

Esquema 4.



- 5 Alquilação redutiva de uma orto nitroanilina (XXII) com uma 4-piperidona N-protégida (XVIII), em que R^{6'} é um grupo R⁶ como previamente definido, ou um grupo conversível em R⁶, e P representa um grupo protetor nitrogênio, por exemplo, Boc, acetila, trifluoroacetila, benziloxicarbonila, utilizando, por exemplo, triacetoxiboroidreto de sódio para produzir o intermediário intermediário (XXIII). Redução do grupo nitro, seguido por ciclização e desproteção como aqui anteriormente descrito fornece o produto desejado (II) (Esquema 5). Compostos de fórmula (XXII) e (XVIII) estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados através de metodologia padrão

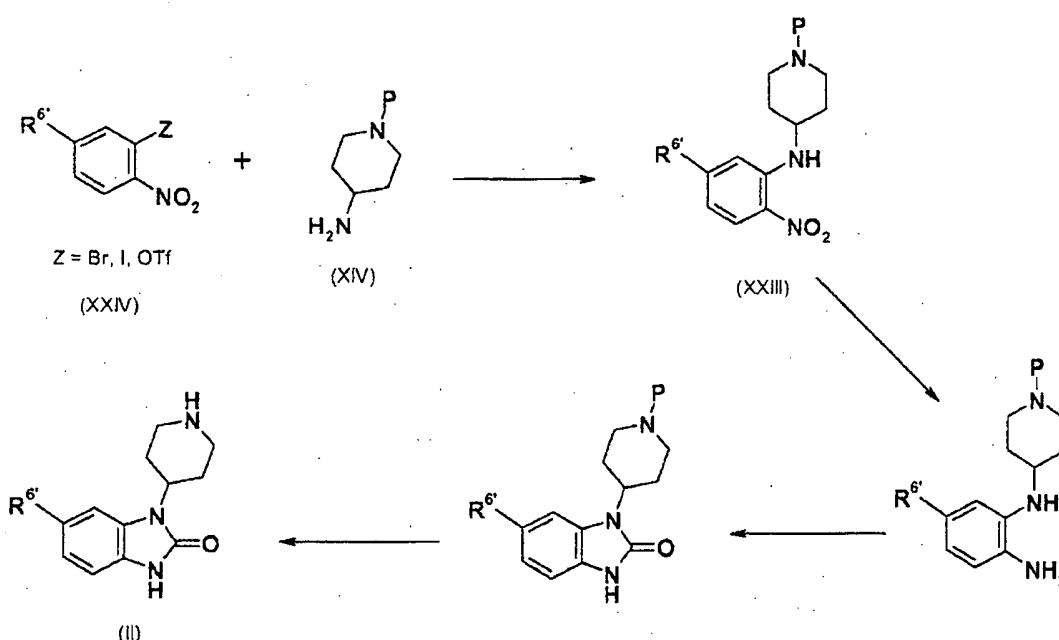
Esquema 5.



(f) reação catalisada por metal entre a amina (XIV) e um composto de nitrobenzeno apropriadamente substituído (XXIV) em que $R^{6'}$ é um grupo R^6 como previamente definido, ou um grupo conversível em R^6 , P representa um grupo protetor nitrogênio, por exemplo Boc, acetila,

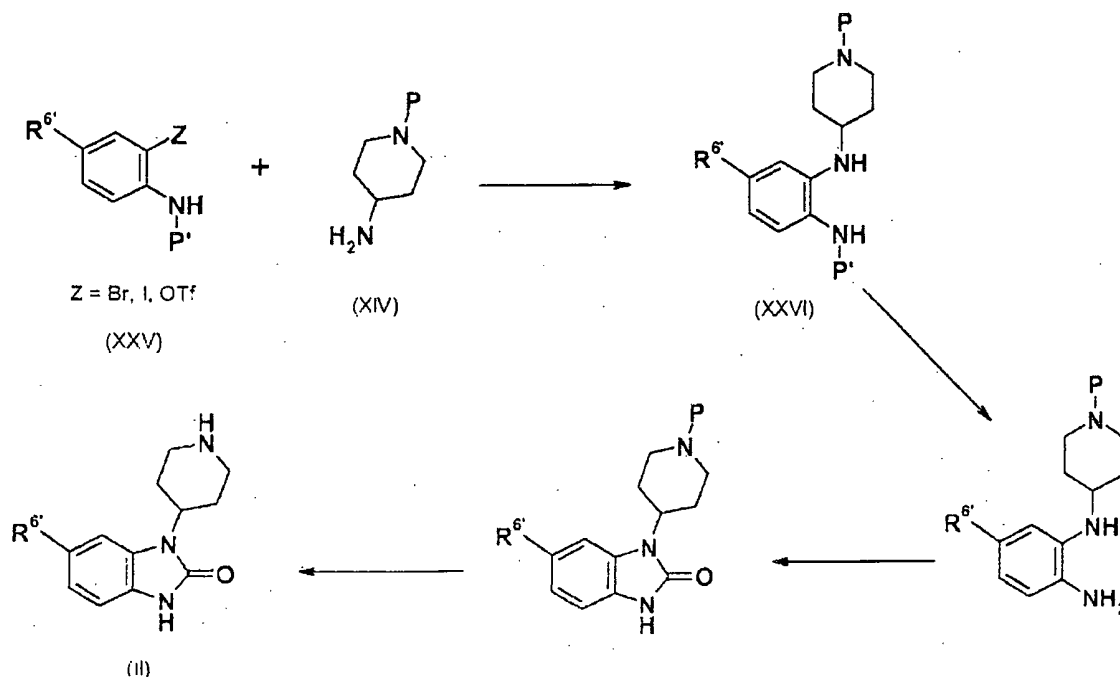
trifluoroacetila, benziloxycarbonila, e Z representa um grupo de saída tal como bromo, iodo, cloro ou triflato (Esquema 6). Este processo gera intermediários de fórmula (XXIII) e reações subseqüentes são similares àquelas para o Esquema 5. Compostos de fórmula (XXIV) estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados através de metodologia conhecida. O composto (XIV) em que P = Boc está comercialmente disponível.

Esquema 6.



(g) reação catalisada por metal entre a amina (XIV) e a anilina protegida (XXV), em que $R^{6'}$ é um grupo R^6 como previamente definido, ou um grupo conversível em R^6 , P e P' representam independentemente um grupo protetor nitrogênio, por exemplo, Boc, acetila, trifluoroacetila, benziloxycarbonila, e Z representa um grupo de saída tal como bromo, iodo, cloro ou triflato, para produzir o intermediário (XXVI) (Esquema 7). A deproteção da anilina seguida pela mesma seqüência de reação como no Esquema 6 proporciona o intermediário desejado (II). Compostos de fórmula (XXV) estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por metodologia conhecida, por exemplo, halogenação orto ao grupo anilina opcionalmente protegido. O composto (XIV) em que P = Boc está comercialmente disponível

Esquema 7.

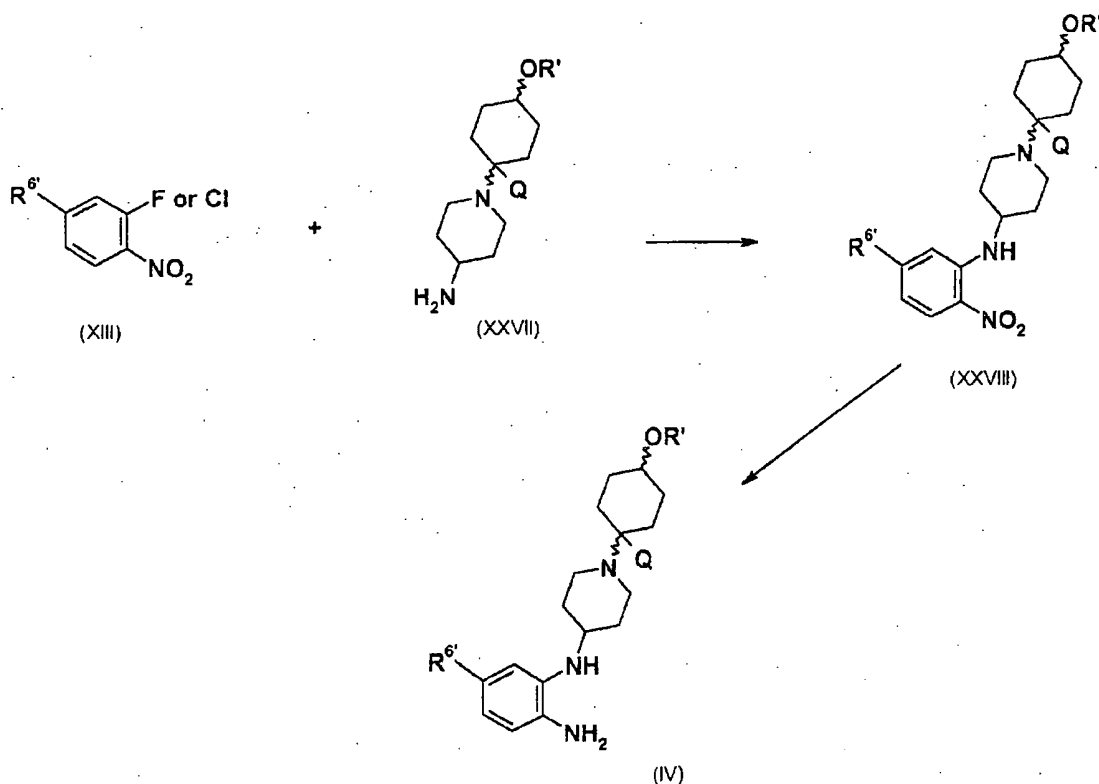


Os compostos de fórmula (III) podem ser preparados por metodologia de literatura padrão.

Compostos de fórmula (IV) podem ser preparados por vários processos diferentes, por exemplo,

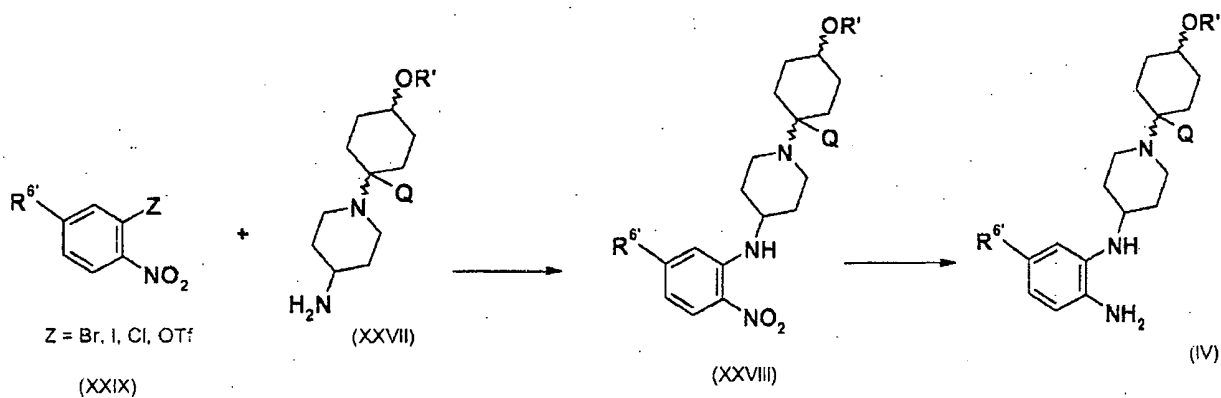
- 5 (h)deslocamento de um intermediário de orto-flúor ou orto-cloro nitrobenzeno (XIII) com a amina (XXVII) em que $\text{R}^{6'}$ é um grupo R^6 como previamente definido, ou um grupo conversível em R^6 , R' é um grupo R como previamente definido, ou um grupo conversível em R , e Q é como previamente definido, para proporcionar o composto (XXVIII) seguido por redução do grupo nitro
- 10 utilizando-se condições padrões, por exemplo, hidrogenação em paládio ou níquel de Raney (Esquema 8). Compostos de fórmula (X111) estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados através de metodologia padrão. Ficará evidenciado que a separação dos isômeros *cis* e *trans* podem ser alcançadas em qualquer estágio adequado na síntese.

Esquema 8.



- (i) reação catalisada por metal da amina (XXVII) com o nitrobenzeno substituído por orto (XXIX), em que $R^{6'}$ é um grupo R^6 como previamente definido, ou um grupo conversível em R^6 , R' é um grupo R como previamente definido, ou um grupo conversível em R , e Q é como previamente definido, para proporcionar o composto (XXVIII) (Esquema 9) seguido pelas mesmas reações como ilustrado no Esquema 8. Compostos de fórmula (XXIX) estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados através de metodologia padrão. Ficará evidenciado que a separação dos isômeros *cis* e *trans* pode ser alcançada em qualquer estágio adequado na síntese.

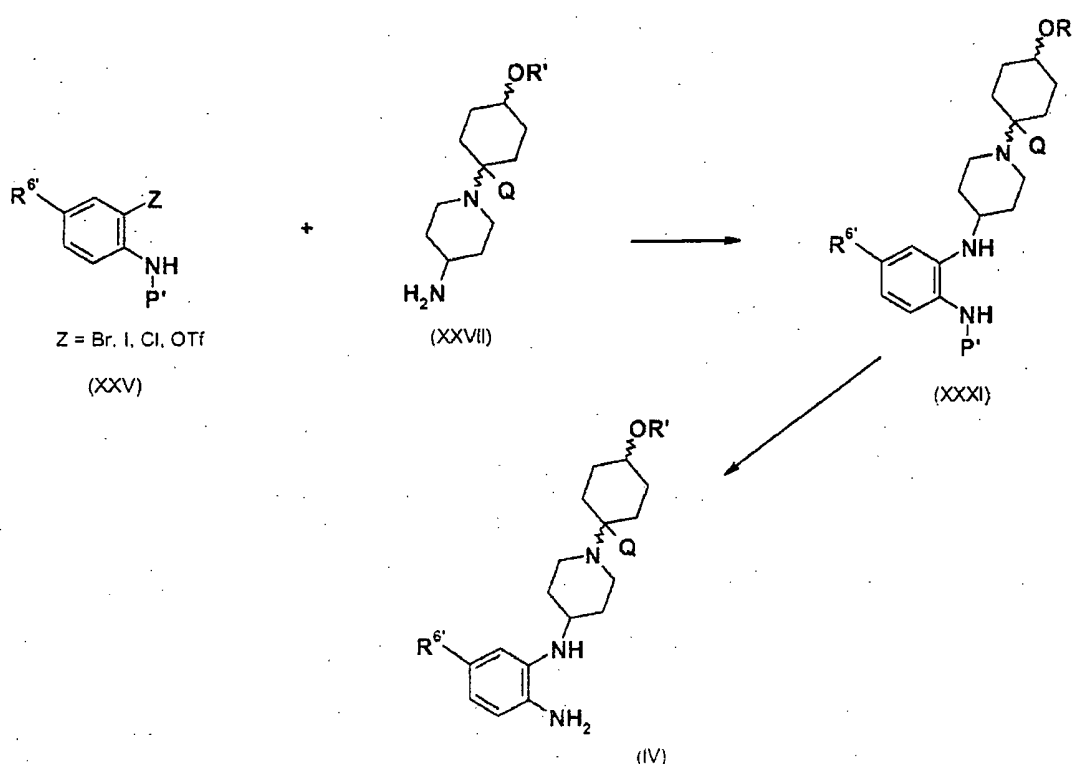
Esquema 9.



protegida (XXV), em que $R^{6'}$ é um grupo R^6 como previamente definido, ou um grupo conversível em R^6 , R' é um grupo R como previamente definido, ou um grupo conversível em R, e Q é como previamente definido, e P representa um grupo protetor nitrogênio tal como acetila, trifluoroacetila, Boc, ftalimida, para proporcionar o composto (XXXI) (Esquema 10) seguido através de desproteção do grupo anilina. Compostos de fórmula (XXV) são comercialmente

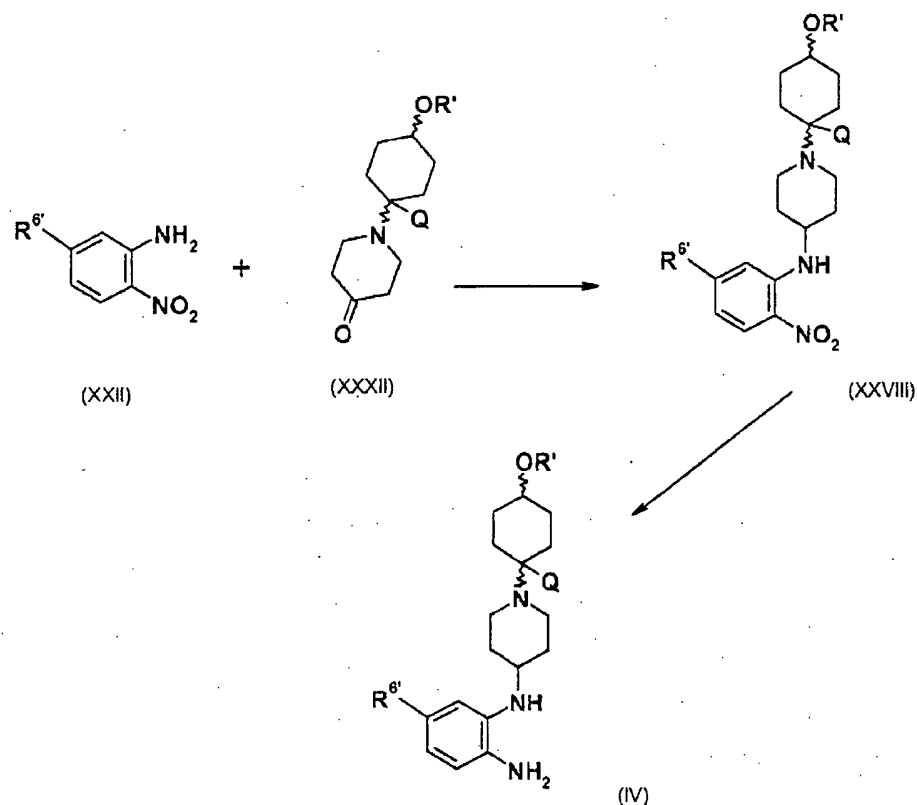
disponíveis ou podem ser preparados através de metodologia padrão. Ficará evidenciado que a separação dos isômeros *cis* e *trans* pode ser alcançada em qualquer estágio adequado na síntese.

10 **Esquema 10.**



(k) Alquilação redutiva de uma orto nitroanilina (XXII) com a piperidona (XXXII) em que $R^{6'}$ é um grupo R^6 como previamente definido, ou um grupo conversível em R^6 , R' é um grupo R como previamente definido, ou um grupo conversível em R, and Q é como previamente definido, utilizando, por exemplo, triacetoxiboroidreto de sódio em dicloroetano para produzir o intermediário (XXVIII) (Esquema 11). Redução do grupo nitro utilizando-se, por exemplo, paládio em carbono ou níquel de Raney proporciona o intermediário desejado (IV). Ficará evidenciado que a separação dos isômeros *cis* e *trans* podem ser alcançados em qualquer estágio adequado na síntese.

Esquema 11.



Compostos de fórmula (V) estão comercialmente disponíveis, por exemplo, carbonil diimidazol, fosgênio, solução de fosgênio em tolueno, difosgênio, trifosgênio, fenil cloroformato, dietil carbonato.

Compostos de fórmula (VI) podem ser preparados através de uma variedade de processos, por exemplo, formação de uréia pode ser alcançada como mostrado no Esquema 12

. combinando-se as duas amins (XXXIV) e (XXVII) com fosgênio ou um equivalente de fosgênio utilizando condições padrões. Equivalentes de fosgênio incluem carbonil diimidazol, difosgênio, trifosgênio, fenil cloroformato,

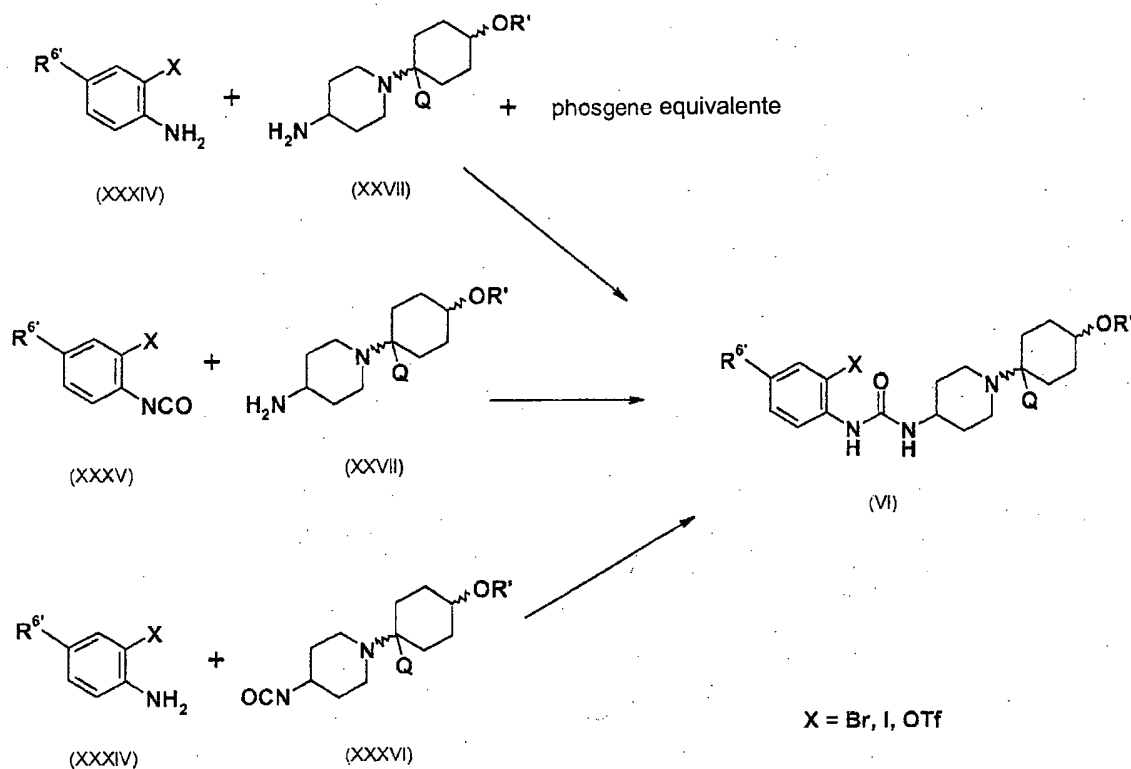
10 . reagindo-se a amina (XXVII) com o isocianato (XXXV)

. reagindo-se a amina (XXXIV) com o isocianato (XXXVI)

Ambos isocianatos podem ser preparados a partir das amins correspondentes utilizando-se metodologia padrão para a formação de isocianato.

15 Ficará evidenciado que a separação dos isômeros *cis* e *trans* pode ser alcançada em qualquer estágio adequado na síntese.

Esquema 12.



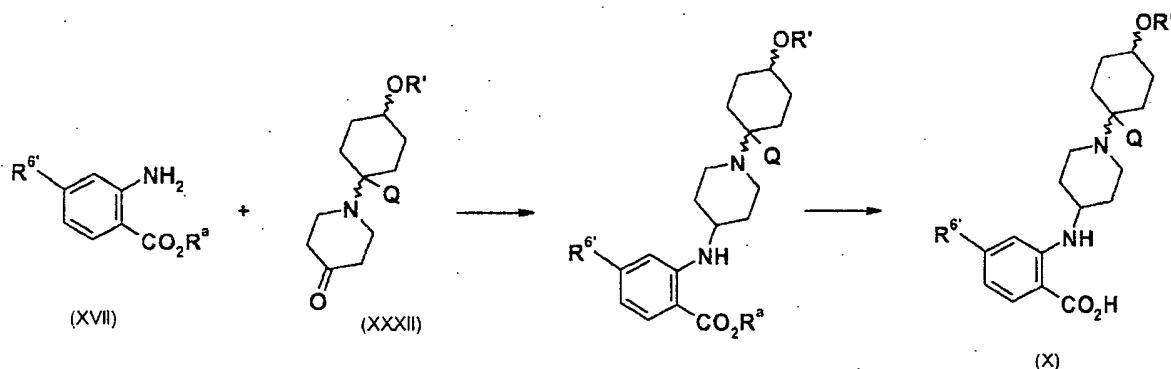
Catalisadores de paládio e cobre (VII) estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados como descrito na literatura (veja referências no Processo C).

Compostos de fórmula (VIII) estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados através de rotinas de literatura conhecidas, por exemplo, redução de um precursor de mono ou dinitrobenzeno.

Compostos de fórmula (IX) podem ser preparados por alquilação redutiva de 3-alcoxycarbonil-4-piperidona com cicloexanona (III).

Compostos de fórmula (X) podem ser preparados como mostrado no Esquema 13. Alquilação redutiva de um éster ou ácido antranílico (XVII) com a cetona (XXXII), seguido se apropriado por hidrólise do grupo éster. Ficará evidenciado que a separação dos isômeros *cis* e *trans* pode ser alcançada em qualquer estágio adequado na síntese.

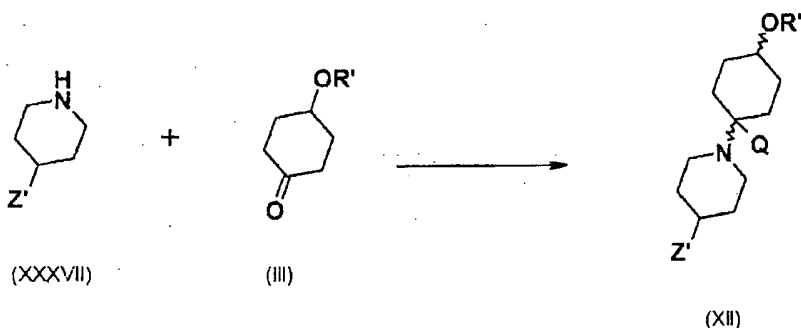
Esquema 13.



Compostos da fórmula (XI) estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados através de processos de literatura.

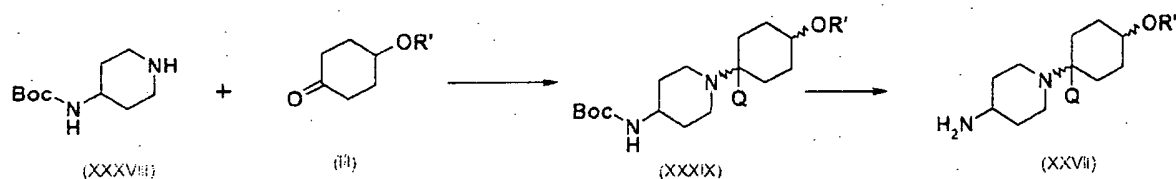
Compostos da fórmula (XII) onde $\text{Q} = \text{H}$ podem ser preparados como mostrado no Esquema 14, através de alquilação redutiva de (XXXVII) onde Z' representa Z ou um grupo conversível para Z com a cetona (III). Conversão de um grupo hidróxi Z' para $\text{Z} = \text{cloro}$ ou bromo podem ser realizados utilizando metodologia padrão por exemplo, tratamento com cloreto de tionila ou tetrabrometo de trifenilfosfina/carbono. Será apreciado que separação dos isômeros *cis* e *trans* pode ser obtida em qualquer estágio adequado na síntese.

Esquema 14.



O composto (XXVII) onde $\text{Q} = \text{H}$ pode ser preparado como mostrado no Esquema 15. Alquilação redutiva da amina comercialmente disponível (XXXVIII) com cicloexanona (III) utilizando por exemplo, triacetoxiboroidreto de sódio em dicloroetano fornece o intermediário (XXXIX), que é desprotegido utilizando HCl em etanol ou ácido trifluoroacético para proporcionar a amina primária (XXVII). Será apreciado que a separação dos isômeros *cis* e *trans* pode ser obtida em qualquer estágio adequado na síntese.

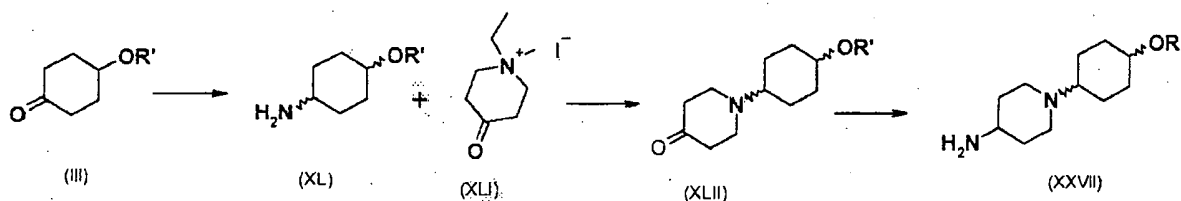
Esquema 15.



O composto (XXVII) onde Q = alquila pode ser preparado como no processo A2, seguido por desproteção.

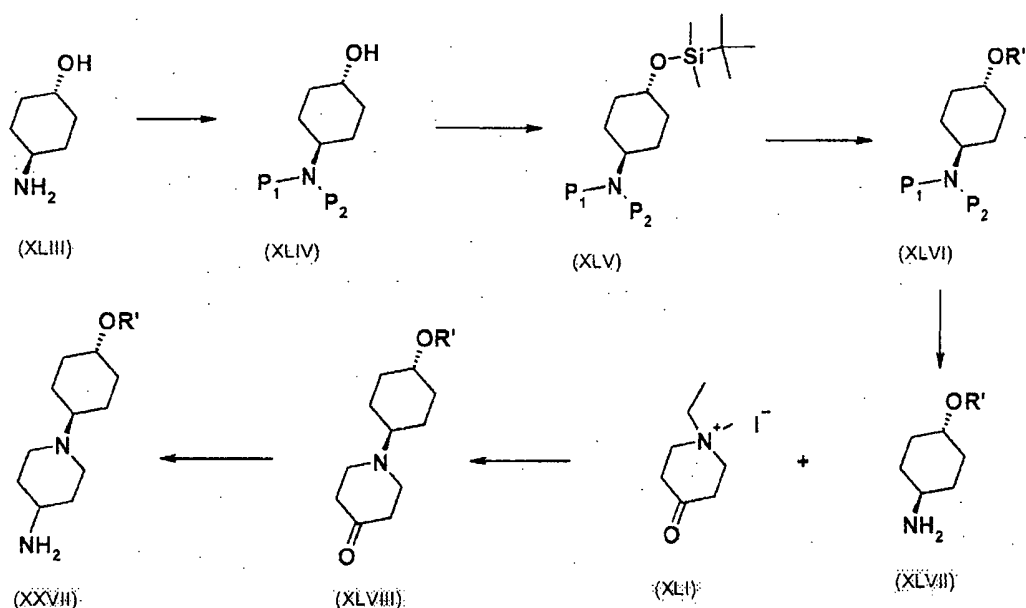
Alternativamente o composto (XXVII) onde Q = H pode ser preparado como mostrado no Esquema 16. Aaminação redutiva de cicloexanona (III) utilizando por exemplo solução de amônia sob condições de hidrogenação catalíticas fornece a amina intermediária (XL), que pode ser convertida em piperidinona (XLII) através de reação com sal de piperidina quaternário (XLI). Aaminação redutiva, por exemplo, utilizando amônia e hidrogenação catalítica, proporciona a amina primária (XXVII). Será apreciado que separação dos isômeros *cis* e *trans* pode ser obtida em qualquer estágio adequado na síntese.

Esquema 16.



Preparação seletiva dos isômeros *cis* e *trans* do composto (XXVII) onde Q = H pode ser realizada pelo processo que é ilustrado no esquema 17 para o isômero *trans*. A amina comercialmente disponível (XLIII) é inicialmente N-protegida por exemplo através de incorporação em um anel de ftalimida para produzir (XLIV), em seguida a função de hidroxila convertida em um grupo protegido por silila, por exemplo, terc-butildimetilsilila, para produzir (XLV), que sob tratamento com o aldeído apropriado ou cetona na presença de trietilsilano e tribrometo de bismuto proporciona (XLVI), que depois da desproteção produz amina intermediária (XLVII). Conversão de amina (XLVII) para a piperidinona (XLVIII) através reação com sal de piperidina quaternário (XLI) seguido por aaminação redutiva, por exemplo, utilizando amônia e hidrogenação catalítica, proporciona amina primária (XXVII).

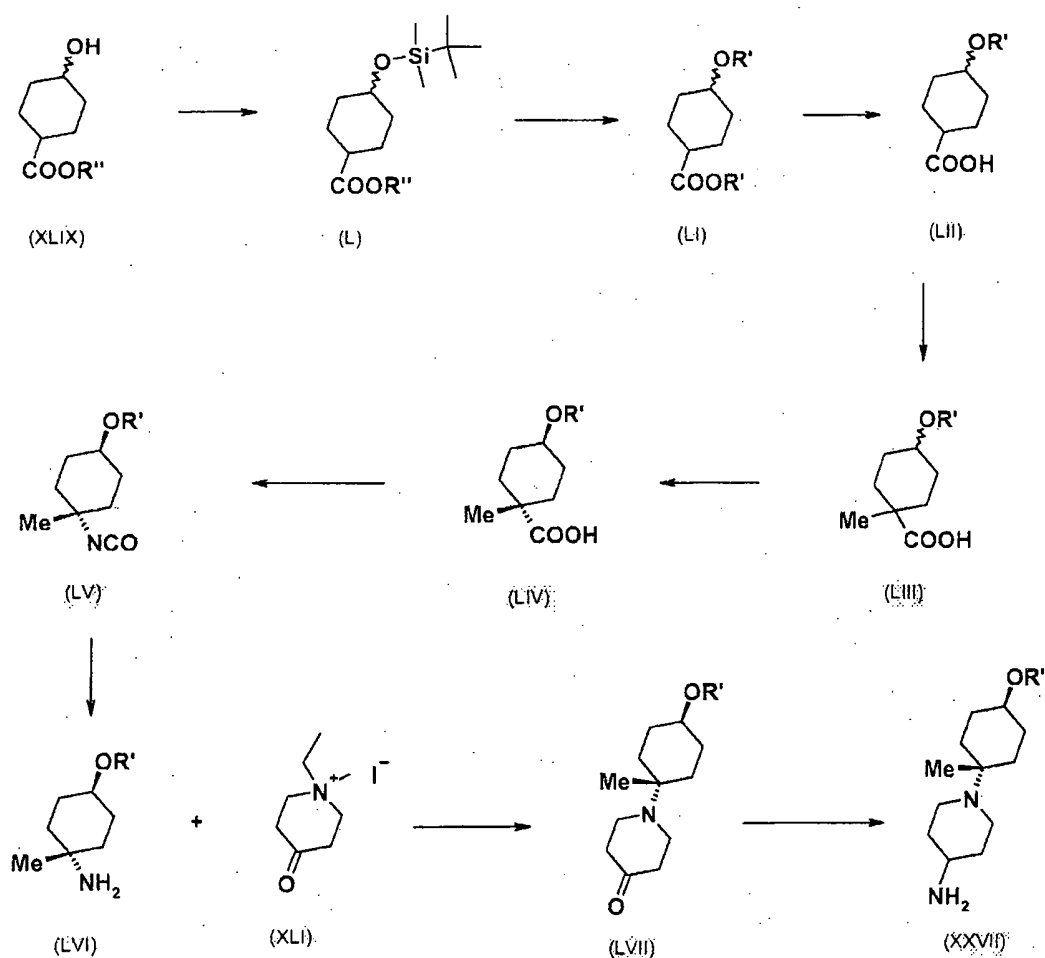
Esquema 17.



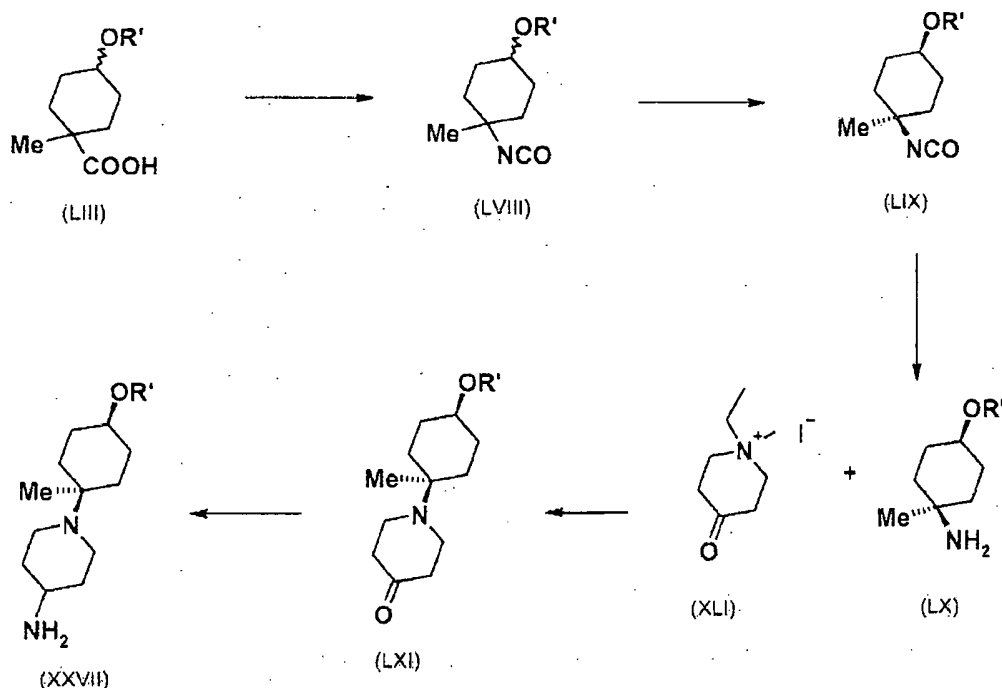
O isômero *cis* do composto (XXVII) pode ser preparado através de um procedimento similar da *cis* amina apropriada (XLIII).

Uma preparação seletiva do isômero *trans* do composto (XXVII) onde Q = Me é mostrada no esquema 18. Um éster adequado de ácido 4-hidroxícicloexano carboxílico tal como metila ou etila (XLIX) é protegido como um silil éter, por exemplo terc-butildimetilsilila, para produzir (L), cujo em tratamento com o aldeído apropriado ou cetona em presença de trietilsilana e tribromide de bismuto proporciona éter (LI). Hidrólise para ácido (LII) seguido por alquilação utilizando uma base tal como diisopropilamida de lítio com iodometano proporciona mistura de ácido *cis* e *trans* 1-metilcicloexano carboxílico (LIII). O isômero *trans* (LIV) pode ser isolado através de conversão da mistura ao cloreto de ácido, por exemplo com cloreto de tionila, seguido por hidrólise seletiva dos produtos através de tratamento com base aquosa fraca tal como solução de carbonato de hidrogênio de sódio. O ácido pode ser convertido ao isocianato (LV) através de recombinação de Curtius em temperatura elevada de uma azida intermediária preparada utilizando por exemplo, difenilfosforil azida, em seguida o isocianato hidrolizado para amina (LVI) sob condições ácidas. Conversão da amina (LVI) para a piperidinona (LVII) através de reação com sal de piperidina quaternário (XLI) seguido por aminação redutiva, por exemplo, utilizando amônia e hidrogenação catalítica, proporciona amina primária (XXVII).

Esquema 18.



O isômero *cis* (XXVII) onde Q = Me pode ser obtido como mostrado no esquema 19. A mistura de ácidos (LIII) é convertida em uma mistura de isociantos (LVIII) através de recombinação de Curtius de uma azida intermediária em temperatura elevada preparada por exemplo, utilizando difenilfosforil azida. O isômero *cis* (LIX) pode ser isolado desta mistura através de separação cromatográfica, em seguida, convertido através de amina (XXVII) utilizando um procedimento similar aquele como mostrado para o isômero *trans* no esquema 17 através dos intermediários (LX) e (LXI).



Compostos da presente invenção são agonistas de receptor M₁. Agonistas de receptor M₁ seletivos, são ditos ser úteis para melhorar os sintomas cognitivos e positivos de transtornos psicóticos tais como esquizofrenia, transtornos esquizoafetivos, doenças esquizofreniformes, depressão psicótica, mania, mania aguda, transtornos delirantes e paranóides, e prejuízo cognitivo incluindo transtornos de memória tal como a doença de Alzheimer sem efeitos colaterais colinérgicos periféricos mediados predominantemente através de receptores M₂ e M₃. Agonistas de receptor M₁ podem ser da mesma forma adequados para combinação com outros antipsicóticos típicos e atípicos e outros ativos tais como estabilizadores de humor, antidepressivos, ansiolíticos, fármacos para efeitos colaterais extrapiramidais e realçadores cognitivos, para fornecer tratamento melhorado de transtornos psicóticos.

Desse modo em um aspecto adicional, a invenção fornece um composto de fórmula (I) como aqui anteriormente descrito ou um sal ou solvato deste para uso em terapia.

Em outro aspecto, a invenção fornece um composto de fórmula (I) ou um sal ou solvato deste para uso no tratamento de uma condição que requer agonismo de um receptor muscarínico M₁.

Os termos que descrevem as indicações utilizadas aqui são classificados no Diagnostic and Statistical Manual of mental Disorders, 4^a Edição, publicado pela American Psychiatric Association (DSM-IV) e/ou a International Classification of Diseases, 10^a Edição (ICD-10). Os vários subtipos dos transtornos mencionados aqui são considerados como parte da presente invenção. Números em parênteses depois das doenças listadas abaixo referem-se ao código de classificação em DSM-IV.

Dentro do contexto da presente invenção, o termo transtorno psicótico inclui Esquizofrenia incluindo os subtipos Tipo Paranóide (295.30), Tipo Desorganizada (295.10), Tipo Catatônica (295.20), Tipo Não Diferenciada (295.90) e Tipo Residual (295.60); Transtorno Esquizofreniforme (295.40); Transtorno Esquizoafetivo (295.70) incluindo os subtipos Tipo Bipolar e Tipo Depressivo; Transtorno Delirante (297.1) incluindo os subtipos Tipo Erotomaniaco, Tipo de Grandeza, Tipo Ciumento, Tipo Persecutório, Tipo Somático, Tipo Misto e Tipo Não especificado; Transtorno Psicótico Breve (298.8); Transtorno Psicótico Compartilhado (297.3); Transtorno Psicótico devido a uma Condição Médica Geral incluindo os subtipos Com Ilusões e Com Alucinações; Transtorno psicótico Induzido por Substância incluindo os subtipos Com Ilusões (293.81) e Com Alucinações (293.82); e Transtorno Psicótico Sem Outra Especificação (298.9);

Outras condições, o tratamento das quais requer agonismo de um receptor muscarínico M₁ incluem:

Depressão e transtornos de humor incluindo Episódio Depressivo Maior, Episódio Maníaco, Episódio Misto e Episódio Hipomaniaco; Transtornos Depressivos incluindo Transtorno Depressivo Maior, Transtorno Distímico (300.4), Transtorno Depressivo Sem Outra Especificação (311); Transtornos bipolares que incluem Transtorno Bipolar I, Transtorno Bipolar II, (Episódios Depressivos Maiores Periódicos com Episódios Hipomaniacos) (296.89), Transtorno Ciclotímico (301.13) e Transtorno Bipolar Sem Outra Especificação (296.80); Outros Transtornos de Humor incluindo Transtorno de Humor Devido a uma Condição Médica Geral (293.83) que inclui os subtipos Com Características Depressivas, Com Episódio Semelhante ao Depressivo Maior, Com Características Maníacas e Com Características Mistas), Transtorno de Humor Induzido por Substância (incluindo os subtipos Com Características Depressivas, Com Características Maníacas e Com Características Mistas) e Transtorno de Humor Sem Outra Especificação (296.90);

Transtornos de ansiedade incluindo Transtorno de Ansiedade Social, Ataque de Pânico, Agorafobia, Transtorno de Pânico, Agorafobia Sem História de Transtorno de Pânico (300.22), Fobia Específica (300.29) incluindo os subtipos Tipo Animal, Tipo Ambiente Natural, Tipo de Sangue-Injeção-Ferimentos, Tipo Situacional e Outro Tipo), Fobia Social (300.23), Transtorno Obsessivo-Compulsivo (300.3), Transtorno de Estresse Agudo (309.81), Transtorno de Tensão Aguda (308.3), Transtorno de Ansiedade Generalizado (300.02), Transtorno de Ansiedade devido a uma Condição Médica Geral (293.84), Transtorno de Ansiedade Induzido por Substância e Transtorno de Ansiedade Sem Outra Especificação (300.00); Transtornos relacionados à Substância incluindo Transtornos de Uso de Substância tal como Dependência de Substância, Desejo de Substância e Abuso de Substância; Transtornos Induzidos por Substância tal como Intoxicação por Substância, Retirada de Substância, Delírio Induzido por Substância,

Demência Persistente Induzida por substância, Transtorno Amnésico Persistente Induzido por Substância, Transtorno Psicótico Induzido por Substância, Transtorno de Humor Induzido por Substância, Transtorno de Ansiedade Induzido por Substância, Disfunção Sexual Induzida por Substância, Transtorno do Sono Induzido por Substância e

5 Transtorno de Percepção Persistente por Alucinógeno (Retrospectos); Transtornos Relacionados ao Álcool tais como Dependência de Álcool (303.90), Abuso de Álcool (305.00), Intoxicação por Álcool (303.00), Retirada de Álcool (291.81), Delírio de Intoxicação por Álcool, Delírio de Retirada de Álcool, Demência Persistente Induzida por Álcool, Transtorno Amnésico Persistente Induzido por Álcool, Transtorno Psicótico Induzido por

10 Álcool, Transtorno de Humor Induzido por Álcool, Transtorno de Ansiedade Induzido por Álcool, Disfunção Sexual Induzida por Álcool, Distúrbio do sono Induzido por Álcool e Transtorno Relacionado ao Álcool Sem Outra Especificação (291.9); Transtornos Relacionados à Anfetamina (ou semelhante à Anfetamina) tais como Dependência de Anfetamina (304.40), Abuso de Anfetamina (305.70), Intoxicação por Anfetamina (292.89),

15 Retirada de Anfetamina (292.0), Delírio de Intoxicação por Anfetamina, Transtorno Psicótico Induzido por Anfetamina, Transtorno de Humor Induzido por Anfetamina, Transtorno de Ansiedade Induzido por Anfetamina, Disfunção Sexual Induzida por Anfetamina, Distúrbio do sono Induzido por Anfetamina e Transtorno Relacionado à Anfetamina Sem Outra Especificação (292.9); Transtornos Relacionados à Cafeína tais como Intoxicação por

20 Cafeína (305.90), Transtorno de Ansiedade Induzido por Cafeína, Distúrbio do sono Induzido por Cafeína e Transtorno Relacionado à Cafeína Sem Outra Especificação (292.9); Transtornos Relacionados à Maconha tais como Dependência de Maconha (304.30), Abuso de Maconha (305.20), Intoxicação por Maconha (292.89), Delírio de Intoxicação por Maconha, Transtorno Psicótico Induzido por Maconha, Transtorno de Ansiedade Induzido

25 por Maconha e Transtorno Relacionado à Maconha Sem Outra Especificação (292.9); Transtornos Relacionados à Cocaína tais como Dependência de Cocaína (304.20), Abuso de Cocaína (305.60), Intoxicação por Cocaína (292.89), Retirada de Cocaína (292.0), Delírio de Intoxicação por Cocaína, Transtorno Psicótico Induzido por Cocaína, Transtorno de Humor Induzido por Cocaína, Transtorno de Ansiedade Induzido por Cocaína, Disfunção

30 Sexual Induzida por Cocaína, Distúrbio do sono Induzido por Cocaína e Transtorno Relacionado à Cocaína Sem Outra Especificação (292.9); Transtornos Relacionados a Alucinógeno tais como Dependência de Alucinógeno (304.50), Abuso de Alucinógeno (305.30), Intoxicação por Alucinógeno (292.89), Transtorno de Percepção Persistente por Alucinógeno (Retrospectos) (292.89), Delírio de Intoxicação por Alucinógeno, Transtorno

35 Psicótico Induzido por Alucinógeno, Transtorno de Humor Induzido por Alucinógeno, Transtorno de Ansiedade Induzido por Alucinógeno e Transtorno Relacionado ao Alucinógeno Sem Outra Especificação (292.9); Transtornos Relacionados a Inalante tais

como Dependência de Inalante (304.60), Abuso de Inalante (305.90), Intoxicação por Inalante (292.89), Delírio de Intoxicação por Inalante, Demência Persistente Induzida por Inalante, Transtorno Psicótico Induzido por Inalante, Transtorno de Humor Induzido por Inalante, Transtorno de Ansiedade Induzido por Inalante e Transtorno Relacionado a Inalante Sem Outra Especificação (292.9); Transtornos Relacionados à Nicotina tais como Dependência de Nicotina (305.1), Retirada de Nicotina (292.0) e Transtorno Relacionado à Nicotina Sem Outra Especificação (292.9); Transtornos Relacionados a Opióides tais como Dependência de Opióide (304.00), Abuso de Opióide (305.50), Intoxicação por Opióide (292.89), Retirada de Opióide (292.0), Delírio de Intoxicação por Opióide, Transtorno Psicótico Induzido por Opióide, Transtorno de Humor Induzido por Opióide, Disfunção Sexual Induzida por Opióide, Distúrbio do sono Induzido por Opióide e Transtorno Relacionado a Opióide Sem Outra Especificação (292.9); Transtornos Relacionados a Fenciclidina (ou Semelhante à Fenciclidina) tais como Dependência de Fenciclidina (304.60), Abuso de Fenciclidina (305.90), Intoxicação por Fenciclidina (292.89), Delírio de Intoxicação por Fenciclidina, Distúrbio Psicótico Induzido por Fenciclidina, Transtorno de Humor Induzido por Fenciclidina, Transtorno de Ansiedade Induzido por Fenciclidina e Transtorno Relacionado à Fenciclidina Sem Outra Especificação (292.9); Transtornos Relacionados a Sedativo, Hipnótico, ou Ansiolítico tais como Dependência de Sedativo, Hipnótico, ou Ansiolítico (304.10), Abuso de Sedativo, Hipnótico ou Ansiolítico (305.40), Intoxicação por Sedativo, Hipnótico ou Ansiolítico (292.89), Retirada de Sedativo, Hipnótico, ou Ansiolítico (292.0), Delírio de Intoxicação por Sedativo, Hipnótico, ou Ansiolítico, Delírio de Retirada de Sedativo, Hipnótico ou Ansiolítico, Demência Persistente por Sedativo, Hipnótico ou Ansiolítico, Transtorno Amnésico Persistente por Sedativo, Hipnótico ou Ansiolítico, Transtorno Psicótico Induzido por Sedativo, Hipnótico ou Ansiolítico, Transtorno de Humor Induzido por Sedativo, Hipnótico ou Ansiolítico, Transtorno de Ansiedade Induzido por Sedativo, Hipnótico ou Ansiolítico, Disfunção Sexual Induzida por Sedativo, Hipnótico ou Ansiolítico, Distúrbio do sono Induzido por Sedativo, Hipnótico ou Ansiolítico, Transtorno Relacionado a Sedativo, Hipnótico ou Ansiolítico Sem Outra Especificação (292.9); Transtorno Relacionado à Polissubstância tais como Dependência de Polissubstância (304.80); e Outros (ou Desconhecido)

Transtornos Relacionados à Substância tais como Esteróides Anabólicos, Inalantes de Nitrato e Óxido Nitroso;

Distúrbios do sono incluindo distúrbios do sono primários tais como Dissonias tais como Insônia Primária (307.42), Hipersonia Primária (307.44), Narcolepsia (347), Distúrbios do Sono Relacionados à Respiração (780.59), Distúrbio do sono do Ritmo Circadiano (307.45) e Dissonia Sem Outra Especificação (307.47); Distúrbios do Sono Primários tais como Parassonias tais como Distúrbio de Pesadelo (307.47), Distúrbio do Terror do Sono

(307.46), Distúrbio de Sonambulismo (307.46) e Parasonia Sem Outra Especificação (307.47); Distúrbios do Sono Relacionados a Outro Transtorno Mental tais como Insônia Relacionada a Outro Transtorno Mental (307.42) e Hipersonia Relacionada a Outro Transtorno Mental (307.44); Distúrbio do Sono Devido a uma Condição Médica Geral; e

5 Distúrbio do Sono Induzido por Substância incluindo os subtipos Tipo de Insônia, Tipo Hipersonia, Tipo Parasonia e Tipo Misto;

Transtornos alimentares tal como Anorexia Nervosa (307.1) incluindo os subtipos Tipo Restrigente

e Tipo Bebedeira-Alimentação/Purgativo; Bulimia Nervosa (307.51) incluindo os

10 subtipos Tipo Purgativo e Tipo Não Purgativo; Obesidade; Transtorno Alimentar Compulsivo; e Transtorno Alimentar Sem Outra Especificação (307.50);

Transtorno Autista (299.00); Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade incluindo os subtipos

Tipo Combinado de Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (314.01), Tipo

15 Predominantemente Desatento Transtorno de Déficit de Atenção/ Hiperatividade (314.00), Tipo Impulso Hiperativo de Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (314.01) e Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade Sem Outra Especificação (314.9); Transtorno Hipercinético; Transtorno do Comportamento Disruptivo tal como Transtorno de Conduta incluindo os subtipos Tipo Início na Infância (321.81), Tipo Início na Adolescência

20 (312.82) e Transtorno Desafiador Oposicional de Início Não especificado (312.89), Transtorno Desafiador Oposicional (313.81) e Transtorno do Comportamento Disruptivo Sem Outra Especificação; e Transtorno de Tic tal como Transtorno de Tourette (307.23);

Transtornos da Personalidade incluindo os subtipos Transtorno da Personalidade Paranóide (301.0), Transtorno da Personalidade esquizóide (301.20), Transtorno da

25 Personalidade esquizotípica (301.22), Transtorno da Personalidade Anti-social (301.7), Transtorno da Personalidade Limítrofe (301.83),

Transtorno da Personalidade Histriônica (301.50), Transtorno da Personalidade Narcisística (301.81), Transtorno da Personalidade Esquiva (301.82), Transtorno da Personalidade Dependente (301.6), Transtorno da Personalidade Obsessivo-Compulsiva

30 (301.4) e Transtorno da Personalidade Sem Outra Especificação (301.9); e

Disfunções sexuais incluindo Transtornos de Desejo Sexual tais como Transtorno de Desejo Sexual Hipoativo (302.71), e Transtorno de Aversão Sexual (302.79); Transtorno de Excitação Sexual tais como Transtorno de Excitação Sexual Feminina (302.72) e Transtorno Erétil Masculino (302.72); transtornos orgásmicos tais como Transtorno

35 Orgásmico Feminino (302.73), Transtorno Orgásmico Masculino (302.74) e Ejaculação Precoce (302.75); transtorno de dor sexual tais como Dispareunia (302.76) e Vaginismo (306.51); Disfunção Sexual Sem Outra Especificação (302.70); parafilias tal como

Exibicionismo (302.4), Fetichismo (302.81), Froteurismo (302.89), Pedofilia (302.2), Masoquismo Sexual (302.83), Sadismo Sexual (302.84), Fetichismo Transvéstico (302.3), Voyeurismo (302.82) e Parafilia Sem Outra Especificação (302.9); transtornos de identidade sexual tais como Transtorno de Identidade Sexual em Crianças (302.6) e Transtorno de
 5 Identidade Sexual em Adolescentes ou Adultos (302.85); e Transtorno Sexual Sem Outra Especificação (302.9).

Os compostos de fórmula (I) podem da mesma forma ser úteis para o realce da cognição, incluindo igualmente o tratamento de prejuízo cognitivo isoladamente e o tratamento de prejuízo de cognição em outras doenças tais como esquizofrenia, transtorno
 10 bipolar, depressão, outros transtornos psiquiátricos e condições psicóticas associadas com prejuízo cognitivo.

Dentro do contexto da presente invenção, o termo prejuízo cognitivo inclui, por exemplo, prejuízo das funções cognitivas incluindo atenção, orientação, transtornos de aprendizagem, memória (isto é, transtornos de memória, amnésia, transtorno amnésico,
 15 síndrome de amnésia global passageira e prejuízo de memória associado à idade) e função de linguagem; prejuízo cognitivo como um resultado de acidente vascular cerebral, doença de Alzheimer, doença de Huntington, doença de Pick, demência relacionada à Aids ou outros estados de demência declara tal como demência por Múltiplos infartos, demência alcoólica, demência relacionada ao hipotireoidismo e demência associada a outros
 20 transtornos degenerativos tais como atrofia cerebelar e esclerose lateral amiotrófica; outras condições agudas ou sub-agudas que podem causar declínio cognitivo tal como delírio ou depressão (estados de pseudodemência) trauma, trauma de cabeça, declínio cognitivo relacionado à idade, acidente vascular cerebral, neurodegeneração, estados induzidos por fármaco, agentes neurotóxicos, prejuízo cognitivo moderado, prejuízo cognitivo relacionado
 25 à idade, prejuízo cognitivo relacionado à autismo, síndrome de Dow, déficit cognitivo relacionado à psicose, e transtornos cognitivos relacionados ao tratamento pós-eletroconvulsivo; e transtornos discinéticos tal como doença de Parkinson, parkinsonismo induzido por neuroléptico, e discinesias tardias.

A terapia da presente invenção pode da mesma forma ser utilizada como um
 30 realçador da cognição e/ou memória em humanos saudáveis sem déficit de memória e/ou cognitivo.

Em outro aspecto, a invenção fornece um composto de fórmula (I) como aqui anteriormente descrito ou um sal ou solvato deste para uso no tratamento de um transtorno psicótico. Em uma modalidade, a invenção fornece um composto de fórmula (I) como aqui
 35 anteriormente descrito ou um sal ou solvato deste para uso no tratamento de esquizofrenia.

A invenção da mesma forma fornece um composto de fórmula (I) como aqui anteriormente descrito ou um sal ou solvato deste para uso no tratamento de prejuízo

cognitivo.

Em outro aspecto, a invenção fornece o uso de um composto de fórmula (I) como aqui anteriormente descrito ou um sal ou solvato deste na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição que requer agonismo de um receptor muscarínico M_1 .

5 Em outro aspecto, a invenção fornece o uso de um composto de fórmula (I) como aqui anteriormente descrito ou um sal ou solvato deste na fabricação de um medicamento para o tratamento de um transtorno psicótico. Em uma modalidade, a invenção fornece o uso de um composto de fórmula (I) como aqui anteriormente descrito ou um sal ou solvato deste na fabricação de um medicamento para o tratamento de esquizofrenia.

10 A invenção da mesma forma fornece o uso de um composto de fórmula (I) como aqui anteriormente descrito ou um sal ou solvato deste na fabricação de um medicamento para o tratamento de prejuízo cognitivo.

Em outro aspecto, a invenção fornece um método de tratar uma condição que requer agonismo de um receptor muscarínico M_1 que compreende administrar a um
15 mamífero em necessidade deste uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) como aqui anteriormente descrito ou um sal ou solvato deste. Em uma modalidade, o mamífero é um humano.

Em outro aspecto, a invenção fornece um método de tratar um transtorno psicótico que
20 compreende administrar a um mamífero em necessidade deste uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) como aqui anteriormente descrito ou um sal ou solvato deste. Em uma modalidade, a invenção fornece um método de tratar esquizofrenia que compreende administrar a um mamífero em necessidade deste uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) como aqui anteriormente descrito ou um sal ou solvato deste.
25 Em uma modalidade, o mamífero é um humano.

A invenção da mesma forma fornece um método de tratar prejuízo cognitivo, que compreende administrar a um mamífero em necessidade deste uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) como aqui anteriormente descrito ou um sal ou solvato deste. Em uma modalidade, o mamífero é um humano.

30 Os compostos de fórmula (I) e seus sais e solvatos destes podem da mesma forma ser adequados para combinação com outros ativos, tais como antipsicóticos típicos e atípicos, estabilizadores de humor, antidepressivos, ansiolíticos, fármacos para efeitos colaterais extrapiramidais e realçadores cognitivos para fornecer tratamento melhorado de transtornos psicóticos.

35 As terapias de combinação da invenção são, por exemplo, administradas de forma adjuvante. Por administração adjuvante é significado a administração coextensiva ou sobreposta de cada dos componentes na forma de dispositivos ou composições

farmacêuticas separadas. Este regime de administração terapêutica de dois ou mais agentes terapêuticos é referido geralmente por aqueles versados na arte e aqui como administração terapêutica adjuvante; é da mesma forma conhecido como administração terapêutica complementar. Qualquer e todos os regimes de tratamento nos quais um

5 paciente recebe administração separada, porém, coextensiva ou sobreposta dos compostos de fórmula (I) ou um sal ou solvato deste e pelo menos um agente antipsicótico, um estabilizador de humor, um antidepressivo, um ansiolítico, um fármaco para efeitos colaterais extrapiramidais ou um realçador cognitivo estão dentro do escopo da invenção atual. Em uma modalidade da administração terapêutica adjuvante como descrito aqui, um

10 paciente é estabilizado tipicamente em uma administração terapêutica de um ou mais dos componentes durante um período de tempo e em seguida recebe administração de outro componente. Os compostos de fórmula (I) ou um sal ou solvato destes podem ser administrados como tratamento terapêutico adjuvante em pacientes que estão recebendo administração de pelo menos um agente antipsicótico, um estabilizador de humor, um

15 antidepressivo, um ansiolítico, um fármaco para efeitos colaterais extrapiramidais ou um realçador cognitivo, porém o escopo da invenção da mesma forma inclui a administração terapêutica adjuvante de pelo menos um agente antipsicótico, um estabilizador de humor, um antidepressivo, um ansiolítico, um fármaco para efeitos colaterais extrapiramidais ou um realçador cognitivo para pacientes que estão recebendo administração de compostos de

20 fórmula (I) ou um sal ou solvato deste.

As terapias de combinação da invenção podem da mesma forma ser administradas simultaneamente. Por administração simultânea é significado um regime de tratamento em que os componentes individuais são administrados juntos, ou na forma de uma única composição farmacêutica ou dispositivo que compreende ou contém ambos os

25 componentes, ou como composições separadas ou dispositivos, cada qual compreendendo um dos componentes, administrados simultaneamente. Tais combinações dos componentes individuais separados para combinação simultânea podem ser fornecidas na forma de um *kit-de-partes*.

Em um outro aspecto portanto, a invenção fornece um método de tratamento de um

30 transtorno psicótico através da administração terapêutica adjuvante de compostos de fórmula (I) ou um sal ou solvato deste em um paciente recebendo administração terapêutica de pelo menos um agente antipsicótico. Em um outro aspecto, a invenção fornece o uso de compostos da fórmula (I) ou um sal ou solvato deste na fabricação de um medicamento para administração terapêutica adjuvante para o tratamento de um transtorno psicótico em um

35 paciente recebendo administração terapêutica de pelo menos um agente antipsicótico. A invenção também fornece compostos da fórmula (I) ou um sal ou solvato deste para uso para administração terapêutica adjuvante para o tratamento de um transtorno psicótico em

um paciente recebendo administração terapêutica de pelo menos um agente antipsicótico.

Em um outro aspecto, a invenção fornece um método de tratamento de um transtorno psicótico através de administração terapêutica adjuvante de pelo menos um agente antipsicótico em um paciente que recebe administração terapêutica de compostos da fórmula (I) ou um sal ou solvato deste. Em um outro aspecto, a invenção fornece o uso de pelo menos um agente antipsicótico na fabricação de um medicamento para administração terapêutica adjuvante para o tratamento de um transtorno psicótico em um paciente que recebe administração terapêutica de compostos da fórmula (I) ou um sal ou solvato deste. A invenção também fornece pelo menos um agente antipsicótico para administração terapêutica adjuvante para o tratamento de um transtorno psicótico em um paciente recebendo administração terapêutica de compostos da fórmula (I) ou um sal ou solvato deste.

Em um outro aspecto, a invenção fornece um método de tratamento de um transtorno psicótico através da administração terapêutica simultânea de compostos da fórmula (I) ou um sal ou solvato deste em combinação com pelo menos um agente antipsicótico. A invenção também fornece o uso de uma combinação de compostos da fórmula (I) ou um sal ou solvato deste e pelo menos um agente antipsicótico na fabricação de um medicamento para administração terapêutica simultânea no tratamento de um transtorno psicótico. A invenção também fornece o uso de compostos da fórmula (I) ou um sal destes na fabricação de um medicamento para administração terapêutica simultânea com pelo menos um agente antipsicótico no tratamento de um transtorno psicótico. A invenção também fornece compostos da fórmula (I) ou um sal destes para uso para administração terapêutica simultânea com pelo menos um agente antipsicótico no tratamento de um transtorno psicótico. A invenção também fornece o uso de pelo menos um agente antipsicótico na fabricação de um medicamento para administração terapêutica simultânea com compostos da fórmula (I) ou um sal destes no tratamento de um transtorno psicótico.

Em um outro aspecto, a invenção fornece *kit*-de-partes para uso no tratamento de um transtorno psicótico compreendendo uma primeira forma de dosagem compreendendo compostos da fórmula (I) ou um sal ou solvato destes e uma ou mais outras formas de dosagem cada qual compreendendo um agente antipsicótico para administração terapêutica simultânea.

Em outro aspecto, a invenção fornece um método de tratamento de um transtorno psicótico através de administração terapêutica adjuvante de um composto da presente invenção a um paciente, recebendo administração terapêutica de um ingrediente ativo selecionado a partir do grupo consistindo em: um estabilizador do humor, um anti-depressivo, um ansiolítico, um fármaco para efeitos colaterais extrapiramidais e um realçador

cognitivo.

Em um outro aspecto, a invenção fornece o uso de um composto da presente invenção na fabricação de um medicamento para administração terapêutica adjuvante para o tratamento de um transtorno psicótico em um paciente recebendo administração terapêutica de um ingrediente ativo selecionado a partir do grupo consistindo em: um estabilizador do humor, um antidepressivo, um ansiolítico, um fármaco para efeitos colaterais extrapiramidais e um realçador cognitivo.

A invenção da mesma forma fornece o uso de um composto da presente invenção em administração terapêutica adjuvante para o tratamento de um transtorno psicótico em um paciente recebendo administração terapêutica de um ingrediente ativo selecionado a partir do grupo consistindo em: um estabilizador do humor, um antidepressivo, um ansiolítico, um fármaco para efeitos colaterais extrapiramidais e um realçador cognitivo.

A invenção também fornece o uso de um composto da presente invenção também para uso para administração terapêutica adjuvante para o tratamento de um transtorno psicótico em um paciente recebendo administração terapêutica de um ingrediente ativo selecionado a partir do grupo consistindo em: um estabilizador do humor, um antidepressivo, um ansiolítico, um fármaco para efeitos colaterais extrapiramidais e um realçador cognitivo.

Em um outro aspecto, a invenção fornece um método de tratamento de um transtorno psicótico através de administração terapêutica adjuvante de um ingrediente ativo selecionado a partir do grupo consistindo em: um estabilizador do humor, um antidepressivo, um ansiolítico, um fármaco para efeitos colaterais extrapiramidais e um realçador cognitivo para um paciente recebendo administração terapêutica de um composto da presente invenção.

Em um outro aspecto, a invenção fornece o uso de um ingrediente ativo selecionado a partir do grupo consistindo em: um estabilizador do humor, um antidepressivo, um ansiolítico, um fármaco para efeitos colaterais extrapiramidais e um realçador cognitivo na fabricação de um medicamento para administração terapêutica adjuvante para o tratamento de um transtorno psicótico em um paciente recebendo administração terapêutica de um composto da presente invenção.

A invenção da mesma forma fornece o uso de um ingrediente ativo selecionado a partir do grupo consistindo em: um estabilizador do humor, um antidepressivo, um ansiolítico, um fármaco para efeitos colaterais extrapiramidais e um realçador cognitivo para administração terapêutica adjuvante para o tratamento de um transtorno psicótico em um paciente recebendo administração terapêutica de um composto da presente invenção.

Em um outro aspecto, a invenção fornece um método de tratamento de um transtorno psicótico através de administração terapêutica simultânea de um composto da presente invenção em combinação com um ingrediente ativo selecionado a partir do grupo

consistindo em: um estabilizador do humor, um antidepressivo, um ansiolítico, um fármaco para efeitos colaterais extrapiramidais e um realçador cognitivo.

5 A invenção também fornece o uso de uma combinação de um composto da presente invenção e um ingrediente ativo selecionado a partir do grupo consistindo em: um estabilizador do humor, um antidepressivo, um ansiolítico, um fármaco para efeitos colaterais extrapirimidais e um realçador cognitivo na fabricação de um medicamento para administração terapêutica simultânea no tratamento de um transtorno psicótico.

10 A invenção também fornece o uso de uma combinação de um composto da presente invenção e um ingrediente ativo selecionado a partir do grupo consistindo em: um estabilizador do humor, um antidepressivo, um ansiolítico, um fármaco para efeitos colaterais extrapirimidais e um realçador cognitivo para administração terapêutica simultânea no tratamento de um transtorno psicótico.

15 A invenção também fornece o uso de um composto da presente invenção na fabricação de um medicamento para administração terapêutica simultânea com um ingrediente ativo selecionado a partir do grupo consistindo em: um estabilizador do humor, um antidepressivo, um ansiolítico, um fármaco para efeitos colaterais extrapirimidais e um realçador cognitivo no tratamento de um transtorno psicótico.

20 A invenção também fornece o uso de um composto da presente invenção para administração terapêutica simultânea com um ingrediente ativo selecionado a partir do grupo consistindo em: um estabilizador do humor, um antidepressivo, um ansiolítico, um fármaco para efeitos colaterais extrapirimidais e um realçador cognitivo no tratamento de um transtorno psicótico.

25 A invenção também fornece um composto da presente invenção para uso para administração terapêutica simultânea com um ingrediente ativo selecionado a partir do grupo consistindo em: um estabilizador do humor, um antidepressivo, um ansiolítico, um fármaco para efeitos colaterais extrapirimidais e um realçador cognitivo no tratamento de um transtorno psicótico.

30 A invenção também fornece o uso de um ingrediente ativo selecionado a partir do grupo consistindo em: um estabilizador do humor, um antidepressivo, um ansiolítico, um fármaco para efeitos colaterais extrapirimidais e um realçador cognitivo na fabricação de um medicamento para administração terapêutica simultânea com um composto da presente invenção no tratamento de um transtorno psicótico.

35 A invenção também fornece o uso de um ingrediente ativo selecionado a partir do grupo consistindo em: um estabilizador do humor, um antidepressivo, um ansiolítico, um fármaco para efeitos colaterais estrapiramidais e um ralçador cognitivo para administração terapêutica simultânea com um composto da presente invenção no tratamento de um transtorno psicótico.

Em um outro aspecto, a invenção fornece *kit-de-partes* para uso no tratamento de um transtorno psicótico compreendendo uma primeira forma de dosagem compreendendo um composto da presente invenção e uma ou mais outras formas de dosagem cada qual compreendendo um ingrediente ativo selecionado a partir do grupo consistindo em: um estabilizador do humor, um antidepressivo, um ansiolítico, um fármaco para efeitos colaterais extrapiramidais e um realçador cognitivo para administração terapêutica simultânea.

Em uma modalidade, o paciente é um humano.

Exemplos de fármacos antipsicóticos que podem ser úteis na presente invenção incluem, porém não são limitados a: bloqueadores de canal de sódio; antagonistas de receptor de 5HT/dopamina misturados; moduladores positivos de mGluR5; os antagonistas de D3; antagonistas de 5HT6; moduladores alfa-7 nicotínicos; inibidores de GlyT1 transportadores de glicina; agonista parcial de D2 / antagonista de D3 / antagonistas de H3; moduladores de AMPA; antagonistas de NK3 tal como osanetante e talnetante; um antipsicótico atípico, por exemplo clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripirazol, ziprasidona e amisulprida; butirofenonas, tal como haloperidol, pimozida, e droperidol; fenotiazinas, tais como clorpromazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, perfenazina, flufenazina, tifulpromazina, proclorperazina, e acetofenazina; tioxantenos, tais como tiotixeno e clorprotixeno; tienobenzodiazepinas; dibenzodiazepinas; benzisoxazóis; dibenzotiazepinas; imidazolidinonas; benzisotiazolil-piperazinas; triazina tal como lamotrigina; dibenzoxazepinas, tal como loxapina; diidroindolonas, tal como molindona; aripirazol; e derivados destes que tem atividade antipsicótica.

Exemplos de nomes comerciais e fornecedores de fármacos antipsicóticos selecionados que podem ser adequados para uso na presente invenção são como segue: clozapina (disponível sob o nome comercial CLOZARIL®, de Mylan, Zenith Goldline, UDL, Novartis); olanzapina (disponível sob o nome comercial ZYPREXA®, de Lilly; ziprasidona (disponível sob o nome comercial GEODON®, de Pfizer); risperidona (disponível sob o nome comercial RISPERDAL®, de Janssen); fumarate de quetiapina (disponível sob o nome comercial SEROQUEL®, de AstraZeneca); sertindol (disponível sob o nome comercial SERLECT®); amisulprida (disponível sob o nome comercial SOLION®, de Sanofi-Synthelabo); haloperidol (disponível sob o nome comercial HALDOL®, de Ortho-McNeil); decanoato de haloperidol (disponível sob o nome comercial HALDOL decanoate®); lactato de haloperidol (disponível sob o nome comerciais HALDOL® e INTENSOL®); clorpromazina (disponível sob o nome comercial THORAZINE®, de SmithKline Beecham (GSK); flufenazina (disponível sob o nome comercial PROLIXIN®, de Apoticon, Copley, Schering, Teva, e American pharmaceutical Partners, Pasadena); decanoate de flufenazina (disponível

sob o nome comercial PROLIXIN decanoate®); enantato de flufenazina (disponível sob o nome comercial PROLIXIN®); cloridrato de flufenazina (disponível sob o nome comercial PROLIXIN®); tiotixeno disponível sob o nome comercial NAVANE®, from Pfizer); cloridrato de tiotixeno (disponível sob o nome comercial NAVANE®); trifluoperazina dicloridrato de (10-
 5 [3-(4-metil-1-piperazinil)propil]-2-(trifluorometil)fenotiazina, disponível sob o nome comercial STELAZINE®, de SmithKline Beckman; perfenazina (disponível sob o nome comercial TRILAFON®; de Schering); perfenazina e cloridrato de amitriptilina (disponível sob o nome comercial ETRAFON TRILAFON®); tioridazina (disponível sob o nome comercial MELLARIL®; de Novartis, Roxane, HiTech, Teva, e Alpharma); molindona (disponível sob o
 10 nome comercial MOBAN®, de Endo); cloridrato de molindona (disponível sob o nome comercial MOBAN®); loxapina (disponível sob o nome comercial LOXITANE®; de Watson); cloridrato de loxapina (disponível sob o nome comercial LOXITANE®); e succinato de loxapina (disponível sob o nome comercial LOXITANE®). Além disso, benperidol (Glianimon®), perazina (Taxilan®) ou melperona (Eunerpan®)) pode ser utilizado.

15 Outros fármacos antipsicóticos adequados incluem promazina (disponível sob o nome comercial SPARINE®), triflurpromazina (disponível sob o nome comercial VESPRIN®), clorprotixena (disponível sob o nome comercial TARACTAN®), droperidol (disponível sob o nome comercial INAPSINE®), acetofenazina (disponível sob o nome comercial TINDAL®;), proclorperazina (disponível sob o nome comercial COMPAZINE®),
 20 metotrimeprazina (disponível sob o nome comercial NOZINAN®), pipotiazina (disponível sob o nome comercial PIPOTRIL®), iloperidona, pimozida e flupentixol.

Os fármacos antipsicóticos listados acima através do Nome comercial podem da mesma forma estar disponíveis a partir de outros fornecedores sob um Nome comercial diferente.

25 Em um outro aspecto da invenção, agentes antipsicóticos adequados incluem olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, haloperidol, clozapina, ziprasidona, talnetante e osanetante.

Estabilizadores de humor que podem ser utilizados na terapia da presente invenção incluem lítio, valproato de sódio/ácido valpróico/divalproex, carbamazepina, lamotrigina,
 30 gabapentina, topiramato, oxcarbazepina e tiagabina.

Fármacos antidepressivos que podem ser utilizados na terapia da presente invenção incluem antagonistas de serotonina, antagonistas de CRF-1, inibidor de Cox-2 / antagonistas duais de SSRI; inibidores de recaptção tripla de
 dopamina/noradrenalina/serotonina; antagonistas de NK1; antagonistas duais de NK1 e
 35 NK2; antagonistas duais de NK1/SSRI; antagonistas de NK2; agonistas de serotonina (tal como rauwolscina, ioimbina e metoclopramida); inibidores de recaptção de serotonina

(tais como citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, femoxetina, indalpina,

zimeldina, paroxetina e sertralina); inibidores de recaptação de serotonina/noradrenalina
 duais (tais como venlafaxina, reboxetina, duloxetina e milnaciprana); Inibidores de
 recaptação de noradrenalina (tal como reboxetina); antidepressivos tricíclicos (tais como
 amitriptilina, clomipramina, imipramina, maprotilina, nortriptilina e trimipramina); inibidores de
 5 monoamina oxidase (tais como isocarboxazida, moclobemida, fenelzina e tranilcipromina);
 antagonistas de 5HT3 (tal como exemplo ondansetrona e granisetrona); e outros (tais como
 bupropiona, aminaptina, radafaxina, mianserina, mirtazapina, nefazodona e trazodona).

Ansiolíticos que podem ser utilizados na terapia da presente invenção incluem
 antagonistas de V1 b, antagonistas de 5HT7 e benzodiazepinas tais como alprazolam e
 10 lorazepam.

Fármacos para efeitos colaterais extrapiramidais que podem ser utilizados na
 terapia da presente invenção incluem anticolinérgicos (tais como benztropina, biperideno,
 prociclidina e triexifenidila), anti-histamínicos (tal como difenidramina) e dopaminérgicos (tal
 como amantadina).

15 Realçadores cognitivos que podem ser utilizados na terapia da presente invenção
 incluem inibidores de colinesterase de exemplo (tal como tacrina, donepezila, rivastigmina e
 galantamina), antagonistas de H3 e agonistas muscarínicos M1 (tal como cevimelina).

Em uma modalidade, o ingrediente ativo para uso em combinação com um
 composto da presente invenção, é um antipsicótico atípico, por exemplo clozapina,
 20 olanzapina, risperidona, quetiapina, aripirazol, ziprasidona ou amisulprida.

Em uma modalidade, o ingrediente ativo para uso em combinação com um
 composto da presente invenção é um antipsicótico típico, por exemplo clorpromazina,
 tioridazina, mesoridazina, flufenazina, perfenazina, proclorperazina, trifluoperazina, tiotixina,
 haloperidol, tifulpromazina, pimozida, droperidol, clorprotixena, molindona ou loxapina.

25 Em outra modalidade, o ingrediente ativo para uso em combinação com um
 composto da presente invenção é um estabilizador do humor, por exemplo lítio, valproato de
 sódio/ácido valpróico/divalproex, carbamazepina, lamotrigina, gabapentina, topiramato,
 oxcarbazepina ou tiagabina.

Em outra modalidade, o ingrediente ativo para uso em combinação com um
 30 composto da presente invenção é um antidepressivo, por exemplo um agonista de
 serotonina (tal como rauwolscina, ioimbina ou metoclopramida); um inibidor de recaptação
 de serotonina (tal como citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, femoxetina,
 indalpine, zimeldina, paroxetina ou sertralina); um inibidor de recaptação de
 serotonina/noradrenalina dual (tal como venlafaxina, reboxetina, duloxetina ou
 35 milnaciprana); um inibidor de recaptação de noradrenalina (tal como reboxetina);
 antidepressivos tricíclicos (tais como amitriptilina, clomipramina, imipramina, maprotilina,
 nortriptilina ou trimipramina); um inibidor de monoamina oxidase (tais como isocarboxazida,

moclobemida, fenelzina ou tranilcipromina); ou outros (tais como bupropiona, amineptina, radafaxina, mianserina, mirtazapina, nefazodona ou trazodona).

Em outra modalidade, o ingrediente ativo para uso em combinação com um composto da presente invenção é um ansiolítico, por exemplo uma benzodiazepina tal como alprazolam ou lorazepam.

Para uso em medicina, os compostos da presente invenção são normalmente administrados como uma composição farmacêutica padrão. A presente invenção portanto fornece em um outro aspecto uma composição farmacêutica compreendendo um composto da fórmula (I) como aqui acima descrito ou um sal ou solvato deste e um veículo farmaceuticamente aceitável. A composição farmacêutica pode ser para uso no tratamento de quaisquer das condições descritas aqui.

Os compostos da fórmula (I) podem ser administrados através de qualquer método conveniente, por exemplo através de administração oral, parenteral (por exemplo intravenosa), bucal, sublingual, nasal, retal ou transdérmica e as composições farmacêuticas adaptadas desta maneira.

Os compostos da fórmula (I) como aqui acima descritos e seus sais ou solvatos que são ativos quando produzidos oralmente podem ser formulados como líquidos ou sólidos, por exemplo xaropes, suspensões ou emulsões, comprimidos, cápsulas e pastilhas.

Uma formulação líquida geralmente consistirá em uma suspensão ou solução do composto ou sal ou solvato em um veículo líquido adequado por exemplo um solvente aquoso tal como água, etanol ou glicerina, ou um solvente não aquoso, tal como polietileno glicol ou um óleo. A formulação pode da mesma forma conter um agente de suspensão, preservativo, flavorizante ou agente colorante.

Uma composição na forma de um comprimido pode ser preparada utilizando quaisquer veículos farmacêuticos adequados normalmente utilizados para preparar formulações sólidas. Exemplos de tais veículos incluem estearato de magnésio, amido, lactose, sacarose e celulose.

Uma composição na forma de uma cápsula pode ser preparada utilizando-se procedimentos de encapsulação rotineiros. Por exemplo, péletes contendo o ingrediente ativo podem ser preparados utilizando-se veículos padrões e em seguida carregados em uma cápsula de gelatina dura; alternativamente, uma dispersão ou suspensão pode ser preparada utilizando-se quaisquer veículos farmacêuticos adequados, por exemplo gomas aquosas, celulosas, silicatos ou óleos e a dispersão ou suspensão em seguida carregada em uma cápsula de gelatina macia.

Composições parenterais típicas consistem em uma solução ou suspensão do composto ou sal ou solvato em um veículo aquoso estéril ou óleo parenteralmente aceitável, por exemplo, polietileno glicol, polivinil pirrolidona, lecitina, óleo de amendoim ou óleo de

gergelim. Alternativamente, a solução pode ser liofilizada e em seguida reconstituída com um solvente adequado justamente antes da administração.

Composições para administração nasal podem convenientemente ser formuladas como aerossóis, gotas, géis e pós. Formulações em aerossol tipicamente compreendem
5 uma solução ou suspensão fina da substância ativa em um solvente não aquoso ou aquoso farmaceuticamente aceitável e são normalmente apresentadas em quantidades únicas ou de múltiplas doses na forma estéril em um recipiente selado, que pode tomar a forma de um cartucho ou carga para uso com um dispositivo de atomização. Alternativamente o
10 recipiente selado pode ser um dispositivo de distribuição unitária tal como um inalador nasal de única dose ou um aplicador de aerossol ajustado com uma válvula de dosagem que é destinada para disposição uma vez que os conteúdos do recipiente foram exauridos. Onde a forma de dosagem compreende um aplicador de aerossol, conterá um propelente que pode ser um gás comprimido tal como ar comprimido ou um propelente orgânico tal como um fluorocloro-hidrocarboneto. As formas de dosagem em aerossol podem tomar a forma da
15 mesma forma de um atomizador de bomba.

Composições adequadas para administração bucal ou sublingual incluem comprimidos, trociscos e pastilhas, em que o ingrediente ativo é formulado com um veículo tal como açúcar e acácia, tragacanto, ou gelatina e glicerina.

Composições para administração retal estão convenientemente na forma de
20 supositórios contendo uma base de supositório convencional tal como manteiga de cacau.

Composições adequadas para administração transdérmica incluem ungüentos, géis e emplastros. A composição pode estar em forma de dose unitária tal como um comprimido, cápsula ou ampola.

Cada unidade de dosagem para administração oral contém, por exemplo, de 1 a
25 250 mg (e para administração parenteral contém, por exemplo, de 0,1 a 25 mg) de um composto da fórmula (I) ou um sal deste calculado como a base livre.

O componente de agente antipsicótico ou componentes utilizados na terapia adjuvante da presente invenção pode da mesma forma ser administrado em suas formas básicas ou ácidas quando apropriado ou, onde apropriado, na forma de um sal ou outro
30 derivado. Todos os solvatos e todas as formas físicas alternativas do agente antipsicótico ou agentes ou seus sais ou derivados como descrito aqui, incluindo porém não limitados às formas cristalinas alternativas, formas amorfas e polimorfas, estão da mesma forma dentro do escopo desta invenção. No caso do agente antipsicótico ou agentes, as formas e derivados são, por exemplo, aqueles que são aprovados para administração terapêutica
35 como monoterapias, incluindo aquelas mencionadas acima, porém todas as referências a agentes antipsicóticos aqui incluem todos os sais ou outros derivados destes, e todos o solvatos e formas físicas alternativas destes.

Para administração terapêutica adjuvante de acordo com a invenção, compostos da fórmula (I) ou sais ou solvatos e o agente antipsicótico ou agentes ou seus sais, derivados ou solvatos podem cada qual ser administrados na forma pura, porém cada um dos componentes, por exemplo, será formulado em qualquer composição eficaz e farmaceuticamente aceitável adequada que fornece níveis eficazes do respectivo componente no corpo. A escolha das composições farmacêuticas mais apropriadas para cada componente está dentro da experiência da técnica, e pode ser a mesma forma ou formas diferentes para cada um dos componentes. Formulações adequadas incluem, porém não são limitadas a comprimidos, cápsulas, pós, grânulos, pastilhas, supositórios, pós reconstituíveis, ou preparações líquidas tais como suspensões ou soluções parenterais estéreis ou oral.

Para administração simultânea como uma composição combinada de compostos da fórmula (I) e o agente antipsicótico ou agentes de acordo com a invenção, compostos da fórmula (I) ou seus sais ou solvatos e o agente antipsicótico ou agentes e seus sais, derivados ou solvatos podem ser administrados juntos na forma pura, porém os componentes combinados, por exemplo, serão formulados em qualquer composição eficaz e farmaceuticamente aceitável adequada que fornece níveis eficazes de cada um dos componentes no corpo. A escolha das composições farmacêuticas mais apropriadas para os componentes combinados está dentro da experiência da técnica. Formulações adequadas incluem, porém não são limitado a comprimidos, comprimidos sub-linguais, composições bucais, cápsulas, pós, grânulos, pastilhas, supositórios, pós reconstituíveis, ou preparações líquidas tais como suspensões ou soluções parenterais estéreis ou oral.

Para obter consistência de administração adjuvante, as composições de cada um dos componentes, ou da combinação dos componentes está, por exemplo, na forma de uma dose unitária.

O termo "tratamento" inclui profilaxia, onde isto é apropriado para as condições relevantes.

Métodos de Teste Biológicos

Experiências de FLIPR em receptor M_1 para determinar potência de agonista/antagonista

Ensaio A

Compostos da invenção foram caracterizados em um ensaio funcional para determinar sua capacidade de ativar a série de reação de cálcio intracelular em células de CHO com expressão estável de receptores muscarínicos humanos utilizando tecnologia de FLIPR (Leitora de Placa de Imageamento Fluorométrico). Brevemente, células de CHO- M_1 foram semeadas (20.000/cavidade) e permitidas crescer durante a noite a 37 graus. Meios foram removidos e tampão de carregamento de 30 μ L (HBSS com 20mM de HEPES, pH

7,4) contendo tintura FLIPR Calcium 3 (Molecular Devices Co, Sunnyvale, CA) foi adicionado de acordo com as instruções do fabricante. Depois da incubação a 37 graus durante 45 - 60 minutos, 10 μ L do tampão de ensaio (HBSS com 20mM de HEPES e 2,5 mM de probenecida, pH 7,4) contendo compostos teste foi adicionado a cada cavidade em instrumento de FLIPR. Resposta a cálcio foi monitorada para determinar o agonismo. As placas foram, em seguida, incubadas durante mais 30 minutos antes que 10uL de tampão de ensaio contendo acetilcolina fosse adicionado em uma EC₈₀, como o desafio de agonista. Resposta a cálcio foi, em seguida, monitorada novamente para determinar o antagonismo de composto a acetilcolina. Curvas de concentração-resposta de ambos, agonismo e antagonismo em receptores M1 foram realizadas para cada combinação. Resultados foram importados em conjunto de análise de dados ActivityBase (ID Business Solution Inc., Parsippany, NJ) onde as curvas foram analisadas por ajustamento de curva não linear e o pEC₅₀/pIC₅₀ resultante foram calculados. As atividades intrínsecas de compostos de agonista foram calculadas como porcentagem de resposta de FLIPR máxima induzida através de acetilcolina (isto é, utilizando-se acetilcolina em EC₁₀₀ como o controle).

Análise B

Compostos da invenção foram caracterizados em um ensaio funcional para determinar sua capacidade de ativar a série de reação de cálcio intracelular em células de CHO com expressão estável de receptores muscarínicos humanos utilizando tecnologia de FLIPR (Leitora de Placa de Imageamento Fluorométrico). Brevemente, células de CHO-M1 foram semeadas (15.000/cavidade) e permitidas crescer durante a noite a 37 graus. Meios foram removidos e 30uL de tampão de carregamento (HBSS com 2,5mM de probenecida, 2uM de Fluo-4, 500uM de Preto Brilhante, pH 7.4) foi adicionado. Depois da incubação a 37 graus durante 90 minutos, 10uL do tampão de ensaio (HBSS com 2,5 mM de probenecida, pH 7,4) contendo compostos teste foram adicionados a cada cavidade no instrumento de FLIPR. Resposta a cálcio foi monitorada para determinar o agonismo. As placas foram, em seguida, incubadas durante mais 30 minutos antes que 10uL de tampão de ensaio contendo acetilcolina fossem adicionados em uma EC₈₀, como o desafio de agonista. Resposta ao cálcio foi, em seguida, monitorada novamente para determinar o antagonismo de composto para acetilcolina. Curvas de resposta de concentração de ambos, agonismo e antagonismo em receptores de M1 foram realizadas para cada composto. Resultados foram importados em conjunto de análise de dados ActivityBase (ID Business Solution Inc., Parsippany, NJ) onde as curvas foram analisadas por ajustamento de curva não linear e o pEC₅₀/fpKi resultante foram calculados. As atividades intrínsecas de compostos de agonista foram calculadas como porcentagem de resposta de FLIPR máxima induzida através de acetilcolina adicionada como controle nas mesmas placas de composto, e convertidas em uma fração entre 0 e 1 (isto é, calculadas utilizando uma resposta máxima de 100% a partir

de uma curva padrão de acetilcolina ajustada, contendo concentrações múltiplas, como controle).

Os compostos de exemplo abaixo foram testados em um ou ambos os ensaios anteriores e foram constatados ter um valor de pEC₅₀ de > 6,0 no receptor muscarínico M₁, e atividade intrínseca > 50%.

Experiências de FLIPR em receptor M₁ para determinar atividade intrínseca de agonista

Ensaio A

Para determinar as atividades intrínsecas de compostos agonistas de M₁, compostos da invenção foram caracterizados em experiências de FLIPR em células de U2OS com expressão transitória de receptores muscarínicos M1 humanos. Brevemente, células de U2OS foram transduzidas com vírus M1 BacMam (Ames, R S; Fornwald, J A; Nuthulaganti, P; Trill, J J; Foley, J J; Buckley, P T; Kost, T A; Wu, Z and Romanos, M A. (2004) *Use of BacMam recombinant baculoviruses to support G protein-coupled receptor drug discovery*. Receptors and Channels 10 (3-4): 99-109) em 2x10⁵/mL de suspensão celular com 0,1% de relação vírus / célula (v/v). O vírus para relação celular foi determinado em experiências separadas através de titulação funcional para ser muito mais apropriado para medir atividades intrínsecas de agonistas parciais. Depois de misturar com vírus em suspensão, células foram, em seguida, semeadas (10.000/cavidade) e permitidas crescer durante a noite a 37 graus. Experiência de FLIPR foi em seguida realizada no dia seguinte utilizando o mesmo protocolo como descrito acima para células de CHO-M1. Resultados foram importados em conjunto de análise de dados ActivityBase onde as curvas foram analisadas por ajustamento de curva não linear e os valores de pEC₅₀ resultantes foram calculados. As atividades intrínsecas de compostos de agonista foram calculadas como porcentagem de resposta de FLIPR máxima induzida através de acetilcolina adicionada como controle nas mesmas placas de composto, e convertidas em uma fração entre 0 e 1 (isto é, calculadas utilizando uma resposta máxima de 100% de uma curva padrão de acetilcolina ajustada, contendo concentrações múltiplas, como controle).

Análise B

Para determinar as atividades intrínsecas de compostos agonistas de M₁, compostos da invenção foram caracterizados em experiências de FLIPR em células de CHO com expressão transitória de receptores muscarínicos M1 humanos. Brevemente, células de CHO foram transduzidas com vírus M1 BacMam (Ames, R S; Fornwald, J A; Nuthulaganti, P; Trill, J J; Foley, J J; Buckley, P T; Kost, T A; Wu, Z e Romanos, M A. (2004) *Use of BacMam recombinant baculoviruses to support G protein-coupled receptor drug discovery*. Receptors and Channels 10 (3-4): 99-109) em uma multiplicidade de infecção de 6. O vírus para relação celular foi determinado em experiências separadas através de titulação funcional

para ser muito mais apropriado para medir atividades intrínsecas de agonistas parciais. Depois de misturar com vírus em suspensão, células foram em seguida semeadas (15.000/cavidade) e permitidas crescer durante a noite a 37 graus. Alternativamente, células foram em seguida congeladas em frasconetes de 1 ml em uma concentração de $4,8 \times 10^7$ cels/ml em 90% de Soro Bovino Fetal dialisado, 10% de DimetilSulfóxido a -140 graus. Células poderiam em seguida ser descongeladas no dia antes do ensaio, semeadas (15.000/cavidade) e permitidas crescer durante a noite a 37 graus.

A experiência de FLIPR foi realizada no dia seguinte a semeadura utilizando o mesmo protocolo como descrito acima para células de CHO-M1. Resultados foram importados em conjunto de análise de dados ActivityBase onde as curvas foram analisadas através de ajustamento de curva não linear e os valores de pEC50 resultantes foram calculados. As atividades intrínsecas de compostos agonistas foram calculadas como porcentagem de resposta de FLIPR máxima induzida por acetilcolina adicionada como controle nas mesmas placas de composto, e convertida em uma fração entre 0 e 1 (isto é calculada utilizando uma resposta máxima de 100% de uma curva padrão de acetilcolina, contendo concentrações múltiplas, como controle).

Os compostos de exemplo abaixo foram testados em um ou ambos os ensaios acima, e foram constatados ter um valor de pEC50 de $> 6,0$ no receptor muscarínico M_1 , e atividade intrínseca maior do que ou igual a 0,3.

Experiência de FLIPR em receptor M_{2-5} para determinar seletividade de subtipo de receptor

Ensaio A

Para determinar seletividade de compostos da invenção contra outros subtipos de receptor muscarínico, compostos foram caracterizados em experiências de FLIPR em células de CHO com expressão estável de receptores muscarínicos humanos, M_2 , M_3 , M_4 ou M_5 . No caso de receptores M_2 e M_4 , proteína G quimérica Gqi5 foi co-expressada para acoplar receptores à série de reação de sinalização de cálcio. Brevemente, células foram semeadas (20.000/cavidade) e permitidas crescer durante a noite a 37 graus. Experiência de FLIPR foi em seguida realizada no dia seguinte utilizando o mesmo protocolo como descrito acima para células de CHO-M1. Resultados foram importados em conjunto de análise de dados ActivityBase onde as curvas foram analisadas através de ajustamento de curva não linear e os valores de pEC50/pIC50 resultantes foram calculados.

Análise B

Para determinar seletividade de compostos da invenção contra outros subtipos de receptor muscarínicos, compostos foram caracterizados em experiências de FLIPR em células de CHO com expressão estável de receptores muscarínicos humanos, M_2 , M_3 , M_4 ou M_5 . No caso de receptores de M_2 e M_4 , proteína G quimérica Gqi5 foi da mesma forma

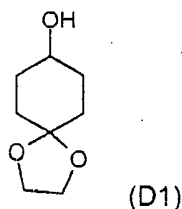
co-expressada para acoplar receptores à série de reação de sinalização de cálcio. Brevemente, células foram semeadas (15.000/cavidade) e permitidas crescer durante a noite a 37 graus. A experiência de FLIPR foi em seguida realizada no dia seguinte utilizando o mesmo protocolo como descrito acima para células de CHO-M1. Resultados foram importados em conjunto de análise de dados ActivityBase onde as curvas foram analisadas através de ajustamento de curva não linear e os valores de pEC50/fpKi resultantes foram calculados.

Os compostos de exemplo foram testados em um ou ambos os ensaios acima e foram constatados ser seletivos para o receptor M1 sobre receptores de M2, M3, M4 e M5, com seletividade típica (relação de pEC50) de ≥ 10 -vezes, e em certos casos ≥ 100 -vezes.

A invenção é também ilustrada pelos seguintes exemplos não limitantes. Nos procedimentos que seguem, depois de cada material de partida, referência a uma Descrição através de número é tipicamente fornecida. Isto é fornecido somente para ajuda ao químico versado. O material de partida pode não necessariamente sido preparado a partir da batelada referida. SCX refere-se a uma resina de troca iônica de ácido sulfônico fornecida por Varian.

Todas as reações foram feitas sob argônio ou podem ser feitas sob argônio, a menos que de outra maneira declarado (por exemplo reações de hidrogenação).

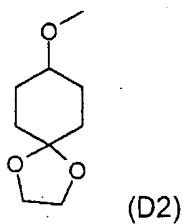
Descrição 1. 1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (D1)



1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (64 mmols, 10 g) foi dissolvido em etanol (125 ml) e tratado com NaBH₄ (1,2 eq., 76,8 mmols, 2,9 g), a 0°C porção a porção e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A reação foi extingüida com NaOH (25 ml, 2N de solução aquosa). A solução aquosa foi extraída com diclorometano (2x). Os orgânicos foram combinados, secados em Na₂SO₄, filtrados e o solvente foi evaporado para proporcionar o composto título, 8,3 g, 82%, como um óleo incolor.

¹H RMN δ (d⁶DMSO, 400 MHz) 1.44 (4H, m), 1.64 (4H, m), 3.54 (1H, d amplo), 3.82 (4H, 10m), 4.48 (1H, d)

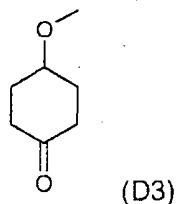
Descrição 2. 8-(Metilóxi)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (D2)



1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (D1, 52,5 mmols, 8,3 g) foi dissolvido em dimetilformamida (100 ml) e NaH (2 eq., 105 mmols, 4,2 g) foi adicionado a 0°C porção a porção. A mistura foi agitada a 0°C durante 10 minutos e iodometano (2 eq., 6,5 ml) foi adicionado em temperatura ambiente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, em seguida foi extingüida com metanol, dividida em acetato de etila e água e as duas fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2x), os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados em Na₂SO₄, filtrados e o solvente foi evaporado para proporcionar o composto cru. Cromatografia (acetato de etila / n-hexano) proporcionou composto título, 7,35 g, 80%, como um óleo incolor.

¹H RMN δ (d⁶DMSO, 400 MHz) 1.46 (2H, m), 1.56 (2H, m), 1.64 (2H, m), 1.73 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.24 (1H, m), 3.83 (4H, m)

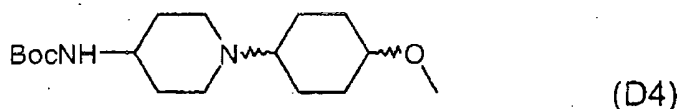
Descrição 3. 4-(Metilóxi)cicloexanona (D3)



8-(Metilóxi)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (D2, 62,2 mmols, 11,9 g) foi dissolvido em 10 ml de tetraidrofurano e HCl (50 ml of 5M de solução aquosa) foi adicionado em temperatura ambiente; a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Tetraidrofurano foi em seguida evaporado, a mistura foi basificada em pH=10 e foi extraído com acetato de etila (3x); as fases orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura, secadas em Na₂SO₄, filtradas e o solvente foi evaporado para proporcionar o composto título, 8,2 g, conversão completa.

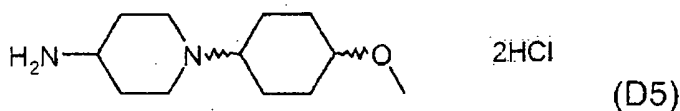
¹H RMN δ (d⁶DMSO, 400 MHz) 1.92 (4H, m), 2.20 (2H, m), 2.35 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.53 (1H, m)

Descrição 4. cis/trans-1,1-Dimetiletil [1-(4-metoxicicloexil)-4-piperidinil]carbamato (D4)



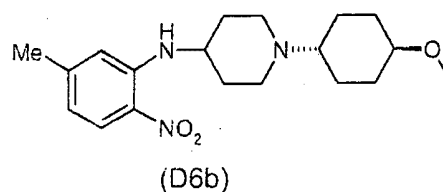
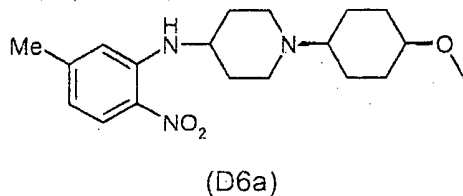
Uma mistura de 4-metoxicicloexanona (D3, 4,5g, 40 mmols), diclorometano (200 ml), 1,1-dimetiletil 4-piperidinilcarbamato (9,0 g; 45 mmols) e triacetoxiboroidreto de sódio (16,0 g, 80 mmols) foi agitado em temperatura ambiente durante 18 horas, em seguida dividido em diclorometano e água em pH9. Secagem, evaporação, e cromatografia (50 g sílica, 0-10% de metanol em diclorometano + NH₃) produziram o composto título como uma

Descrição 5. dicloridrato de *cis/trans*-1-(4-Metoxicicloexil)-4-piperidinamina (D5)



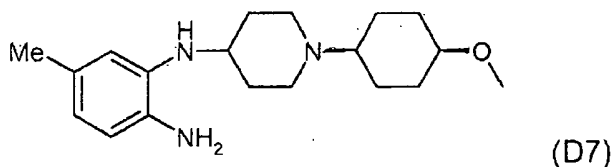
Uma mistura de *cis/trans* 1,1-dimetiletil [1-(4-metoxicicloexil)-4-piperidinil]carbamato (D4, 7,0 g; 22 mmols), diclorometano (50 ml) e 4M de HCl em dioxano (25 ml; 100 mmols) foi mantida em temperatura ambiente durante 4 horas. Evaporação produziu o composto título, 6,3 g.

Descrição 6. *cis* e *trans*-N-(5-metil-2-nitrofenil)-1-(4-metoxicicloexil)-4-piperidinamina (D6a, D6b)



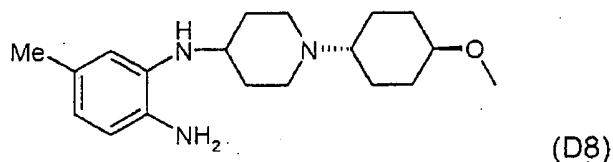
Uma solução agitada de 3-fluoro-4-nitrotolueno (0,87 g) em dimetilformamida (25 ml) em temperatura ambiente sob argônio foi tratada com diisopropiletilamina (2,9 ml) e dicloridrato de 1-[4-(metóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D5, mistura *cis:trans*, 1,2 g) e aquecida a 55°C durante um fim de semana. A reação resfriada foi diluída com acetato de etila e lavada três vezes com água e uma vez com salmoura, em seguida secada, evaporada e cromatografada (coluna de sílica Biotage KP-NH™ eluindo com 0-25% de acetato de etila / hexano) para produzir os *cis* (D6a, 300 mg) e *trans* (D6b, 100 mg) isômeros do composto título.

Descrição 7. *cis*-5-metil-N-[1-(4-metoxicicloexil)-4-piperidinil]-1,2-benzenediamina (D7)



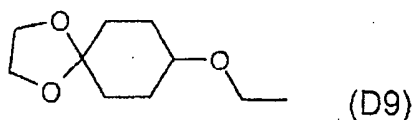
Uma suspensão agitada de *cis* N-(5-metil-2-nitrofenil)-1-(4-metoxicicloexil)-4-piperidinamina (D6a, 300 mg; 0,9 mmol) em EtOH (20 ml) a 50°C foi tratada com níquel de Raney (1,8 ml de 50% de suspensão aquosa) seguido por adição gota a gota de hidrato de hidrazina (0,45 ml). A mistura foi aquecida na mesma temperatura durante 1 hora, em seguida filtrada através de Celite e o filtrado evaporado, e re-evaporado a partir do primeiro tolueno e em seguida dietil éter, para proporcionar o composto título, 320 mg.

Descrição 8. *trans*-5-metil-N-[1-(4-metoxicicloexil)-4-piperidinil]-1,2-benzenediamina (D8)



Uma suspensão agitada de *trans* N-(3-fluoro-5-metil-2-nitrofenil)-1-(4-metoxicicloexil)-4-piperidinamina (D6b, 100 mg, 0,3 mmol) em etanol (6 ml) a 50°C foi tratada com níquel de Raney (0,6 ml de 10% de suspensão aquosa) seguido por adição gota a gota de hidrato de hidrazina (0,15 ml, 10eq). A mistura foi aquecida na mesma temperatura durante 1 hora, em seguida filtrada através de Kieselguhr e o filtrado evaporado e re-evaporado a partir de tolueno em seguida Et₂O para proporcionar o composto título, 100 mg.

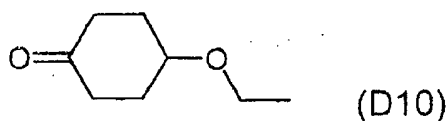
Descrição 9. 8-(Etilóxi)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (D9)



Uma solução agitada de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (D1, 4,0 g, 0,025 mol) em N-metilpirrolidinona (35 ml) a 10°C sob argônio foi tratado porção a porção com NaH (1,1 g de 60% de dispersão em óleo, 0,028 mol) e mantida durante 1 hora, em seguida, iodoetano (2,6 ml, 0,032 mol) foi adicionado. A mistura foi permitida aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 18 horas. Além disso NaH (0,5 g de 60% de dispersão em óleo; 0,012 mol) foi adicionado e a mistura agitada durante 0,5 hora, em seguida mais iodoetano (2,0 ml; 0,025 mol) foi adicionado e a mistura mantida em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura foi cuidadosamente tratada com etanol (1 ml) para destruir NaH em excesso e em seguida água (300 ml) foi adicionada e a mistura extraída com hexano (2 x 200 ml). O extrato combinado foi lavado com água (2 x 200 ml), em seguida secado (Na₂SO₄) e concentrado sob vácuo para proporcionar um óleo incolor (4,7 g) contendo o composto título contaminado com resíduos de óleo mineral.

¹HRMN δ (CDCl₃, 400 MHz): 1.20 (3H, t), 1.50-1.60 (2H, m), 1.63-1.77 (2H, m), 1.77-1.90 (4H, m), 3.35-3.43 (1H, m), 3.49 (2H, q), 3.90-4.00 (4H, m)

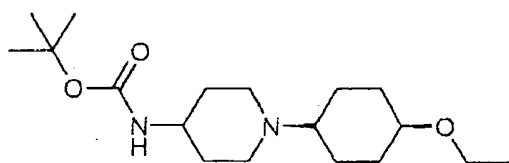
Descrição 10. 4-(Etilóxi)cicloexanona (D10)



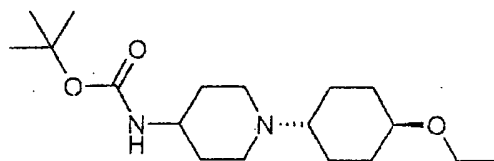
Uma solução de 8-(etilóxi)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (D9, 4,7g, 0,025 mol) em tetraidrofurano (10ml) em temperatura ambiente sob argônio foi tratada com 5M de ácido de HCl (40 ml) e agitada durante 18 horas, em que ácido de HCl concentrado em etapa (5 ml) foi adicionado e a mistura agitada a 40°C durante 3,5 horas para concluir a reação. A mistura resultante foi diluída com água (75 ml) e extraída com diclorometano (2 x 80 ml). O extrato combinado foi secado (Na₂SO₄) e cuidadosamente concentrado sob vácuo parcial a <20°C para proporcionar o composto título como um óleo amarelo pálido (3,8 g, -90% de pureza).

¹H RMN δ (CDCl₃, 400 MHz): 1.25 (3H, t), 1.90-2.00 (2H, m), 2.01-2.13 (2H, m), 2.20-2.32 (2H, m), 2.53-2.65 (2H, m), 3.55 (2H, q), 3.58-3.70 (1 H, m)

Descrição 11. 1,1-Dimetiletil {1-[*cis*-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}carbamato (D11a) e 1,1-dimetiletil {1-[*trans*-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}carbamato (D11b)



D11a



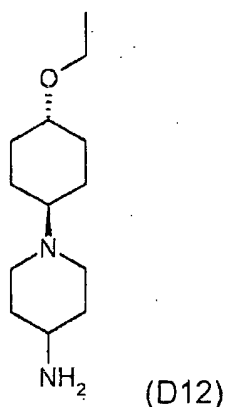
D11b

A solução agitada de 4-(etilóxi)cicloexanona (D10, 3,5 g, $\leq 0,025$ mol) em diclorometano (100 ml) em temperatura ambiente sob argônio foi tratada com 1,1-dimetiletil 4-piperidinilcarbamato de (5,0 g, 0,025 mol), seguido por adição porção a porção durante 5 minutos de triacetoxiboroidreto de sódio (7,4 g, 0,035 mol), em seguida a mistura resultante bem agitada em temperatura ambiente durante 20 horas. A mistura de reação foi tratada com metanol (8 ml) e a solução resultante permitida repousar 3 dias em temperatura ambiente, em seguida 5% de solução de Na_2CO_3 (100 ml) foi adicionado e a mistura extraída com diclorometano (200 ml). O extrato foi lavado com salmoura, em seguida secado (Na_2SO_4) e concentrado sob vácuo. O óleo amarelo residual foi dissolvido em 60-80 de éter de petróleo (100 ml) e permitido repousar em temperatura ambiente durante a noite sobre o qual os cristais que foram formado foram filtrados, lavados com gasolina e secados para produzir 1,7 g de -45:55 mistura do isômero *trans* do composto título e a partir de 4-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletila. Purificação por cromatografia de coluna em sílica gel eluindo com 0-5% de metanol/diclorometano proporcionou o puro isômero *trans* do composto título (D11b) como um sólido branco (930 mg).

^1H RMN δ (CDCl_3 , 400 MHz): 1.15-1.50 (6H, m), 1.18 (3H, t), 1.44 (9H, s), 1.82-2.00 (4H, m), 2.04-2.14 (2H, m), 2.20-2.32 (3H, m), 2.85 (2H, br d), 3.10-3.20 (1H, m), 3.38-3.50 (1 H, m), 3.50 (2H, q), 4.40 (1H, br d).

Concentração sob vácuo dos licores mãe a partir da cristalização proporcionou 6 g de um óleo amarelo contendo o isômero *cis* do composto título (D11a) como mistura de -4:1 com o isômero *trans*.

Descrição 12. 1-(*trans*-4-Etoxicicloexil)piperidin-4-amina (D12)



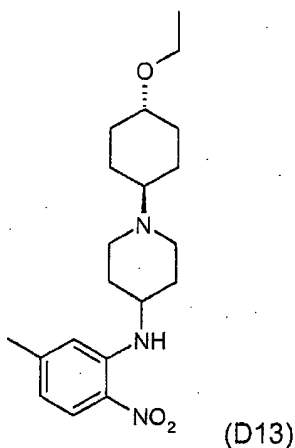
Método A

1,1-Dimetiletil {1-[*trans*-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}carbamato (D11b, 920 mg, 4,299 mmols) foi dissolvido em diclorometano (6 ml) e tratado com HCl (21 ml de uma solução de 4M em 1,4-dioxano) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora e o solvente foi evaporado. O cru foi passado através de um cartucho de SCX para produzir o composto título base livre como um pó marrom pálido (865 mg, 4,0 mmols, 89%). $M^+ + H = 227$.

Método B

Uma mistura de *trans*-1-(4-etoxicicloexil)-4-piperidona (D45, 13,2 g), 2M de amônia em metanol (300 ml) e 10% de paládio em pasta de carbono (4 g) foi hidrogenado a 3,51 kg/cm² em temperatura ambiente durante a noite, em seguida mais 10% de paládio em pasta de carbono (1 g) foi adicionado e hidrogenado a 3,51 kg/cm² durante um fim de semana, em seguida filtrado e evaporado para produzir o composto título (9,5 g) como um óleo.

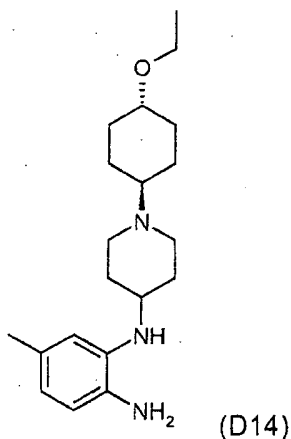
15	Descrição	13.	1-[<i>trans</i>-4-(Etilóxi)cicloexil]-N-(5-metil-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D13)
----	------------------	------------	--



Em uma solução de 1-(*trans*-4-etoxicicloexil)piperidin-4-amina (D12, 150 mg, 0,70 mmol) em dimetilformamida seca (6 ml), diisopropiletilamina (0,11ml, 1 eq., 0,70 mmol) e 3-fluoro-4-nitrotolueno (103 mg, 1 eq., 0,70 mmol) foi adicionado em temperatura ambiente e a mistura foi refluxada a 80°C durante 24 horas. A reação mostrou estar incompleta por TLC.

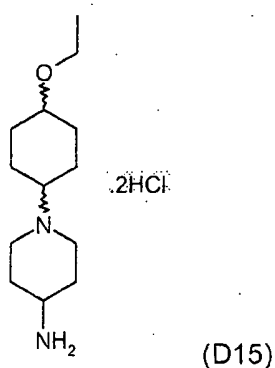
- 5 A reação foi em seguida concluída através de microonda a 150°C durante um total de 30 minutos. A mistura crua foi em seguida resfriada em temperatura ambiente e o cru foi vertido em água; a solução aquosa foi extraída com acetato de etila (2x) e o orgânicos foram alternativamente lavados com salmoura e água (2 x). Os orgânicos foram combinados, secados em Na₂SO₄, filtrados e o solvente foi evaporado para proporcionar o produto cru
- 10 que foi purificado por cromatografia (acetato de etila/n-hexano) em uma coluna de sílica Biotage KP-NH™ para produzir o composto título como uma goma amarela (118 mg, 50%).
M⁺ + H = 362.

Descrição 14. (2-amino-5-metilfenil){1-[*trans*-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}amina (D14)



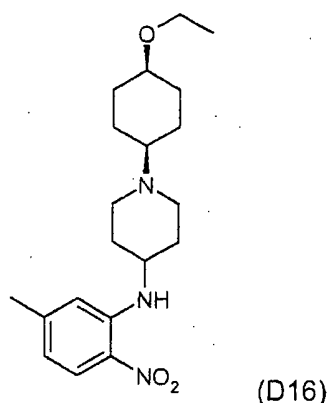
- 15 1-[*trans*-4-(Etilóxi)cicloexil]-N-(5-metil-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D13, 118 mg, 0,33 mmol) foi dissolvido em etanol (3 ml) e uma suspensão aquosa de níquel de Raney (1 ml de uma suspensão a 50%) foi adicionada em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 30 minutos em temperatura ambiente antes de adicionar monohidrato de hidrazina (0,15 ml, 15 eq., 5,0 mmols) durante 30 minutos. A reação foi deixada durante a noite. A
- 20 mistura de reação foi filtrada através de celite e o solvente foi evaporado para produzir o composto título como um sólido marrom (110 mg, 100%). M⁺ + H = 332.

Descrição 15. Sal de dicloridrato de *cis/trans*-1-(4-Etoxicicloexil)piperidin-4-amina (D15)



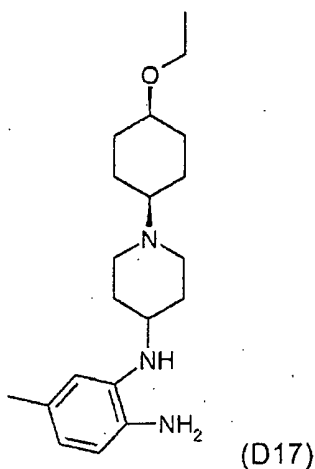
cis/trans-1,1-Dimetiletil {1-[4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}carbamato (D11a, 2,6 g, 8,0 mmols) foi dissolvido em diclorometano (12 ml) e tratado com HCl (35 ml de uma solução a 4M em 1,4-dioxano). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora e o solvente foi evaporado para produzir o composto título como uma mistura dos *cis/trans* isômeros (2,17 g, 9,631 mmols, 100%). $M^+ + H = 227$.

Descrição **16.** **1-[*cis*-4-(Etilóxi)cicloexil]-N-(5-metil-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D16)**



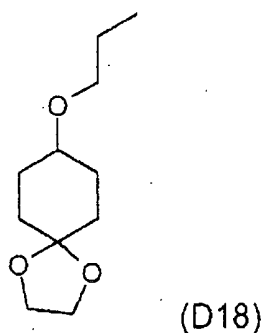
2-Fluoro-4-metil-1-nitrobenzeno (300 mg, 1 eq.), dicloridrato de *cis/trans* 1-[4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D15, 600 mg, 1 eq., 2 mmols) e diisopropiletilamina (1 ml, 3 eq.) foram parcialmente dissolvidos em dimetilformamida (2,5 ml) em temperatura ambiente e a mistura foi aquecida a 200°C através de microonda durante 25 minutos. A mistura crua foi em seguida resfriada em temperatura ambiente e vertida em água/salmoura; a solução aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x) e os orgânicos foram alternativamente lavados com salmoura e água (2x). Os orgânicos foram combinados, secados em Na₂SO₄, filtrados e o solvente foi evaporado para proporcionar o produto cru que foi purificado através de cromatografia em uma coluna de sílica Biotage KP-NH™ para produzir o composto título (isômero *cis*) (160 mg). $M^+ + H = 362$.

Descrição **17.** **(2-amino-5-metilfenil){1-[cis-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}amina (D17)**



1-[cis-4-(Etilóxi)cicloexil]-N-(5-metil-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D16, 160 mg, 0,44 mmol) foi dissolvido em etanol (3 ml) e uma suspensão aquosa de Níquel de Raney (1 ml de uma suspensão a 50%) foi adicionada em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 30 minutos antes de adicionar monoidrato de hidrazina (0,21 ml, 15 eq., 6,6 mmols) durante 30 minutos. A reação foi deixada durante a noite. A mistura de reação foi filtrada através de celite e o solvente foi evaporado para produzir o composto título como um sólido marrom (147 mg, 100%). $M^+ + H = 332$.

10 Descrição 18. 8-(Propilóxi)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (D18)

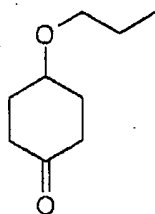


Uma solução agitada de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (D1, 4 g, 25,3 mmols) e 1-bromopropano (2,78 ml, 30,36 mmols) em N-metilpirrolidin-2-ona (35 ml) a 0°C sob argônio foi tratada com NaH (60%, 1,1 g) em seguida aquecida até temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. 1-bromopropano (1 ml, 10,92 mmols) foi adicionado e a reação agitada durante a noite. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com hexano (20 ml x 3). As frações orgânicas foram colecionadas, secadas em $MgSO_4$, em seguida concentradas para

deixar o composto título como um líquido incolor (3,4 g, 68% de rendimento).

^1H RMN δ (CDCl_3 400MHz): 0.8-0.9 (3H, t), 1.5-1.85 (10H, m), 3.4 (3H, m), 3.9 (4H, m).

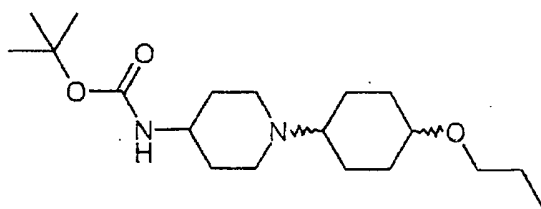
Descrição 19. 4-(Propilóxi)cicloexanona (D19)



(D19)

Uma solução agitada de 8-(propilóxi)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (D18, 3,4 g, 17
5 mmols) em tetraidrofurano (35 ml) foi tratada com 5M de ácido de HCl (35 ml) e agitada durante a noite sob argônio em temperatura ambiente. O tetraidrofurano foi parcialmente removido sob vácuo, água (~20ml) foi adicionada e a solução foi extraída com diclorometano (~20 ml x 3), e o extrato secado em MgSO_4 em seguida concentrado sob vácuo para deixar o composto título como um óleo amarelo pálido (2,7 g, 98% de rendimento). Este cru foi
10 utilizado para a próxima etapa sem qualquer purificação adicional.

Descrição 20. *cis/trans*-1,1-Dimetiletil {1-[4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}carbamato (D20)

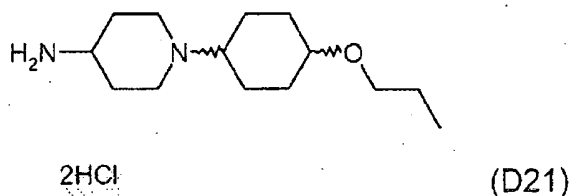


(D20)

Uma solução agitada de 4-propoxycicloexanona (D19, 2,7g, 0,017 mol) e 1,1-
dimetiletil 4-piperidinilcarbamato (3,6 g, 0,017 mol) em diclorometano (30 ml) em
15 temperatura ambiente sob argônio foi tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (3,8 g, 0,02 mol), em seguida a mistura resultante bem agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura foi tratada com água e extraída com diclorometano (30 ml x 3) e os orgânicos foram colecionados e secados em MgSO_4 em seguida concentrados sob vácuo. O cru foi eluído em cartucho de SCX, primeiramente com diclorometano para remover
20 impurezas e em seguida com 2M de NH_3 em metanol para coletar a mistura de isômero, mais uma quantidade pequena de material de partida. Esta mistura foi cromatografada em uma coluna de sílica (100 g para 3,4 g de cru: 5% a 5% de 3CV, 5% a 20% de 10CV, 20% a

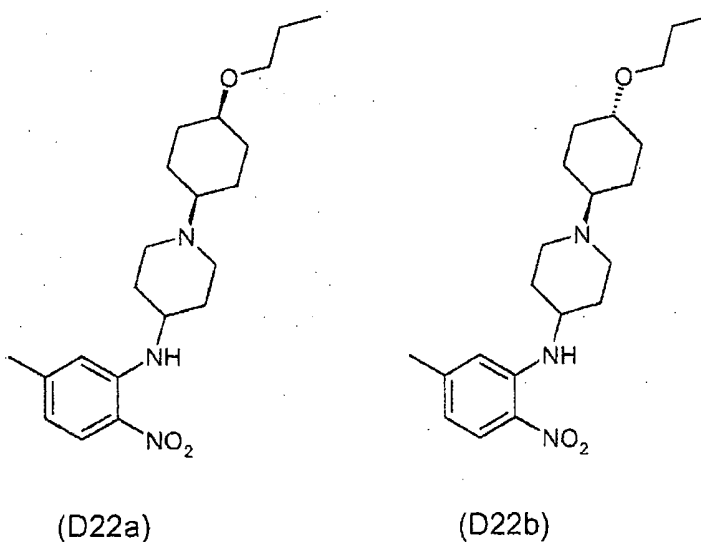
20% de 2CV de 0,4M de NH_3 em metanol/diclorometano) para proporcionar 2,1 g da mistura do composto título (36% de rendimento).

Descrição 21. Dicloridrato de *cis/trans*-1-[4-(Propilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D21)



5 Uma mistura de *cis/trans*-1,1-dimetiletil {1-[4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}carbamato (D20, 2,1 g; 6,17 mmols) em dietil éter (15 ml) foi tratada com uma solução a 1M de HCl em dietil éter (15 ml) sob argônio em temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura contendo um precipitado branco foi coletada através de filtração em seguida secada para proporcionar a mistura título como um sólido branco (1,2 g, 81%
10 de rendimento).

Descrição 22. *N*-(5-metil-2-nitrofenil)-1-[*cis*-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D22a) e *N*-(5-metil-2-nitrofenil)-1-[*trans*-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D22a)



15 Uma mistura de dicloridrato de *cis/trans*-1-[4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D21, 1,2 g, 3,8 mmols), 3-fluoro-4-nitrotolueno (570 mg, 3,8 mmol) e diisopropiletilamina (2,5 ml 14,7 mmols; 3eq) em dimetilformamida (20 ml) foi agitada e aquecida a 80°C durante a noite, sob argônio. A mistura foi lavada com água e extraída com diclorometano. A

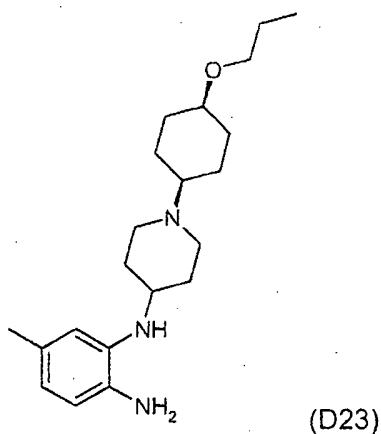
camada orgânica foi eluída através de um cartucho de SCX e a mistura de *cis/trans* foi coletada por eluição de 2M de NH₃ em metanol. Separação de isômeros foi obtida através de cromatografia em uma coluna de sílica Biotage KP-NHTM (100 g para 1,4 gr de cru: 0% a 20% de acetato de etila / hexano, 20CV). A cromatografia foi repetida duas vezes proporcionando 410 mg de isômero *cis* e 340 mg de isômero *trans* (55% de rendimento).

Cis (D22a): ¹H RMN δ (CDCl₃ 400MHz): 0.9 (3H, t), 1.2-1.35 (4H, m), 1.55-1.7 (4H, m), 1.9 (2H, m), 2.1 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.35 (1H, m), 2.4 (2H, m), 2.9 (2H, m), 3.1-3.2 (1H, m), 3.4 (2H, t), 3.55 (1H, m), 6.4 (1H, d), 6.6 (1H, s), 8.05 (1H, d), 8.2 (1H, d). MH⁺ 376 e 377.

Trans (D22b): ¹H RMN δ (CDCl₃ 400MHz): 0.9 (3H, t), 1.4 (2H, m), 1.55-1.75 (8H, m), 2.0 (2H, m), 2.1 (2H, m), 2.3 (3H, s), 2.4 (1H, m), 2.5 (2H, m), 2.9 (2H, m), 3.35 (2H, t), 3.5 (1H, m), 3.55 (1H, m), 6.4 (1H, d), 6.6 (1H, s), 8.05 (1H, d), 8.2 (1H, d).

MH⁺ 376 e 377.

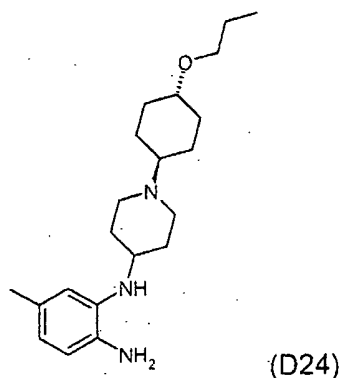
Descrição 23. (2-amino-5-metilfenil){1-[*cis*-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}amina (D23)



Uma solução agitada de N-(5-metil-2-nitrofenil)-1-[*cis*-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D22a, 440 mg, 1,17 mmol) em etanol (30 ml) em temperatura ambiente sob argônio foi tratada com níquel de Raney (-50 mg) seguido por uma adição gota a gota de hidrato de hidrazina (2 ml, 30,4 mmol) e aquecido a 50°C durante 3 horas. A solução foi filtrada através de uma almofada de Kieselguhr e em seguida concentrada sob vácuo para deixar 400 mg (98% de rendimento) do composto título como um óleo amarelo pálido.

MH⁺ 346 e 347.

Descrição 24. (2-Amino-5-metilfenil){1-[*trans*-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}amina (D24)

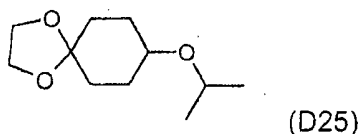


Uma suspensão agitada de N-(5-metil-2-nitrofenil)-1-[*trans*-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D22b, 340 mg, 0,9 mmol) em etanol (20 ml) em temperatura ambiente sob argônio foi tratada com níquel de Raney (-30 mg) seguido por uma adição gota a gota de hidrato de hidrazina (0,28 ml, 9,5 mmols) e aquecida a 50°C durante 3 horas. A solução foi

5 filtrada através de uma almofada de Kieselguhr e em seguida concentrada sob vácuo para deixar 310 mg (99% de rendimento) do composto título como um óleo amarelo pálido.

MH⁺ 346 e 347.

Descrição 25. 8-[(1-Metiletil)óxi]-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (D25)



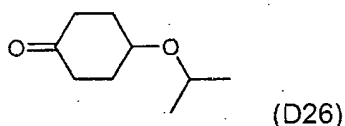
Uma mistura de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (D1, 5,0 g, 0,032 mol), 2-iodopropano

10 (25 ml) e óxido de prata (I) (14 g, 0,060 mol) em temperatura ambiente sob argônio foi agitada no escuro durante 6 dias, seguido por 6 dias em repouso. A mistura foi tratada com dietil éter (40 ml) e filtrada através de cavidade de lavagem de Kieselguhr com dietil éter. O filtrado foi concentrado sob vácuo e o resíduo dissolvido em hexano (150 ml), lavado com água (150 ml), em seguida secado (Na₂SO₄) e concentrado sob vácuo para proporcionar um

15 óleo incolor (4,89 g) contendo aproximadamente 80% do composto título juntamente com 4-[(1-metiletil)óxi]cicloexanona a partir de hidrólise cetal. Esta mistura foi utilizada na próxima etapa sem purificação.

¹H RMN δ (CDCl₃, 400 MHz): 1.13 (6H, d), 1.5-1.59 (2H, m), 1.60-1.74 (2H, m), 1.75-1.88 (4H, m), 3.43-3.50 (1H, m), 3.62-3.72 (1H, m), 3.90-4.00 (4H, m).

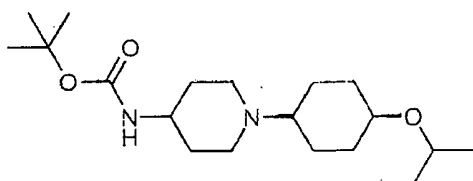
Descrição 26. 4-[(1-Metiletil)óxi]cicloexanona (D26)



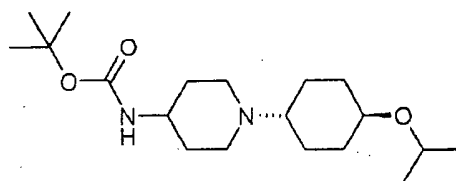
Uma solução da mistura de 8-[(1-metiletil)óxi]-1,4-dioxaspiro[4.5]decano e 4-[(1-metiletil)óxi]cicloexanona (-4:1) (D25, 4,89 g, -0,025 mol) em tetraidrofurano (10 ml) em temperatura ambiente sob argônio foi tratada com 5M de ácido de HCl (50 ml) e bem agitada durante 18 horas. A mistura de reação foi tratada com água (150 ml) e extraída com diclorometano (2 x 80 ml). O extrato combinado foi lavado com salmoura, secado (Na_2SO_4) e concentrado sob vácuo para proporcionar o composto título como um óleo incolor (3,9 g, 100%).

^1H RMN δ (CDCl_3 , 400 MHz): 1.19 (6H, d), 1.88-2.08 (4H, m), 2.22-2.32 (2H, m), 2.54-2.65 (2H, m), 3.70-3.84 (2H, m).

Descrição 27. 1,1-Dimetiletil (1-{cis-4-[(1-metiletil)óxi]cicloexil}-4-piperidinil)carbamato (D27a) e 1,1-dimetiletil (1-{trans-4-[(1-metiletil)óxi]cicloexil}-4-piperidinil)carbamato (D27b)



D27a



D27b

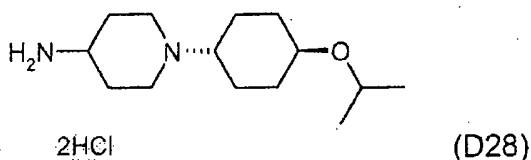
Uma solução agitada de 4-[(1-metiletil)óxi]cicloexanona (D26, 3,9 g, 0,025 mol) em diclorometano (100 ml) em temperatura ambiente sob argônio foi tratada com 1,1-dimetiletila 4-piperidinilcarbamato (5,0 g, 0,025 mol), seguido por adição porção a porção durante 10 minutos de triacetoxiboroidreto de sódio (7,4 g, 0,035 mol). Além disso diclorometano (50 ml) foi adicionado para ajudar agitação que foi continuado em temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura de reação foi cuidadosamente tratada com metanol (5 ml) e agitada durante 20 minutos, em seguida 2% de solução de Na_2CO_3 (200 ml) foi adicionado e a mistura extraída com diclorometano (2 x 150 ml). O extrato combinado foi lavado com salmoura, em seguida secado (Na_2SO_4) e concentrado sob vácuo. O óleo amarelo residual (8,6 g) foi triturado com 60-80 de éter de petróleo (80 ml) que causou cristalização imediata de um sólido branco. Este foi filtrado, lavado com 60-80 de éter de petróleo e secado, em seguida recristalizado a partir de 9:1 60-80 de éter de petróleo / diclorometano para proporcionar o composto título isômero *trans* (D27b) como um sólido branco (0,85 g).

^1H RMN δ (CDCl_3 , 400 MHz): 1.12 (6H, d), 1.18-1.50 (6H, m), 1.44 (9H, s), 1.80-2.05 (6H, m), 2.20-2.32 (3H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.15-3.26 (1H, m), 3.38-3.50 (1H, m), 3.64-3.73

(1H, m), 4.37-4.47 (1H, m).

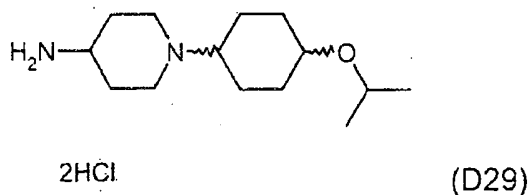
Concentração sob vácuo dos licores mãe a partir da primeira cristalização proporcionou 7,3 g de um óleo amarelo contendo o composto título isômero *cis* (D27a) como mistura de -4:1 com o isômero *trans*.

5 **Descrição 28. Dicloridrato de 1-{*trans*-4-[(1-Metiletil)óxi]cicloexil}-4-piperidinamina (D28)**



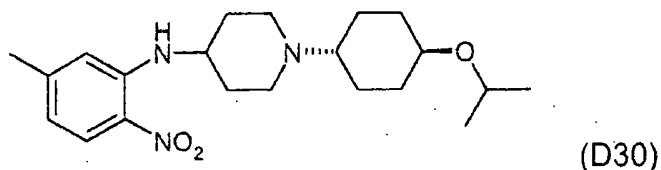
Uma solução agitada de 1,1-dimetiletil (1-{*trans*-4-[(1-metiletil)óxi]cicloexil}-4-piperidinil)carbamato (D27b, 850 mg, 2,5 mmols) em diclorometano (10 ml) em temperatura ambiente sob argônio foi tratada com 4M de HCl/dioxano (5 ml; 20 mmols) e mantida
10 durante 18 horas, em seguida concentrada sob vácuo. O resíduo foi tratado com dietil éter (20 ml), agitado durante 5 minutos, em seguida o sólido filtrado, lavado com dietil éter e em seguida secado para proporcionar o composto título como um sólido branco (730 mg, 93%).
¹H RMN δ (d⁶DMSO, 400 MHz): 1.05 (6H, d), 1.08-1.22 (2H, m), 1.43-1.60 (2H, m), 1.93-2.20 (8H, m), 2.98-3.15 (3H, m), 3.20-3.55 (5H, m), 3.62-3.72 (1H, m), 8.46 & 8.60 (together
15 3H, 2 x brs), 10.84 & 10.95 (together 1H, 2 x brs).

Descrição 29. Dicloridrato de *cis/trans*-1-{4-[(1-Metiletil)óxi]cicloexil}-4-piperidinamina (D29)



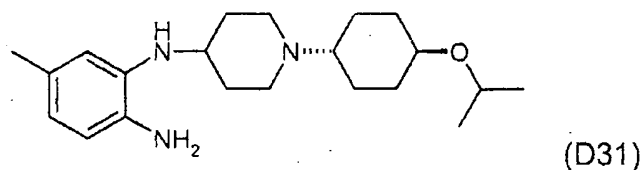
Uma solução de 1,1-dimetiletil *cis/trans* (1-{*cis*-4-[(1-metiletil)óxi]cicloexil}-4-piperidinil)carbamato (D27a, ~4:1 de *cis:trans*, 7,3 g, 0,021 mol) em diclorometano (50 ml)
20 em temperatura ambiente sob argônio foi tratada com 4M de HCl/dioxano (30 ml; 0,12 mol) e bem agitada durante 18 horas. A mistura contendo um precipitado branco foi concentrada sob vácuo e o resíduo tratado com dietil éter (100 ml), bem agitada durante 5 minutos, em seguida o sólido filtrado, lavado com dietil éter e secado para proporcionar o composto título (mistura de ~4:1 *cis:trans* isômeros) como um sólido branco (4,46 g, 67%).

25 **Descrição 30. 1-{*trans*-4-[(1-Metiletil)óxi]cicloexil}-N-(5-metil-2-nitrofenil)-4-**

piperidinamina (D30)

Uma mistura agitada de 3-fluoro-4-nitrotolueno (155 mg, 1,0 mmol), diisopropiletilamina (0,53 ml, 3,0 mmols) e dicloridrato de 1-{*trans*-4-[(1-metiletil)óxi]cicloexil}-4-piperidinamina (D28, 250 mg, 0,80 mmol) em dimetilformamida (5 ml) sob argônio foi aquecida a 200°C durante 10 minutos em um reator de microonda. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo e o resíduo tratado com 10% de solução de Na₂CO₃ e extraído com diclorometano. O extrato foi secado, concentrado sob vácuo e o resíduo carregado sobre um cartucho de SCX (10 g), que foi lavado com diclorometano seguido por metanol para remover contaminantes não básicos, em seguida com 2M de NH₃/metanol para remover o produto. Além disso, a purificação através de cromatografia em sílica gel (20 g) eluindo com 0-5% de metanol/diclorometano proporcionou o composto título como um sólido laranja escuro (220 mg, 74%).

¹H RMN δ (CDCl₃, 400 MHz): 1.14 (6H, d), 1.20-1.38 (4H, m), 1.58-1.72 (2H, m), 1.86-1.96 (2H, m), 2.00-2.12 (4H, m), 2.27-2.37 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.38-2.48 (2H, m), 2.83-2.93 (2H, m), 3.19-3.29 (1H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 3.65-3.77 (1H, m), 6.43 (1H, dd), 6.61 (1H, s), 8.06 (1H, d), 8.19 (1H, d).

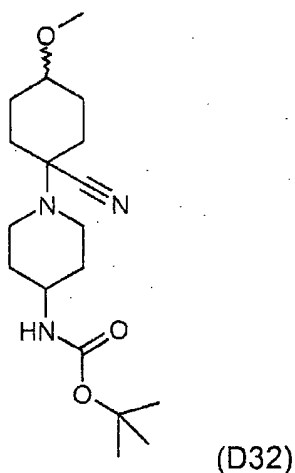
Descrição 31. (2-amino-5-metilfenil)(1-{*trans*-4-[(1-metiletil)óxi]cicloexil}-4-piperidinil)amina (D31)

Uma suspensão agitada de 1-{*trans*-4-[(1-metiletil)óxi]cicloexil}-N-(5-metil-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D30, 220 mg, 0,59 mmol) em etanol (15 ml) em temperatura ambiente sob argônio foi tratada com níquel de Raney (~20 mg) seguido por adição gota a gota de hidrato de hidrazina (0,18 ml, 5,0 mmols). A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 3 horas, em seguida filtrada através de Kieselguhr para remover o catalisador e o filtrado concentrado sob vácuo para proporcionar o composto título como um sólido cinza pálido (187 mg, 92%).

¹H RMN δ (CDCl₃, 400 MHz): 1.14 (6H, d), 1.18-1.37 (4H, m), 1.42-1.56 (2H, m), 1.87-1.97

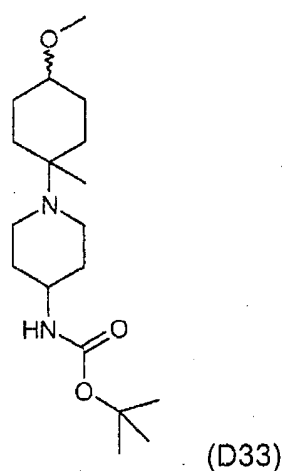
(2H, m), 1.98-2.12 (4H, m), 2.25 (3H, s), 2.27-2.42 (3H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.00-3.30 (4H, br m), 3.63-3.75 (1H, m), 6.43-6.49 (2H, m), 6.62 (1H, dd).

Descrição 32. *cis/trans*-1,1-Dimetiletil [1-(1-ciano-4-metoxicicloexil)-4-piperidinil]carbamato (D32)



5 Cianeto de potássio (320 mg; 5 mmols) foi adicionado a uma mistura de 1,1-dimetiletil 4-piperidinilcarbamato (1,0 g), 4-(metilóxi)cicloexanona (D3; 640 mg; 5 mmols), e 2,5 M de ácido clorídrico (2,0 ml; 5 mmols). Depois de 2 horas em temperatura ambiente a mistura foi dividida entre água e diclorometano. Secagem e evaporação produziram o composto título como uma mistura de isômeros *cis* e *trans*, 1,1 g.

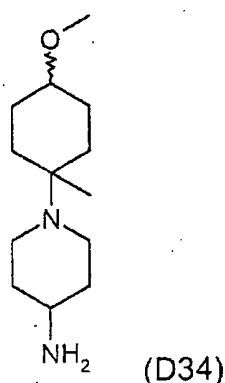
10 **Descrição 33. *cis/trans*-1,1-Dimetiletil [1-(1-metil-4-metoxicicloexil)-4-piperidinil]carbamato (D33)**



Brometo de metil magnésio (5,0 ml de 3M de solução em dietil éter) foi adicionado a

uma solução de *cis/trans*-1,1-dimetiletil [1-(1-ciano-4-metoxicicloexil)-4-piperidinil]carbamato (D32, mistura de isômeros) (1,1g; 3,3 mmols) em tetraidrofurano (25 ml). Depois de 2 horas em temperatura ambiente a solução foi dividida entre uma solução aquosa de sal de Rochelle e diclorometano. Secagem, evaporação e cromatografia (50 g de sílica, 0 a 10% de metanol em diclorometano) produziram o composto título como uma mistura de isômeros *cis* e *trans*, 400 mg.

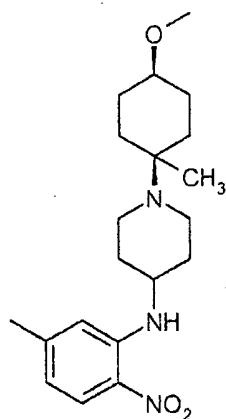
Descrição 34. *cis/trans*-1-[1-metil-4-(metilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D34)



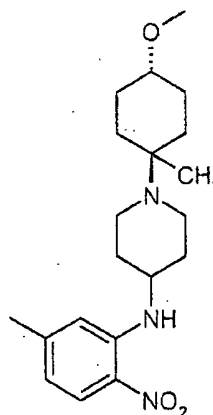
cis/trans-1,1-Dimetiletil {1-[1-Metil-4-(metilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}carbamato (D33, 360 mg, 1,1 mmol), foi dissolvido em diclorometano (5 ml) e HCl (10 eq., 11 mmols, 2,8 ml de uma solução a 4M em 1,4-dioxano) foi adicionado em temperatura ambiente; a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. O solvente foi subsequêntemente evaporado para proporcionar o produto cru que foi purificado através de SCX para proporcionar o composto título, 200 mg, 60%.

¹H RMN δ (d⁶DMSO, 400 MHz) 0.750 (3H, d), 1.100(3H, m), 1.522 (9H, m), 1.838 (1H, d), 1.973 (2H, m), 2.433 (1H, m), 2.770 (2H, t), 3.121 (1H, m), 3.195 (3H, d), 3.329 (1H, s br).

Descrição 35. *cis* e *trans*-1-[1-metil-4-(metilóxi)cicloexil]-N-(5-metil-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (*cis* = D35a, *trans* = D35b)



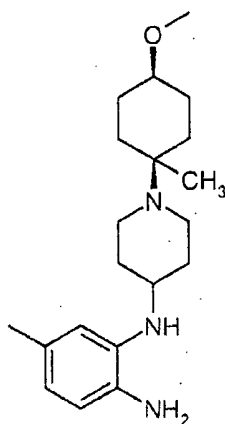
(D35a)



(D35b)

2-Fluoro-4-metil-1-nitrobenzeno (1 eq., 136 mg), *cis/trans* 1-[1-metil-4-(metilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D34, 1 eq., 200 mg, 0,88 mmol), diisopropiletilamina de base de Hunig (1 eq., 150 μ l), foram todos dissolvidos em dimetilformamida (3 ml) em temperatura ambiente e a mistura foi refluxada a 100 °C durante a noite. A mistura crua foi em seguida resfriada em temperatura ambiente e vertida em salmoura; a solução aquosa foi extraída com acetato de etila (3x) e os orgânicos foram alternativamente lavados com salmoura e água. Os orgânicos foram combinados, secados em Na₂SO₄, filtrados e o solvente foi evaporado para proporcionar o produto cru que foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica (metanol-NH₃-diclorometano) para produzir os dois isômeros separados, (*cis*, D35a, 118 mg) e (*trans*, D35b, 61 mg), 56% de rendimento total, M⁺ + H = 362.

Descrição 36. (2-Amino-5-metilfenil){1-[*cis*-1-metil-4-(metilóxi)-cicloexil]-4-piperidinil}amina (D36)



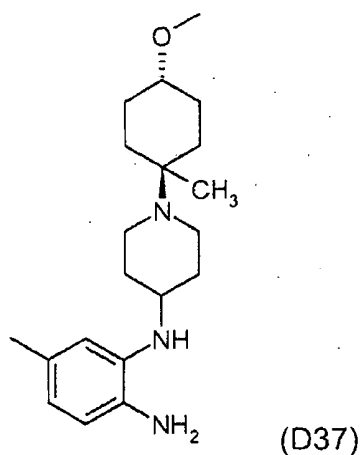
(D36)

1-[*cis*-1-metil-4-(metilóxi)cicloexil]-N-(5-metil-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D35a,

118 mg, 0,327 mmol,) foi dissolvido em etanol (8 ml) e Ni de Raney (0,3 ml de uma suspensão aquosa 50%) foi adicionado em temperatura ambiente; a mistura foi aquecida a 50°C e hidrato de hidrazina (10 eq., 3,2 mmols, 0,1 ml) foi adicionado gota a gota a 50°C. Reação foi agitada a 50°C até que mais nenhum material de partida foi observado por TLC.

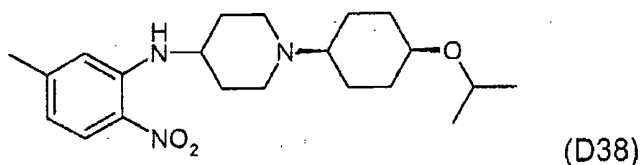
- 5 A mistura foi coletada em temperatura ambiente e filtrada através de celite; o solvente foi subsequentemente evaporado para proporcionar o composto título, 91 mg, 84%, $M^+ + H = 332$.

Descrição 37. (2-amino-5-metilfenil){1-[*trans*-1-metil-4-(metilóxi)-cicloexil]-4-piperidinil}amina (D37)



- 10 1-[*trans*-1-metil-4-(metilóxi)cicloexil]-N-(5-metil-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D35b, 60 mg, 0,166 mmol,) foi dissolvido em etanol (4 ml) e Ni de Raney (0,2 ml de uma suspensão aquosa a 50%) foi adicionado em temperatura ambiente; a mistura foi aquecida a 50°C e hidrato de hidrazina (10 eq., 1,6 mmol, 0,05 ml) foi adicionado gota a gota a 50°C. A reação foi agitada a 50°C até que mais nenhum material de partida foi observado por TLC.
- 15 A mistura foi resfriada em temperatura ambiente e filtrada através de celite; o solvente foi subsequëntemente evaporado para proporcionar o composto título, 30 mg, 55%, $M^+ + H = 332$.

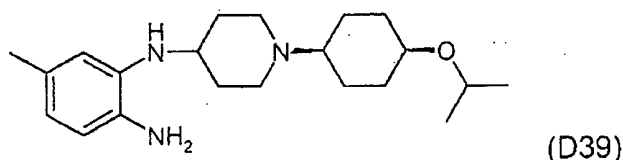
Descrição 38. 1-{*cis*-4-[(1-Metiletil)óxi]cicloexil}-N-(5-metil-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D38)



Uma mistura agitada de 3-fluoro-4-nitrotolueno (250 mg, 1,6 mmol), diisopropiletilamina (0,86 ml, 4,8 mmols) e dicloridrato de *cis/trans*-1-{4-[(1-metiletil)óxi]cicloexil}-4-piperidinamina (D29, ~4:1 *cis/trans*, 400 mg, 1,3 mmol) em dimetilformamida (8 ml) sob argônio foi aquecida a 200°C durante 12 minutos em um reator de microonda. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo e o resíduo tratado com 10% de solução de Na₂CO₃ e extraída com diclorometano. O extrato foi secado, concentrado sob vácuo e o resíduo carregado em um cartucho de SCX (20 g) que foi eluído com diclorometano seguido por metanol para remover contaminantes não básicos, em seguida com 2M de NH₃/metanol para remover o produto. A solução de produto foi concentrada sob vácuo e o resíduo cromatografado em coluna de sílica Biotage KP-NHTM (100 g) eluindo com 0-20% de acetato de etila / hexano para obter o composto título como o isômero de eluição mais rápida. Isto foi obtido como um óleo laranja (186 mg, 38%).

¹HRMN δ (CDCl₃, 400 MHz): 1.14 (6H, d), 1.33-1.46 (2H, m), 1.52-1.78 (6H, m), 1.80-1.96 (2H, m), 2.02-2.12 (2H, m), 2.28-2.40 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.40-2.50 (2H, m), 2.82-2.93 (2H, m), 3.48-3.68 (3H, m), 6.42 (1H, dd), 6.62 (1H, s), 8.05 (1H, d), 8.19 (1H, d).

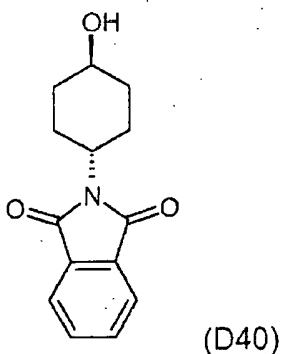
Descrição 39. (2-Amino-5-metilfenil)(1-{*cis*-4-[(1-metiletil)óxi]-cicloexil}-4-piperidinil)amina (D39)



Uma suspensão agitada de 1-{*cis*-4-[(1-metiletil)óxi]cicloexil}-N-(5-metil-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D38, 186 mg, 0,50 mmol) em etanol (15 ml) em temperatura ambiente sob argônio foi tratada com níquel de Raney (~20 mg) seguido por adição gota a gota de hidrato de hidrazina (0,15 ml, 5,0 mmol). A mistura foi mantida em temperatura ambiente durante 2 horas, em seguida filtrada através de Kieselguhr para remover o catalisador e o filtrado concentrado sob vácuo para proporcionar o composto título como um óleo cinza (170 mg, 99%).

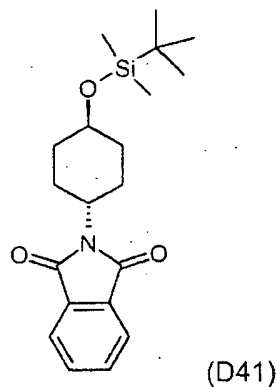
¹H RMN δ (CDCl₃, 400 MHz): 1.13 (6H, d), 1.33-1.80 (8H, m), 1.85-1.96 (2H, m), 2.02-2.12 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.29-2.42 (3H, m), 2.88-2.98 (2H, m), 3.05-3.40 (4H, br m), 3.53-3.70 (2H, m), 6.41-6.50 (2H, m), 6.61 (1H, d).

Descrição 40. *trans*-N-(4-Hidroxícicloexil)ftalimida (D40)



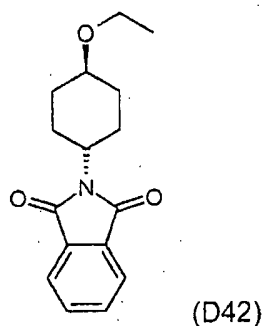
N-Etoxicarbonilftalimida (100 g; 0,46 mol) foi adicionado a uma mistura de cloridrato de *trans*-4-hidroxícicloexilamina (69 g; 0,46 mol), carbonato de potássio (158 g; 1,15 mol) e água (1 l) em temperatura ambiente. Depois de agitar durante 3 horas o composto título foi isolado através de filtração, lavagem com água em seguida acetato de etila, 95g.

5 **Descrição 41. *trans*-N-(4-terc-Butildimetilsiloxicicloexil)ftalimida (D41)**



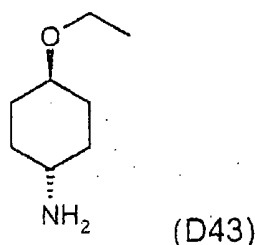
10 Cloreto de terc-butildimetilsilila (60 g; 0,39 mol) foi adicionado em porções a uma mistura de *trans* N-(4-hidroxícicloexil)ftalimida (D40, 95g; 0,39 mol), imidazol (55 g; 0,78 mol), e DMF (200 ml) a 20-30°C (resfriamento com gelo, interno). Depois de agitar durante 3 horas mais a 40°C a mistura foi dividida água/hexano. Secagem e evaporação da camada orgânica produziu o composto título cristalizado a partir de pentano, 92 g.

Descrição 42. *trans*-N-(4-Etoxicicloexil)ftalimida (D42)



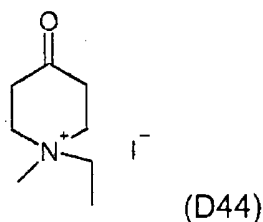
Acetaldeído (10 ml; 0,17mol) em acetonitrilo (50 ml) foi adicionado durante 30 minutos a uma solução de *trans*-N-(4-terc-butildimetilsililoxicicloexil)ftalimida (D41; 50,0 g; 0,14 mol), tribrometo de bismuto (6,7 g; 0,015 mol), trietilsilano (27 ml; 0,18mol) em acetonitrilo (500 ml) agitado em temperatura de banho de gelo e a mistura foi permitida
 5 aquecer em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi filtrada e o sólido cinza resultante e filtrado foram processados separadamente. O filtrado foi evaporado e tratado com hexano para produzir o composto título como um sólido branco (16,35 g). O sólido cinza lavado com diclorometano, o extrato de diclorometano foi evaporado e o resíduo foi agitado com hexano (200 ml) para produzir uma segunda colheita do composto título como
 10 um sólido branco (17,47g).

Descrição 43. *trans*-4-Etoxicicloexilamina (D43)

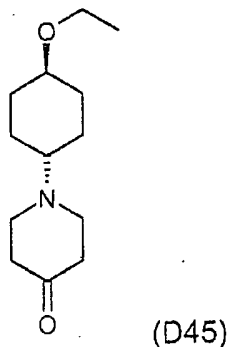


Uma solução de *trans*-N-(4-etoxicicloexil)ftalimida (D42, 16,35 g), hidrato de hidrazina (12 ml) em etanol (300 ml) e metanol (200 ml) foi agitada em refluxo durante 3 horas. O solvente foi removido para produzir uma lama, que foi tratada com dietil éter e
 15 filtrada. O filtrado foi evaporado para proporcionar o composto título como um óleo viscoso contaminado com éter (8,16 g).

Descrição 44. Iodeto de 1-etil-1-metil-4-oxopiperidínio (D44)

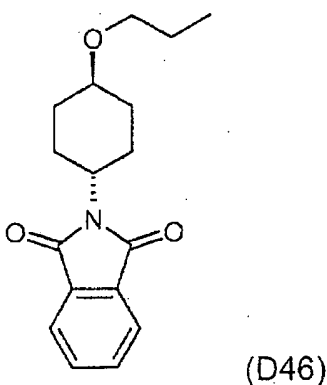


Iodometano (65 ml; 1,00 mol) foi adicionado em porções a uma solução de 1-etil-4-piperidona (100 g; 0,79 mol) em acetona (1L) a 20-30°C (resfriamento com gelo, interno).
 20 Depois de agitar durante mais 3 horas o composto título foi obtido através de filtração, e lavagem com acetona (189 g).

Descrição 45. *trans*-1-(4-Etoxicicloexil)-4-piperidona (D45)

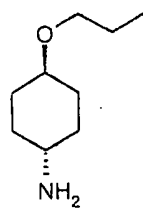
Uma mistura de metiodeto 1-etil-4-piperidona (D44, 27 g), *trans*-4-etoxicicloexilamina (D43, 8,16 g, 0,065 mol), carbonato de potássio (13,5 g), água (100 ml), e etanol (200 ml) foi aquecido durante 3 horas a 80°C, em seguida resfriado durante a noite.

- 5 A mistura foi dividida com bicarbonato de sódio aquoso e diclorometano. A camada de diclorometano foi separada, lavada com salmoura e solvente removido para produzir o composto título como um óleo de cor ambarino (13,2 g).

Descrição 46. *trans*-N-(4-Propoxicicloexil)ftalimida (D46)

Uma solução de *trans*-N-(4-barraca-butildimetilsililoxícicloexil)ftalimida (D41, 45 g) em acetonitrilo (500 ml) em temperatura ambiente foi tratada sequencialmente com trietilsilano (24 ml), tribrometo de bismuto (6 g), e (em gotas) propanal (11 ml) a 20-30°C (resfriamento com gelo, interno). Depois de mais 30 minutos a solução foi dividida, bicarbonato de sódio aquoso / acetato de etila. Secagem e evaporação da camada orgânica produziu o composto título cristalizado a partir de pentano, 20 g.

Descrição 47. *trans*-4-Propoxicicloexilamina (D47)

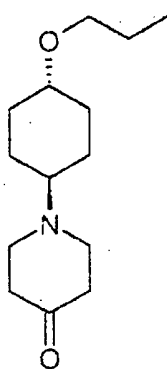


(D47)

Uma mistura de *trans*-N-(4-propoxycicloexil)ftalimida (D46, 20 g), hidrato de hidrazina (15 ml), e etanol (400 ml) foi em seguida aquecida a 80°C durante 2 horas resfriada e filtra. O filtrado foi evaporado e o resíduo resultante re-dissolvido em dietil éter, filtrado e evaporado para produzir o composto título, 11 g, novamente.

5

Descrição 48. *trans*-1-(4-Propoxycicloexil)-4-piperidona (D48)

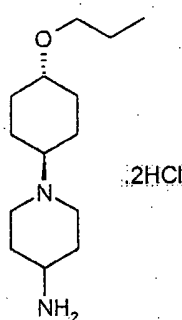


(D48)

Metodeto de 1-Etil-4-piperidona (D44, 26 g) foi adicionado a uma mistura de refluxo de *trans*-4-propoxycicloexilamina (D47, 11 g), carbonato de potássio (1 g), água (75 ml), e etanol (150 ml) durante 30 minutos, e a mistura foi aquecida durante 30 minutos a 80°C, em seguida resfriada, dividida bicarbonato de sódio aquoso / diclorometano, e purificada através de cromatografia (coluna de sílica 40+M Biotage, 0 a 10% de metanol em diclorometano contendo 0,2M de amônia) para produzir o composto título, 8 g.

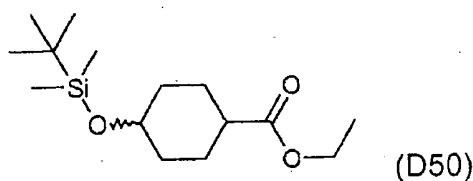
10

Descrição 49. Dicloridrato de *trans*-1-(4-Propoxycicloexil)-4-piperidinamina (D49)



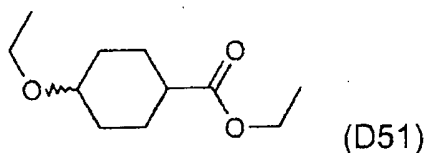
(D49)

Uma mistura de *trans*-1-(4-propoxycicloexil)-4-piperidona (D48, 7,5 g), 2M de amônia em metanol (100 ml), e 10% de paládio em pasta de carbono (100 mg) foi hidrogenada a 3,51 kg/cm² em temperatura ambiente durante 18 horas em seguida filtrada e evaporada. O resíduo foi convertido ao sal de dicloridrato para produzir o composto título, cristalizado a partir de dietil éter, 7,5 g.

Descrição**50.*****cis/trans*-etil-4-[[1,1-****dimetiletil)(dimetil)silil]óxi)cicloexanocarboxilato (D50)**

Cloro(1,1-dimetiletil)dimetilsilano (115 g; 0,76 mol) foi adicionado em porções durante 1 hora a uma solução de etil 4-hidroxycicloexanocarboxilato (118 g; 0,68 mol), imidazol (103 g; 1,52 mol) e dimetilformamida (400 ml) agitada sob uma atmosfera de argônio. Um exoterma pequeno foi observado resultando na temperatura de mistura de reação aumentando a -40°C foi observado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite em seguida vertida em 10% de solução de ácido cítrico (2 L) e extraída com dietil éter (2 x 800 ml). Os extratos de éter foram lavados com água, salmoura e em seguida secados (Na₂SO₄) e o solvente foi removido para produzir o composto título como um óleo (198,4 g)

¹H RMN δ (CDCl₃, 400 MHz): 0.01 (6H, m), 0.85 (9H, s), 1.2 (3H, m), 1.3-1.5 (2H, m), 1.6 (2H, m), 1.85-2 (3H, m), 2.15-2.3 (1H, m) 3.5 (0.4H, m) 3.86 (1H, m) 4.1 (1H, m).

Descrição 51. *cis/trans*-Etil 4-(etilóxi)cicloexanocarboxilato (D51)

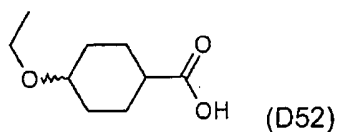
cis/trans etil 4-[[1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]óxi)cicloexanocarboxilato (D50, 35 g, 122 mmols) foi dissolvido em CH₃CN (250 ml) e Et₃SiH (1,2 eq., 146 mmols, 23 ml), BiBr₃ (4% mol, 4,9 mmols, 2,2 g) foram adicionados gota a gota em temperatura ambiente seguido por acetaldéido (1,2 eq., 8,2 ml) que foi lentamente adicionado a 25°C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi subsequenteemente vertida em uma

solução saturada aquosa de NaHCO_3 e a mistura obtida foi em seguida extraída com EtOAc (3x). Orgânicos foram combinados, lavados com salmoura, secados em Na_2SO_4 , filtrados e o solvente foi evaporado para proporcionar a mistura crua que foi purificada através de cromatografia em sílica (coluna Biotage 65i, EtOAc-nhex) para proporcionar o composto

5 título, 21 g, 87%.

^1H RMN δ (DMSO, 400 MHz): 1.1 (3H, m), 1.15 (3H, m), 1.492-3.212 (assumir 10 H, conjunto de sinais amplos e múltiplos), 3.312 (2 H, m), 4.041 (2H, m).

Descrição 52. Ácido *cis/trans*-4-(Etilóxi)cicloexanocarboxílico (D52)



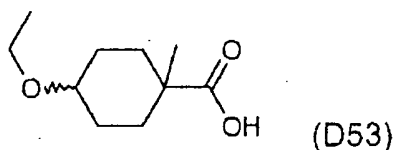
cis/trans-Etil 4-(etilóxi)cicloexanocarboxilato (D51, 21. g, 105 mmols) foi dissolvido

10 em MeOH-THF (100 ml-100 ml) e NaOH (5 eq., 0,5 mol, 40 ml, 12,5 N de solução aquosa) foi lentamente adicionado em temperatura ambiente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O THF/MeOH foi em seguida evaporado e o cru foi lavado com Et_2O . A fase aquosa foi acidificada e extraída com EtOAc (2x); orgânicos foram secados em Na_2SO_4 , filtrada e o solvente foi evaporado para proporcionar o composto título como um

15 óleo amarelo pálido, 17,3 g, 96%.

^1H RMN δ (DMSO, 400 MHz): 1.1 (3H, m), 1.3-3.201 (assumir 10H, conjunto de sinais amplos e múltiplos), 3.417 (2H, m), 12.1 (1H, s amplo).

Descrição 53. ácido *cis/trans*-4-(Etilóxi)-1-metilcicloexanocarboxílico (D53)



Uma solução agitada de diisopropilamina (2,3 eq., 0,231 mol, 33 ml) em THF seco

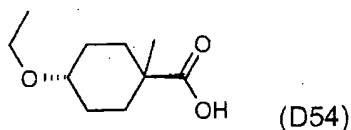
20 (400 ml) a 20°C sob argônio foi tratada durante 10 minutos com 2,5 M de n-butilítio em hexano (2,3 eq., 93 ml; 0,231 mol), em seguida permitida aquecer a 0°C e agitada durante 15 minutos. A mistura foi re-resfriada a -10°C e tratada durante 10 minutos com uma solução de ácido *cis/trans*-4-(etilóxi)cicloexanocarboxílico (D52, 17,3 g, 0,1 mol) em -50 ml de THF seco. A solução amarela resultante foi aquecida a 50°C durante 2,5 horas, em

25 seguida resfriada a 0°C e tratada com iodometano (3 eq., 0,3 mol, 19 ml). A mistura foi permitida aquecer em temperatura ambiente e agitar durante a noite. A mistura foi resfriada

a 10°C, tratada com 10% de solução de ácido cítrico (200 ml), e em seguida solvente evaporou em meio volume concentrado sob vácuo. A mistura residual foi diluída com água (200 ml) e extraída com Et₂O (2x). Os extratos combinados foram lavados com água (150 ml x 2), secados (Na₂SO₄), filtrados e concentrados sob vácuo para deixar o composto título

¹H RMN δ (DMSO, 400 MHz): 1.086 (assumir 8H, m), 1.510 (3H, m), 1.698 (1H, m), 1.781 (1H, m), 2.005 (1H, m), 3.191 (1/2H, m), 3.392 (2H, m), 3.606 (1/2H, m), 12.2 (1H, s br).

Descrição 54. Ácido *trans*-4-(Etilóxi)-1-metilcicloexanocarboxílico (D54)

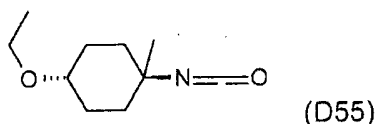


Ácido *cis/trans*-4-(etilóxi)-1-metilcicloexanocarboxílico (D53, 16,2 g, 87,1 mmols) foi dissolvido em cloreto de tionila (15 eq., 1,31 mol, ~95 ml) em temperatura ambiente e foi subsequente reluxado a 85°C durante 4 horas. A mistura foi em seguida permitida resfriar em temperatura ambiente e o cloreto de tionila foi azeotropicamente evaporado com tolueno. O resíduo foi dissolvido em THF (100 ml), tratado com uma solução aquosa a 5% de Na₂CO₃ (500 ml) e bem agitada em temperatura ambiente durante 20 minutos. O resíduo

aquoso lavado com Et₂O (2), em seguida acidificado e extraído com EtOAc (3x). Os extratos combinados foram secados (Na₂SO₄), filtrados e concentrados sob vácuo para deixar o composto título, 6,5 g, 40%,

¹H RMN δ (DMSO, 400 MHz): 1.076 (6H, m), 1.505 (6H, m), 1.693 (2H, m), 3.331 (1H, m), 3.394 (2H, q), 12.1 (1H, s br).

Descrição 55. *trans*-4-(Etilóxi)-1-isocianato-1-metilcicloexano (D55)

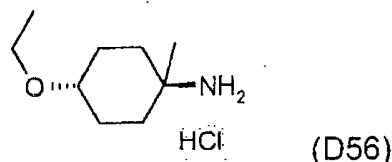


Uma solução agitada de ácido *trans*-4-(etilóxi)-1-metilcicloexanocarboxílico (D54, 5,5 g, 29,5 mmols) em tolueno (120 ml) em temperatura ambiente sob argônio foi tratada com trietilamina (1,3 eq., 37,7 mmols, 5,3 ml) e azida de difenilfosforila (1 eq., 29,5 mmols, 6,4 ml) e aquecida a 85°C durante 1 hora. A mistura foi permitida resfriar em temperatura ambiente, em seguida tratada com 1M de solução de NaOH (300 ml) e extraída com Et₂O (3x). O extrato combinado foi secado (Na₂SO₄), filtrado e concentrado sob vácuo para deixar

o composto título, 5 g, 94%.

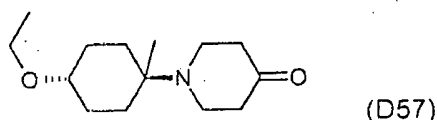
^1H RMN δ (DMSO, 400 MHz): 1.092 (3H, t), 1.330 (3H, s), 1.487-1.691 (8H, m), 3.392 (2H, q), 3.477 (1H, m).

Descrição 56. mono cloridrato de [*trans*-4-(Etilóxi)-1-metilcicloexil]amina (D56)



- 5 Uma solução de *trans*-4-(etilóxi)-1-isocianato-1-metilcicloexano (D55, 5,0 g, 27,3 mmols) em THF (100 ml) foi tratada com 5M de ácido de HCl aquoso (5,5 eq., 150 mmols, 30 ml) e agitada em temperatura ambiente sob argônio durante a noite, em seguida concentrado sob vácuo. O semi-sólido residual foi triturado com Et₂O para produzir uma primeira batelada do composto título como um sólido branco, 2,8 g. Os licores mãe foram
- 10 evaporados, dissolvidos em THF novamente (50 ml) e tratados com 5M de ácido de HCl aquoso (15 ml) e a mistura agitada durante um fim de semana em temperatura ambiente. O solvente foi em seguida evaporado e o sólido obtido foi secado no forno a 50°C antes da trituração com Et₂O. Esta trituração final proporcionou também 646 mg do composto título.
- ^1H RMN δ (DMSO, 400 MHz): 1.084 (3H, t), 1.256 (3H, s), 1.378 (2H, m), 1.619 (4H, m),
- 15 1.847 (2H, m), 3.243 (1H, m), 3.424 (2H, q), 8.090 (3H, br s).

Descrição 57. 1-[*trans*-4-(Etilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinona (D57)

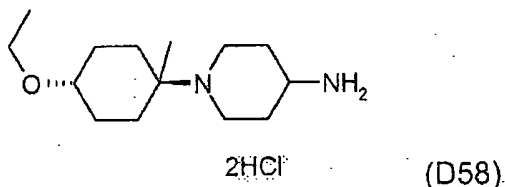


- Uma solução agitada de mono cloridrato de [*trans*-4-(etilóxi)-1-metilcicloexil]amina (D56, 3,44 g, 17,8 mmols) em uma mistura de etanol (216 ml) e água (108 ml) em temperatura ambiente sob argônio foi tratada com carbonato de potássio (1,1 eq., 19,6
- 20 mmols, 2,7 g) seguido por iodeto de 1-etil-1-metil-4-oxopiperidínio (D44, 1,5 eq., 26,7 mmols, 7,1 g), em seguida aquecida a 80°C durante 2 horas. A mistura foi permitida resfriar em temperatura ambiente em seguida o resíduo aquoso foi tratado com solução de NaHCO₃ saturada e extraída com diclorometano (3x). Os extratos combinados foram secados (Na₂SO₄) e concentrados sob vácuo para deixar o composto cru que foi cromatografado em
- 25 sílica gel (coluna Biotage 65i) eluindo com 0-10% de MeOH/NH₃/DCM para proporcionar o composto título, 2,3 g, 54%.

^1H RMN δ (DMSO, 400 MHz): 0.855 (3H, s), 1.099 (3H, t), 1.421 (2H, m), 1.544 (4H,

m), 1.793 (2H, m), 2.297 (4H, t), 2.726 (4H, t), 3.377-3.430 (3H, t + m).

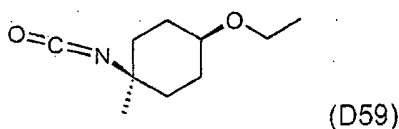
Descrição 58. dicloridrato de 1-[*trans*-4-(Etilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinamina (D58)



Uma solução de 1-[*trans*-4-(etilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinona (2,3 g, 9,62 mmols) em 2M de NH₃/MeOH (200 ml) foi tratada com 10% de Pd/C (510 mg) e agitada sob atmosfera de hidrogênio em pressão inicial de 3,51 kg/cm² durante a noite em temperatura ambiente. A mistura foi filtrada através de Kieselguhr para remover catalisador e o filtrado concentrado sob vácuo para deixar a base livre do composto título. Isto foi tratado com 10 ml de HCl (1M de solução em Et₂O) e agitado em MeOH (20 ml) durante 10 minutos. Solvente foi subsequente evaporação para proporcionar o composto título como um sólido branco 2,8 g, conversão completa.

¹H RMN δ (DMSO, 250 MHz, at 352.2K): 1.091 (6H, m br), 1.336 (2H, m), 1.695-1.865 (7H, m), 2.067 (2H, d br), 2.531 (1H, br), 3.187-3.317 (assumir 6H, conjunto de sinais amplos e múltiplos), 3.434 (2H, q), 8.496 (2H, s br).

Descrição 59. *cis*-4-(Etilóxi)-1-isocianato-1-metilcicloexano (D59)

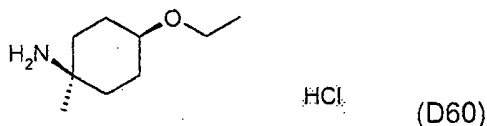


Uma solução agitada de ácido *cis/trans*-4-(etóxi)-1-metilcicloexanocarboxílico (D53, 2,0 g, 10,7 mmols) em tolueno (40 ml) em temperatura ambiente sob argônio foi tratada com trietilamina (1,95 ml, 14,0 mmols) e azida de difenilfosforila (2,3 ml, 10,7 mmols) e aquecida a 80°C durante 45 minutos. A mistura foi permitida resfriar em temperatura ambiente, em seguida tratada com 1M de solução de NaOH (50 ml) e Et₂O (50 ml), bem agitada e a solução orgânica separada, secada (Na₂SO₄) e concentrada sob vácuo para deixar um óleo amarelo (1,7 g), que foi cromatografado em sílica gel (40 g) eluindo com 0-10% de EtOAc/hexano. Isto proporcionou o composto título como o componente de *r_f* inferior (215 mg) juntamente com frações misturadas contendo ambos os isômeros.

¹H RMN (*cis* isômero) δ (CDCl₃, 400 MHz): 1.20 (3H, t), 1.32-1.50 (5H, m), 1.5-1.66 (2H, m),

1.78-1.96 (4H, m), 3.16-3.26 (1H, m), 3.48-3.58 (2H, q)

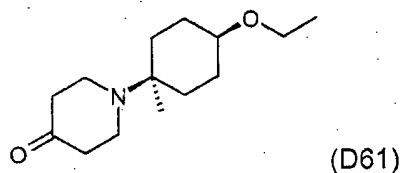
Descrição 60. Cloridrato de [cis-4-(etilóxi)-1-metilcicloexil]amina (D60)



Uma solução de cis-4-(etilóxi)-1-isocianato-1-metilcicloexano (D59, 215 mg, 1,17 mmol) em THF (5 ml) foi tratada com 5M de ácido de HCl (1 ml) e agitada em temperatura ambiente durante 18 horas, em seguida concentrada sob vácuo e o resíduo azeotropado com tolueno para remover traços de água. O óleo incolor residual foi secado sob vácuo durante 2 dias. Trituração do semi-sólido restante com Et₂O (5 ml) proporcionou o composto título como um sólido branco (213 mg, 94%).

¹H RMN δ (CDCl₃, 400 MHz): 1.19 (3H, t), 1.50 (3H, s), 1.55-1.77 (4H, m), 1.79-1.91 (2H, m), 2.02-2.15 (2H, m), 3.34-3.40 (1H, m), 3.47 (2H, q), 8.40 (3H, br s).

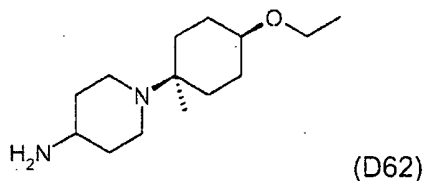
Descrição 61. 1-[cis-4-(Etilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinona (D61)



Uma solução agitada de cloridrato de [cis-4-(etilóxi)-1-metilcicloexil]amina (D60, 200 mg, 1,03 mmol) em uma mistura de etanol (12 ml) e água (6 ml) em temperatura ambiente sob argônio foi tratada com carbonato de potássio (156 mg, 1,13 mmol) seguido por iodeto de 1-etil-1-metil-4-oxopiperidínio (D44, 404 mg, 1,50 mmol), em seguida aquecida a 80°C durante 1,5 hora. A mistura foi permitida resfriar, concentrada sob vácuo em aproximadamente 7 ml, em seguida, tratada com solução de NaHCO₃ (15 ml) e extraída com diclorometano (3 x 20 ml). O extrato combinado foi secado (Na₂SO₄) e concentrado sob vácuo para deixar um óleo marrom (250 mg), que foi cromatografado em sílica gel eluindo com 0-5% de MeOH / diclorometano para proporcionar o composto título como um óleo amarelo (140 mg, 57%).

¹H RMN δ (CDCl₃, 400 MHz): 0.89 (3H, s), 1.13-1.27 (2H, m), 1.20 (3H, t), 1.68-1.80 (4H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.40-2.47 (4H, m), 2.76-2.83 (4H, m), 3.25-3.33 (1H, m), 3.52 (2H, q).

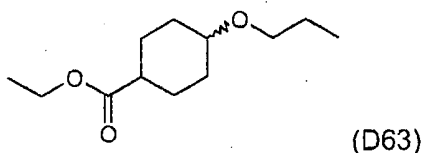
Descrição 62. 1-[cis-4-(Etilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinamina (D62)



Uma solução de 1-[cis-4-etóxi-1-metilcicloexil]-4-piperidinona (D61, 140 mg, 0,585 mmol) em 2M de NH₃/MeOH (12 ml) foi tratada com 10% de pasta de Pd/C (30 mg) e agitada sob atmosfera de hidrogênio em pressão de inicial 3,51 kg/cm² durante 2,5 dias. A mistura foi filtrada através de Kieselguhr para remover catalisador e o filtrado concentrado sob vácuo para deixar o composto título como um óleo incolor (140 mg, 100%).

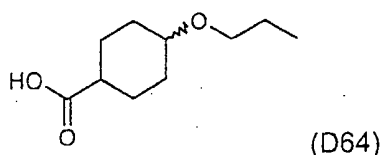
¹H RMN δ (CDCl₃, 400 MHz): 0.84 (3H, s), 1.04-1.20 (2H, m), 1.20 (3H, t), 1.37-1.50 (2H, m), 1.58-1.72 (4H, m), 1.83-2.00 (4H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 2.65-2.75 (1H, m), 2.88 (2H, br d), 3.20-3.30 (1 H, m), 3.20-3.80 (assumido 4H incluído 3.50 = 2H, q).

Descrição 63 *cis/trans*-etil 4-(Propilóxi)cicloexanocarboxilato (D63)



Propionaldeído (6,4 g) em acetonitrilo (50 ml) foi adicionado durante 30 minutos a uma solução de *cis/trans* etil 4-[[[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]óxi]cicloexanocarboxilato (D50, 25,2 g), tribrometo de bismuto (4,4 g), trietilsilano (17.5 ml) em acetonitrilo (300 ml) e a mistura foi agitada de uma outra 1,5 hora. O solvente foi parcialmente removido em seguida o resíduo foi tratado com acetato de etila e solução de bicarbonato de sódio saturada. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada com sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido para produzir o composto título contaminado com resíduos de silicone (39,1 g).

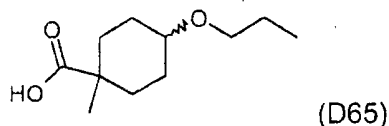
Descrição 64. Ácido *cis/trans*-4-(Propilóxi)cicloexanocarboxílico (D64)



O produto a partir da Descrição 63 (39,1 g), 40% em p/p de solução de hidróxido de sódio (150 ml) tetraidrofurano (200 ml) e metanol (150 ml) foi agitado durante aproximadamente 72 horas. O solvente foi parcialmente removido em seguida a mistura resultante foi tratada com acetato de etila e água. A camada aquosa foi separada,

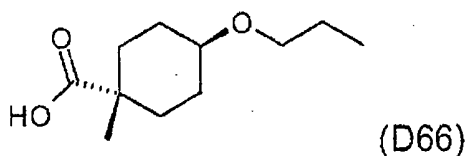
acidificada com ácido clorídrico concentrado, e extraída com dietil éter. A camada de éter foi lavada com salmoura, secada com sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido para produzir o composto título como um óleo (15,42 g).

Descrição 65. Ácido *cis/trans*-1-metil-4-(propilóxi)ciclohexanocarboxílico (D65)



5 Uma solução agitada de diisopropilamina (24 ml, 0,17 mol) em THF (300 ml) a -20°C sob argônio foi tratada durante 10 minutos com 2,5M de n-butilíto em hexano (68 ml, 0,17mol), em seguida permitida aquecer a 0°C e agitar durante 15 minutos. A mistura foi resfriada a -10°C e tratada durante 10 minutos com uma solução de ácido 4-(propilóxi)ciclohexanocarboxílico (D64, 13,8 g, 0,074 mol) em THF. A solução amarela
10 resultante foi aquecida a 50°C durante 2,5 horas, em seguida resfriada a 0°C e tratada com iodometano (13,8 ml, 0,22 mol). A mistura foi permitida aquecer em temperatura ambiente e agitar durante 20 horas quando um precipitado amarelo formou-se. A mistura foi resfriada a 10°C, tratada com 10% de solução de ácido cítrico (200 ml), em seguida concentrada sob vácuo em aproximadamente 250 ml de volume. A mistura residual foi diluída com água (200
15 ml) e extraída com Et₂O (3 x 250 ml). O extrato combinado foi secado (Na₂SO₄) e concentrado sob vácuo para deixar um óleo amarelo (15,0 g) que foi aproximadamente mistura de 60:40 de *cis:trans* isômeros.

Descrição 66. Ácido *trans*-1-metil-4-(propilóxi)ciclohexanocarboxílico (D66)

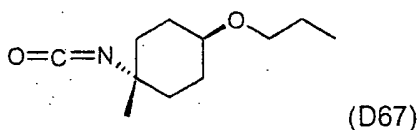


Ácido *cis/trans*-1-metil-4-(propilóxi)ciclohexanocarboxílico (D65, 13 g, 0,070 mol) foi
20 adicionado a cloreto de tionila agitado (50 ml), 0,68 mol) a 10°C e em seguida permitido aquecer em temperatura ambiente, seguido por aquecimento a 85°C durante 3 horas. A mistura foi concentrada sob vácuo e o resíduo concentrado duas vezes com tolueno para remover cloreto de tionila em excesso. O resíduo foi dissolvido em THF (100 ml), tratado com solução de NaHCO₃ dil. (250 ml) e bem agitado em temperatura ambiente durante 24
25 horas, seguido por repouso em temperatura ambiente durante 3 dias. A mistura a partir do mesmo estágio de uma reação de escala menor em 2g de ácido *cis/trans*-1-metil-4-

(propilóxi)cicloexanocarboxílico foi combinada neste momento. A mistura combinada foi concentrada sob vácuo em aproximadamente 300 ml e o resíduo aquoso lavado com Et₂O (2 x 120 ml), em seguida acidificado com 2M de ácido de HCl e extraído com EtOAc (2 x 150 ml). O extrato combinado foi secado (Na₂SO₄) e concentrado sob vácuo para deixar o
5 composto título como um sólido amarelo pálido (5,1g, 34%).

¹H RMN δ (CDCl₃, 400 MHz): 0.92 (3H, t), 1.24 (3H, s), 1.54-1.74 (8H, m), 1.78-1.88 (2H, m), 3.33-3.40 (3H, m). 1H não discernível de espectro.

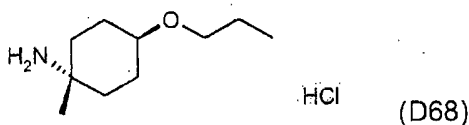
Descrição 67. *trans*-1-Isocianato-1-metil-4-(propilóxi)cicloexano (D67)



Uma solução agitada de ácido *trans*-1-metil-4-(propilóxi)cicloexanocarboxílico (D66,
10 5,1 g, 0,027 mol) em tolueno (120 ml) em temperatura ambiente sob argônio foi tratada com trietilamina (4,9 ml, 0,035 mol) e azida de difenilfosforila (5,8 ml, 0,027 mol) e aquecida a 85°C durante 1 hora. A mistura foi permitida resfriar em temperatura ambiente, em seguida tratada com 1M de solução de NaOH (200 ml) e extraída com Et₂O (2 x 150 ml). O extrato combinado foi secado (Na₂SO₄) e concentrado sob vácuo para deixar o composto título
15 como um óleo amarelo (5,0 g, 100%).

¹H RMN δ (CDCl₃, 400 MHz): 0.91 (3H, t), 1.36 (3H, s), 1.50-1.60 (4H, m), 1.65-1.80 (6H, m), 3.33 (2H, t), 3.46-3.52 (1H, m).

Descrição 68. Cloridrato de [*trans*-1-metil-4-(propilóxi)cicloexil]amina (D68)

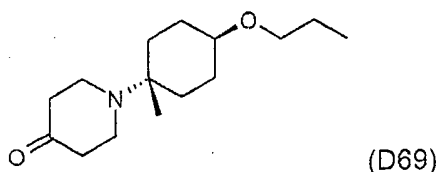


Uma solução de *trans*-1-isocianato-1-metil-4-(propilóxi)cicloexano (D67, 5,0 g,
20 0,027 mol) in THE (100 ml) foi tratada com 5M de ácido de HCl (25 ml) e agitada em temperatura ambiente sob argônio durante 20 horas, em seguida concentrada sob vácuo e o resíduo azeotropado com tolueno para remover traços de água. O semi-sólido residual foi triturado com Et₂O (120 ml) para produzir um sólido, que foi filtrado, lavado com Et₂O e secado a 50°C sob vácuo para proporcionar o composto título como um sólido branco (4,5g,
25 85%).

¹H RMN δ (CDCl₃, 400 MHz): 0.91 (3H, t), 1.47 (3H, s), 1.45-1.70 (4H, m), 1.75-2.00 (6H, m),

3.52 (2H, t), 3.40-3.48 (1H, m), 8.38 (3H, br s).

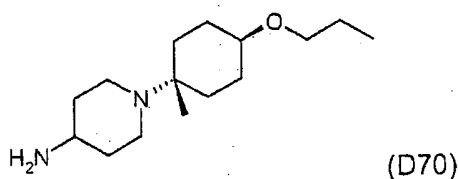
Descrição 69. 1-[*trans*-1-metil-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinona (D69)



Uma solução agitada de cloridrato de [*trans*-1-metil-4-(propilóxi)cicloexil]amina (D68, 4,5 g, 0,022 mol) em uma mistura de etanol (100 ml) e água (60 ml) em temperatura ambiente sob argônio foi tratada com carbonato de potássio (3,31 g, 0,024 mol) seguido por iodeto de 1-etil-1-metil-4-oxopiperidínio (D44, 8,91 g, 0,033 mol), em seguida aquecida a 80°C durante 2,5 horas. A mistura foi permitida resfriar, concentrada sob vácuo em aproximadamente 60 ml, em seguida o resíduo aquoso foi tratado com solução de NaHCO₃ saturada e extraído com DCM (3 x 80 ml). O extrato combinado foi secado (Na₂SO₄) e concentrado sob vácuo para deixar um óleo laranja (6,1 g) que foi cromatografado em sílica gel eluindo com 0-10% de MeOH/DCM para proporcionar o composto título como um óleo amarelo (3,45 g, 63%).

¹H RMN δ (CDCl₃, 400 MHz): 0.93 (3H, s + 3H, t), 1.48-1.72 (8H, m), 1.80-1.92 (2H, m), 2.41 (4H, t), 2.82 (4H, t), 3.35-3.45 (3H, t + m).

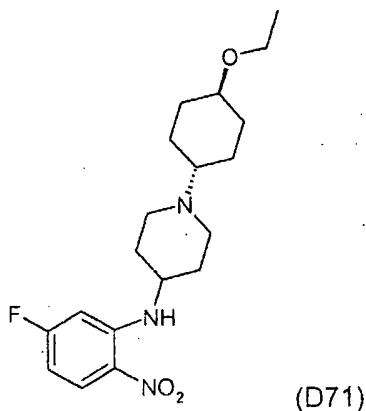
Descrição 70. 1-[*trans*-1-metil-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D70)



Uma solução de 1-[*trans*-1-metil-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinona (D69, 2,0 g, 0,0079 mol) em 2M de NH₃/MeOH (60 ml) foi tratada com 10% de Pd/C (150 mg) e agitada sob atmosfera de hidrogênio em pressão inicial de 3,86 kg/cm² durante 3,5 dias em temperatura ambiente. A mistura foi filtrada através de Kieselguhr para remover catalisador e o filtrado concentrado sob vácuo para deixar o composto título como um sólido branco (1,82g, 910/0).

¹H RMN δ (CDCl₃, 400 MHz): 0.91 (3H, t), 1.08 (3H, br s), 1.32-1.45 (2H, m), 1.5-1.60 (2H, m), 1.62-2.60 (assumir 12H, conjunto de sinais amplos), 2.70-3.10 (1H, br), 3.40-3.45 (2H, br), 3.30-3.45 (3H, m), 3.40-4.40 (2H, v br).

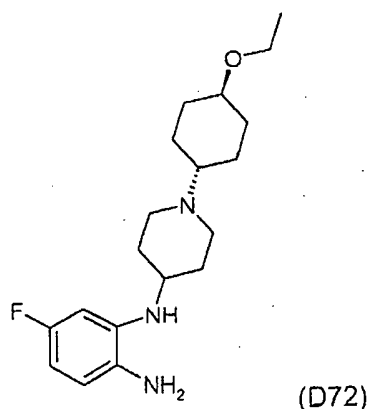
Descrição **71.** **1-[*trans*-4-(Etilóxi)cicloexil]-N-(5-fluoro-2-nitrofenil)-4-piperidinamina**



Uma solução agitada de 2,4-difluoro-1-nitrobenzeno (100 mg, 0,63 mmol) em DMF (3 ml) em temperatura ambiente sob argônio foi tratada com diisopropiletilamina (0,40 ml, 2,2 mmols) seguido por dicloridrato de 1-[*trans*-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D12, 179 mg, 0,60 mmol) e mantida em temperatura ambiente durante 20 horas, em seguida aquecida a 50°C durante 7 horas. A mistura foi concentrada sob vácuo e o resíduo tratado com 10% de solução de Na₂CO₃ (10 ml) e extraída com diclorometano (2 x 15 ml). O extrato combinado foi secado (Na₂SO₄), concentrado sob vácuo e o resíduo cromatografado em sílica gel (10g) eluindo com 0-10% de metanol/diclorometano para produzir um sólido amarelo que foi recristalizado a partir de metanol para proporcionar o composto título como um sólido de amarelo (120 mg, 55%). MH⁺ 366.

¹H RMN δ (CDCl₃, 400 MHz): 1.15-1.40 (7H, m), 1.60-1.72 (2H, m), 1.90-1.96 (2H, m), 2.05-2.18 (4H, m), 2.30-2.50 (3H, m), 2.85-2.93 (2H, m), 3.13-3.23 (1H, m), 3.38-3.50 (1H, m), 3.52 (2H, q), 6.31-6.40 (1H, m), 6.48 (1H, dd), 8.18-8.30 (2H, m).

Descrição **72.** **N²-{1-[*trans*-4-(Etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-4-fluoro-1,2-benzenodiamina**

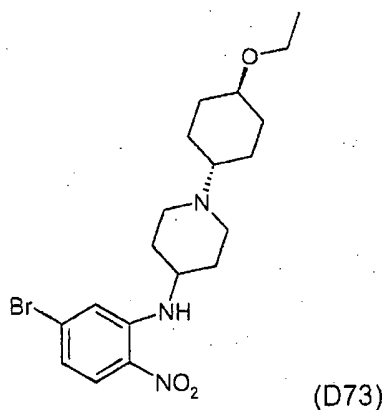


Uma solução agitada de 1-[*trans*-4-(etilóxi)cicloexil]-N-(5-fluoro-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D71, 120 mg, 0,33 mmol) em etanol (15 ml) em temperatura ambiente sob argônio foi tratada com Níquel de Raney (-20 mg) seguido por hidrato de hidrazina (0,10 ml, 3,3 mmols) e matida durante 2 horas. A mistura foi filtrada através de Kieselguhr para

remover catalisador e o filtrado concentrado sob vácuo para proporcionar o composto título como um sólido marrom pálido (110 mg, 100% de rendimento). MH^+ 336.

^1H RMN δ ($CDCl_3$, 400MHz): 1.17-1.37 (4H, m), 1.20 (3H, t), 1.42-1.54 (2H, m), 1.88-1.96 (2H, m), 2.02-2.15 (4H, m), 2.28-2.42 (3H, m), 2.92 (2H, br d), 3.07 (2H, br s), 3.13-3.25 (2H, m), 3.51 (2H, q), 3.60 (1H, br s), 6.25-6.40 (2H, m), 6.60-6.67 (1H, m),

Descrição 73. N-(5-Bromo-2-nitrofenil)-1-[*trans*-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidina (D73)

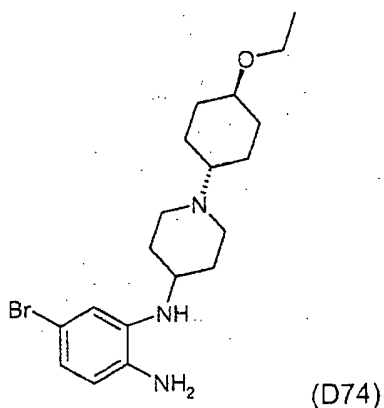


Uma mistura de 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenzeno (600 mg, 2,72 mmols) e dicloridrato de 1-[*trans*-4-(etóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D12, 807 mg, 2,72 mmols) em dimetilformamida (20 ml) foi tratada com diisopropiletilamina (1,4 ml, 8,16 mmols) em seguida aquecida com agitação durante a noite a 80°C sob argônio. A solução foi lavada com água em seguida extraída com diclorometano. O extrato foi secado (Na_2SO_4) e concentrado. O resíduo foi carregado em um cartucho de SCX e eluído primeiramente com

diclorometano (aproximadamente 30 ml) e em seguida com 2M de NH_3/MeOH (aproximadamente 30 ml). A solução metanólica foi concentrada sob vácuo para deixar um sólido amarelo/laranja (1,4 g). Este foi purificado através de cromatografia em uma coluna de sílica de amino (40+M) a eluição com 3-25% de EtOAc/hexano proporcionou o composto título (1,15g, 99%). $\text{MH}^+ = 427, 428$.

^1H RMN δ (CDCl_3 , 400MHz): 1.15-1.38 (4H, m), 1.20 (3H, t), 1.58-1.72 (2H, m), 1.88-1.98 (2H, m), 2.02-2.16 (4H, m), 2.3-2.38 (1H, m), 2.40-2.50 (2H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.13-3.24 (1H, m), 3.50 (2H, t), 6.73 (1H, dd), 7.00 (1H, d), 8.03 (1H, d), 8.14 (1H, d).

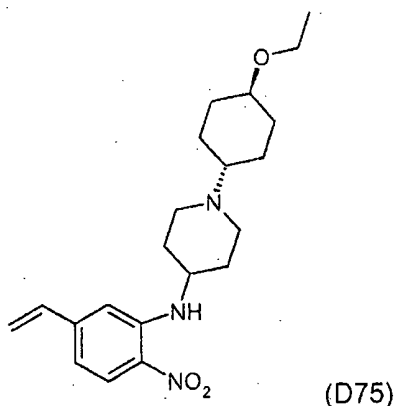
Descrição 74. 4-Bromo- N^2 -(1-[*trans*-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil)-1,2-benzenodiamina (D74)



Uma solução agitada de N-(5-bromo-2-nitrofenil)-1-[*trans*-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D73, 650 mg, 1,53 mmol) em etanol (100 ml) em temperatura ambiente sob argônio foi tratada com Níquel de Raney (100 mg) e adição gota a gota de hidrato de hidrazina (1,2 ml, 38,25 mmols) e mantida durante 3 horas. A mistura foi filtrada através de Kieselguhr e o filtrado concentrado sob vácuo para deixar o composto título como um óleo ambarino (600 mg, 99%). $\text{MH}^+ = 397, 398$.

^1H RMN δ (CDCl_3 , 400MHz): 1.20 (3H, t), 1.20-1.40 (4H, m), 1.38-1.55 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 2.25-2.43 (3H, m), 2.90 (2H, br d), 3.13-3.43 (5H, m), 3.51 (2H, t), 6.57 (1H, d), 6.70-6.78 (2H, m).

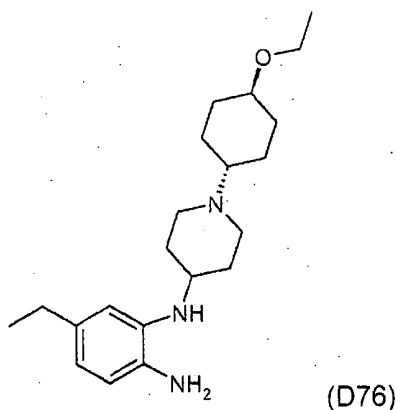
Descrição 75. N-(5-Etenil-2-nitrofenil)-1-[*trans*-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D75)



Uma solução de N-(5-bromo-2-nitrofenil)-1-[*trans*-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D73, 500 mg, 1,17 mmol) e tributilvinilestanho (0,42 ml, 1,36 mmol) em tolueno (15 ml) em temperatura ambiente sob argônio foi tratada com trifenilfosfina (77 mg, 0,29 mmol) e bis(dibenzilideno)acetona)paládio(0) (102 mg, 0,18 mmol) e aquecida a 120°C durante a noite. A mistura foi permitida resfriar, em seguida filtrada através de Kieselguhr. O filtrado orgânico foi lavado com 10% de solução de hidróxido de amônio aquosa e água, em seguida secado (Na₂SO₄) e concentrado sob vácuo para deixar um sólido marrom (aproximadamente 550 mg). Isto foi dissolvido em diclorometano e eluído através de um cartucho de SCX, em seguida coletado através de eluição com 2M de NH₃/MeOH e concentrado. O resíduo foi cromatografado em coluna de sílica 40+M Biotage KP-NHTM para proporcionar o composto título como um sólido laranja (99%). MH⁺ = 374.

¹H RMN δ (CDCl₃, 400MHz): 1.18-1.40 (4H, m), 1.20 (3H, t), 1.55-1.73 (assumir 2H, m), 25 1.90-2.00 (2H, m), 2.03-2.18 (4H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 2.40-2.50 (2H, m), 2.85-2.94 (2H, m), 3.13-3.23 (1H, m), 3.50-3.61 (1H, m), 3.51 (2H, q), 5.46 (1H, d), 5.87 (1H, d), 6.66 (1H, dd), 6.72 (2H, m), 8.14 (1H, dd), 8.22 (1H, d).

Descrição 76. 4-etil-N2-{1-[*trans*-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,2-benzenodiamina (D76)



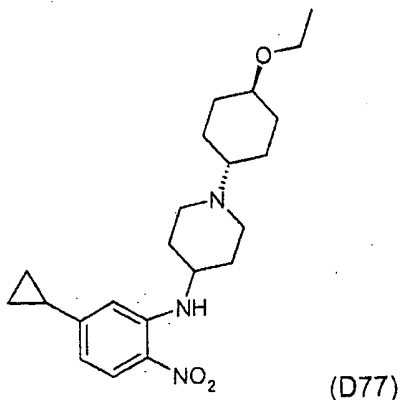
Uma mistura de N-(5-etenil-2-nitrofenil)-1-[*trans*-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D75, 440 mg, 1,17 mmol) e formato de amônio (734 mg, 11,7 mmols) em metanol (50 ml) foi agitada em temperatura ambiente sob argônio durante 10 minutos, em seguida tratada com 10% de Pd/C (261 mg, 0,2 equivalentes) e agitada durante 30 minutos. A mistura foi

5 filtrada através de Kieselguhr e concentrada para remover solvente. O resíduo foi dissolvido em diclorometano, lavado com 2M de solução de NaOH, secado (Na_2SO_4) e concentrado para deixar o composto título como um óleo pegajoso roxo (348 mg, 86%). $\text{MH}^+ = 346$.

^1H RMN δ (CDCl_3 , 400MHz): 1.18-1.40 (10H, t + t + m), 1.42-1.58 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.03-2.16 (4H, m), 2.30-2.42 (3H, m), 2.53 (2H, q), 2.86-2.95 (2H, m), 3.00-3.40 (assumir

10 5H, m), 3.51 (2H, q), 6.50 (2H, m), 6.65 (1H, d).

Descrição 77. N-(5-Ciclopropil-2-nitrofenil)-1-[*trans*-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D77)



Uma mistura de 4-ciclopropil-2-fluoro-1-nitrobenzeno (200 mg, 1,1 mmol) e dicloridrato de 1-[*trans*-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D12, 327 mg, 1,1 mmol) em

15 dimetilformamida (20 ml) foi tratada com diisopropiletilamina (0,56 ml) em seguida aquecida sob argônio a 80°C durante a noite. A solução foi lavada com água em seguida extraída com diclorometano. O extrato foi secado (Na_2SO_4) e concentrado sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e eluído através de um cartucho de SCX, primeiramente com diclorometano e em seguida com 2M de NH_3/MeOH . A solução metanólica foi concentrada

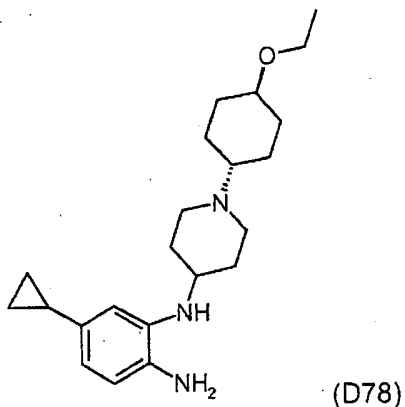
20 sob vácuo para deixar um sólido laranja escuro (300 mg), que foi purificado através de cromatografia em uma coluna de sílica 40+M Biotage KP-NHTM eluindo com 5-30% de EtOAc/hexano para proporcionar o composto título como um sólido laranja (240 mg, 60%). $\text{MH}^+ = 388$.

^1H RMN δ (CDCl_3 , 400MHz): 0.77-0.83 (2H, m), 1.03-1.11 (2H, m), 1.17-1.40 (4H, m), 1.20

25 (3H, t), 1.58-1.72 (2H, m), 1.82-1.98 (3H, m), 2.02-2.15 (4H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 2.40-2.50 (2H, m), 2.82-2.92 (2H, m), 3.13-3.24 (1H, m), 3.48-3.62 (3H, t + m), 6.18 (1H, dd), 6.55 (1H,

d), 8.05 (1H, d), 8.21 (1H, d).

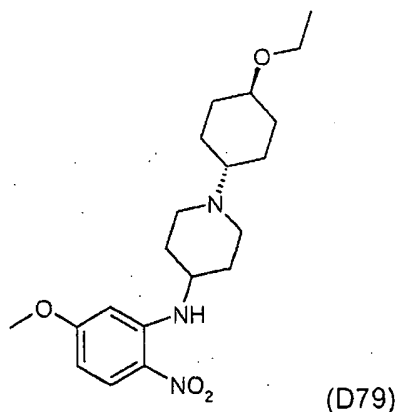
Descrição 78. 4-Ciclopropil-N2-{1-[*trans*-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,2-benzenodiamina (D78)



Uma solução agitada de N-(5-ciclopropil-2-nitrofenil)-1-[*trans*-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D77, 240 mg, 0,62 mmol) em etanol (40 ml) em temperatura ambiente sob argônio foi tratada com Níquel de Raney (50 mg) e adição gota a gota de hidrato de hidrazina (0,5 ml, 15,5 mmols) e mantida durante 2 horas. A mistura foi filtrada através de Kieselguhr e o filtrado concentrado sob vácuo para deixar o composto título como óleo de verde/amarelo (200 mg, 90%). $MH^+ = 358$.

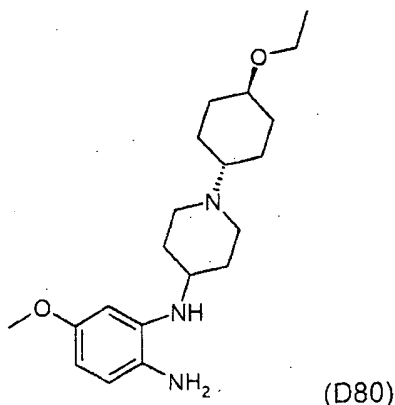
^1H RMN δ ($CDCl_3$, 400MHz): 0.57-0.63 (2H, m), 0.83-0.90 (2H, m), 1.14-1.40 (4H, m), 1.20 (3H, t), 1.40-1.60 (assumir 2H, m), 1.75-1.85 (1H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.02-2.16 (4H, m), 2.29-2.42 (3H, m), 2.87-2.93 (2H, m), 3.00-3.40 (5H, m), 3.45-3.57 (2H, q), 6.37 (1H, dd), 6.42 (1H, d), 6.62 (1H, d).

Descrição 79. 1-[*trans*-4-(Etilóxi)cicloexil]-N-[5-(metilóxi)-2-nitrofenil]-4-piperidinamina (D79)



Uma solução agitada de 3-fluoro-4-nitroanisol (120 mg, 0,70 mmol) em dimetilformamida (4 ml) em temperatura ambiente sob argônio foi tratado com diisopropiletilamina (0,43 ml, 2,4 mmols) seguido por dicloridrato de 1-[*trans*-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D12, 200 mg, 0,67 mmol) e aquecido a 50°C durante 8 horas, seguido por 90°C durante 20 horas. A mistura foi concentrada sob vácuo e o resíduo tratado com 10% de solução de Na₂CO₃ (10 ml) e extraída com diclorometano. O extrato foi secado (Na₂SO₄), concentrado sob vácuo e o resíduo cromatografado em sílica gel (5 g) eluindo com 0-10% de metanol/diclorometano para produzir um óleo amarelo, que foi cristalizado a partir de metanol (6 ml) para proporcionar o composto título como um sólido amarelo (130 mg, 52%). MH⁺ 378. ¹H RMN δ (CDCl₃, 400 MHz): 1.15-1.38 (4H, m), 1.20 (3H, t), 1.6-1.75 (2H, m), 1.90-1.96 (2H, m), 2.02-2.15 (4H, m), 2.25-2.38 (1H, m), 2.38-2.48 (2H, m), 2.82-2.92 (2H, m), 3.12-3.23 (1H, m), 3.43-3.56 (3H, m), 3.86 (3H, s), 6.16 (1H, d), 6.2 (1H, dd), 8.15 (1H, d), 8.37 (1H, d).

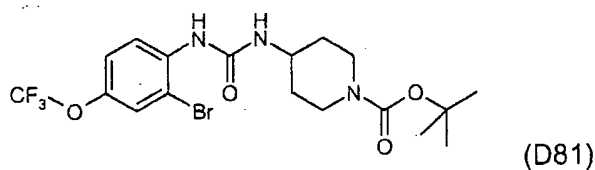
Descrição 80. N²-{1-[*trans*-4-(Etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-4-(metilóxi)-1,2-benzenodiamina (D80)



Uma solução agitada de 1-[*trans*-4-(etilóxi)cicloexil]-N-[5-(metilóxi)-2-nitrofenil]-4-piperidinamina (D79, 130 mg, 0,34 mmol) em etanol (15 ml) em temperatura ambiente sob argônio foi tratada com Níquel de Raney (~20 mg) seguido por hidrato de hidrazina (0,10 ml, 3,3 mmols) e mantida durante 2 horas. A mistura foi filtrada através de Kieselguhr para remover catalisador e o filtrado concentrado sob vácuo para proporcionar o composto título como um sólido bege (120 mg, 100% de rendimento). MH⁺ 348.

¹H RMN δ (CDCl₃, 400MHz): 1.15-1.38 (4H, m), 1.18 (3H, t), 1.40-1.55 (2H, m), 1.90-1.96 (2H, m), 2.03-2.13 (4H, m), 2.23-2.38 (3H, m), 2.85-3.10 (4H, m), 3.13-3.26 (2H, m), 3.51 (2H, q), 3.60 (1H, br s), 3.75 (3H, s), 6.15 (1H, dd), 6.25 (1H, d), 6.65 (1H, d).

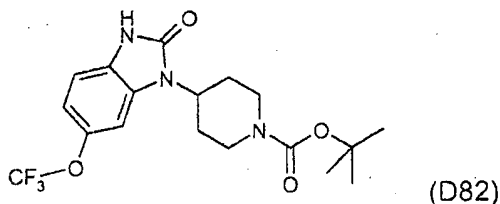
Descrição 81. 1,1-Dimetiletil 4-[[[2-bromo-4-[[trifluorometil]óxi]fenil]amino]carbonil]amino}-1-piperidinacarboxilato (D81)



Uma solução de 2-bromo-4-(trifluorometilóxi)anilina (5,1 g), em 1,4-dioxano (30 ml) foi tratada com carbonato de bis(triclorometila) (2,2 g). A mistura foi aquecida a 100°C para produzir uma solução clara em seguida permitida resfriar em temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e o resíduo foi dissolvido em diclorometano (70 ml) e 1,1-dimetiletil 4-amino-1-piperidinacarboxilato (4,0 g) foi adicionado. A mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Sílica gel foi adicionado e o solvente foi evaporado. O resíduo foi carregado em uma coluna de cromatografia em sílica gel que foi eluído com acetato de etila / hexano 0-100% seguido por cromatografia em sílica gel eluída com diclorometano/metanol 0-10% para produzir o composto título como um sólido branco de dietil éter (4.3 g).

¹HRMN δ (DMSO, 400 MHz): 1.25 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.79 (2H, m), 2.93 (2H, amplo), 3.64 (1H, m), 3.80 (2H, m), 7.21 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.66 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.19 (1H, d)

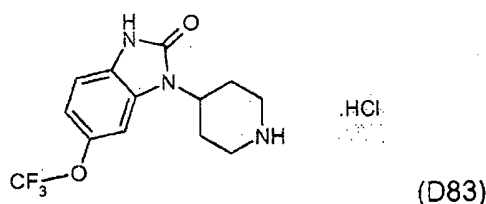
Descrição 82. 1,1-Dimetiletil 4-{2-oxo-6-[(trifluorometil)óxi]-2,3-diidro-1H-benzimidazol-1-il}-1-piperidinacarboxilato (D82)



Uma solução de tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (0,33g), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,21 g), terc-butóxido de sódio (1,1 g) em 1,4-dioxano (20 ml) foi agitada sob uma atmosfera de argônio durante 10 minutos. 1,1-Dimetiletil 4-[[[2-bromo-4-[(trifluorometil)óxi]fenil]amino)carbonil]amino]-1-piperidinacarboxilato (D81, 2,7 g) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 90°C. A mistura foi agitada nesta temperatura durante a noite. A mistura foi vertida em diclorometano que foi lavado com cloreto de amônio diluído, salmoura e secada em sulfato de sódio. O solvente foi removido e o resíduo foi cromatografado em sílica gel eluído com acetato de etila / hexano 0-50% para produzir o composto título como uma espuma sólida (1,54 g).

¹HRMN δ (DMSO, 400 MHz): 1.41 (9H, m), 1.72 (2H, s), 2.24 (2H, m), 2.85 (2H, amplo), 4.18 (2H, m), 4.31 (1H, m), 6.88 (1H, d), 7.00 (1H, d), 7.10 (1H, s).

Descrição 83. Cloridrato de 1-(4-piperidinil)-6-[(trifluorometil)óxi]-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona (D83)

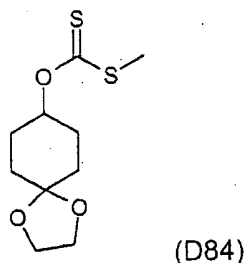


Uma solução de 1,1-dimetiletila 4-{2-oxo-6-[(trifluorometil)óxi]-2,3-diidro-1H-benzimidazol-1-il}-1-piperidinacarboxilato (D82, 1,54 g) em metanol (20 ml) foi tratada com

5 uma solução saturada de cloreto de hidrogênio em etanol (10 ml). A mistura foi agitada durante 1 hora quando o solvente foi removido para produzir o composto título como um sólido branco (1,28 g).

¹HRMN δ (DMSO, 400 MHz): 1.81 (2H, m), 2.56 (2H, m), 3.04 (2H, m), 3.40 (2H, m), 4.56 (1H, m), 6.99 (1H, m), 7.05 (1H, d), 7.50 (1H, d), 8.97 (2H, br s), 11.2 (1H, s).

10 **Descrição 84. O-1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-8-il S-metil ditiocarbonato (D84)**



Uma solução agitada de 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (D1, 8,7g, 55 mmol) em THF (110 ml) a 0°C foi tratada porção a porção com hidreto de sódio (2,7 g de 60%, 66 mmols). A mistura foi agitada durante 1 hora temperatura ambiente em seguida resfriada a 0°C e tratada gota a gota com dissulfeto de carbono (7 ml, 110 mmols). A mistura resultante foi

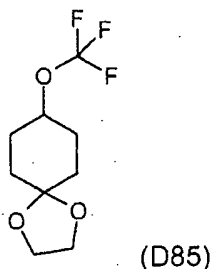
15 agitada em temperatura ambiente durante 3 horas antes de resfriar a 0°C e adicionar gota a gota iodometano (4,12 ml, 66 mmols). A mistura resultante foi agitada durante 1 hora em temperatura ambiente, em seguida tratada com solução de NH₄Cl aquosa e extraído com Et₂O. A fase orgânica foi separada e o aquoso extraído duas vezes com Et₂O. Os orgânicos combinados foram lavados com solução de NaCl saturada contendo pequena porção de

20 sulfito de hidrogênio de sódio, secados (Na₂SO₄) e concentrados sob vácuo para proporcionar o composto título como um óleo amarelo / laranja (quantitativo).

¹H RMN (CDCl₃, 400MHz): 1.62-1.72 (2H, m), 1.78-1.92 (2H, m), 1.95-2.06 (4H, m), 2.55

(3H, s), 3.92-4.02 (4H, m), 5.64-5.74 (1H, m).

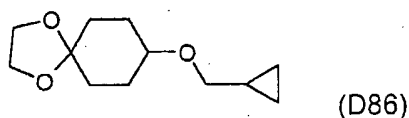
Descrição 85. 8-[(Trifluorometil)óxi]-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (D85)



Uma solução de ditiocarbonato de O-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il S-metila (D84, 500 mg) em diclorometano (5 ml) foi adicionada gota a gota a 0°C em uma mistura de diclorometano (5 ml), 70% de HF-piridina (2 ml), N-bromossuccinimida (1,8 g), e piridina (0,6 ml). Depois de um adicional de 1 hora a 0°C a reação foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso e hidróxido de sódio aquoso em pH9.

Uma reação exatamente similar em que o N-bromossuccinimida foi substituído por 1,3-dibromo-5,5-dimetilidantoina foi em seguida realizada e os produtos combinados a partir das duas reações purificadas através de cromatografia (20 g de sílica, 25% de acetato de etila em hexano) para produzir o composto título, 400 mg.

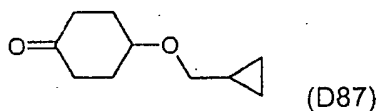
Descrição 86. 8-[(Ciclopropilmetil)óxi]-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (D86)



Uma solução agitada de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (D1, 4,0g), brometo de ciclopropilmetila (4,1 g) em N-metilpirrolidinona (20 ml) em temperatura de banho de gelo sob argônio e foi tratada porção a porção com hidreto de sódio (2,0 g de 60% de dispersão em óleo). A mistura foi permitida aquecer em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi resfriada cautelosamente, tratada com metanol e em seguida água foi adicionada e a mistura extraída com hexano. O extrato orgânico como lavado com água, em seguida secado (Na₂SO₄) e solvente removido para produzir o composto título como óleo (7,49g) contaminou com resíduos de óleo minerais.

¹HRMN δ (CDCl₃, 400 MHz): 0.18 (2H, m), 0.52 (2H, m), 0.85 (1H, m), 1.05 (1H, m), 1.55 (2H, m), 1.77-1.90 (4H, m), 3.25 (2H, m), 3.42 (1H, m), 3.95 (4H, m).

Descrição 87. 4-[(Ciclopropilmetil)óxi]cicloexanona (D87)

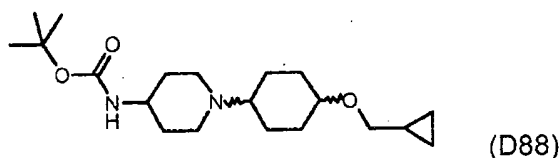


Uma solução de 8-[(ciclopropilmetil)óxi]-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (D86, 7,46 g) em tetraidrofurano (15 ml) foi tratado com 5M de ácido de HCl (40 ml) e agitada durante 3 horas. A mistura resultante foi parcialmente concentrada no evaporador giratório, diluída com água, e extraída com diclorometano (2 x). O extrato combinado foi lavado com salmoura e secado

(Na₂SO₄) e concentrado sob vácuo para proporcionar o composto título como um óleo claro (6,09 g).

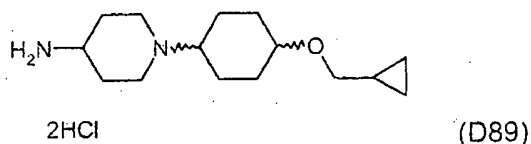
¹H RMN δ (CDCl₃, 400 MHz): 0.22 (2H, m), 0.55 (2H, m), 0.88 (1 H, m), 1.1 (1 H, m) 1.90-2.00 (2H, m), 2.05-2.13 (2H, m), 2.20-2.32 (2H, m), 2.53-2.65 (2H, m), 3.54 (2H, m), 3.74 (1H, m).

Descrição 88. *cis/trans*-1,1-Dimetiletil (1-{4-[(ciclopropilmetil)óxi]cicloexil}-4-piperidinil)carbamato (D88)



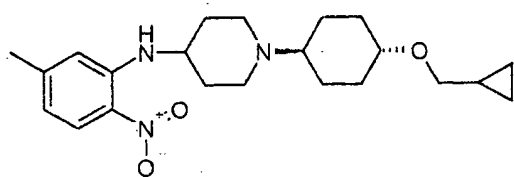
Uma solução agitada de 4-[(ciclopropilmetil)óxi]cicloexanona (D87, 6,09 g) em 1,2-dicloroetano (200 ml) sob argônio foi tratada com 1,1-dimetiletil 4-piperidinilcarbamato (7,2 g), triacetoxiboroidreto de sódio (9,8 g), em seguida a mistura resultante agitada em temperatura ambiente durante 3 dias. A mistura de reação foi diluída com diclorometano em seguida lavada com solução de Na₂CO₃ (x2), salmoura (x2), em seguida secada (Na₂SO₄) e concentrada sob vácuo. O óleo amarelo residual foi dissolvido 60-80 éter de petróleo em ebulição (~200 ml) e permitido repousar em temperatura ambiente. Os cristais que foram formados foram filtrados, lavados com gasolina e secados para produzir 3,71 g de uma mistura de *trans* e isômeros *cis* do composto título. Outras colheitas foram obtidas a partir dos licores mãe. M⁺ + H = 353.

Descrição 89. Dicloridrato de *cis/trans*-1-{4-[(Ciclopropilmetil)óxi]cicloexil}-4-piperidinamina

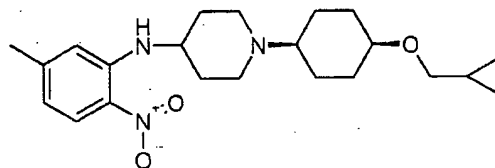


cis/trans-1,1-Dimetiletil (1-{4-[(ciclopropilmetil)óxi]cicloexil}-4-piperidinil)carbamato (D88, 3,71 g) foi dissolvido em metanol (15 ml) e tratado com uma solução de etanol saturada com cloreto de hidrogênio (20 ml) durante 2 horas. O solvente foi evaporado para produzir o composto título como um sólido branco (3,27 g). $M^+ + H = 253$.

- 5 **Descrição 90.** **1-{*trans*-4-[(Ciclopropilmetil)óxi]cicloexil}-N-(5-metil-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D90a) e 1-{*cis*-4 [(ciclopropilmetil)óxi]cicloexil}-N-(5-metil-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D90b)**



(D90a)



(D90b)

- Uma solução de dicloridrato de *cis/trans*-1-{4-[(ciclopropilmetil)óxi]cicloexil}-4-piperidinamina (D89, 1,20 g), diisopropiletilamina (3 ml) e 3-fluoro-4-nitrotolueno (1,1 g) em dimetilformamida seca (10 ml), foi aquecida a 200°C durante 20 minutos em um reator de microonda. A mistura crua foi em seguida resfriada em temperatura ambiente e carregada em um cartucho de SCX. O cartucho foi eluído com metanol seguido por 2M de amônia metanólica. A fração de amônia metanólica foi evaporada para proporcionar o produto cru que foi purificado através de cromatografia (acetato de etila / n-hexano) em uma coluna de sílica Biotage KP-NH™ para produzir, separadamente, os isômeros *cis* e *trans* do composto título.

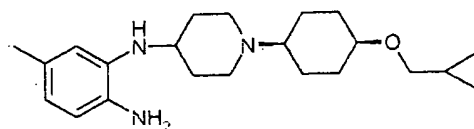
Isômero de eluição rápida (D90a; isômero *trans*) foi obtido como um sólido laranja (0,616g). $MH^+ = 388$.

- 20 ^1H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0.2 (2H, m), 0.55 (2H, m), 1.05 (1H, m), 1.4 (2H, m), 1.55-1.70 (obs, m), 1.97 (2H, m), 2.1 (2H, m), 2.45 (4H, m), 2.5 (2H, m), 2.9 (2H, m), 3.22 (2H, m), 3.52 (2H, m), 6.42 (1H, d), 6.62 (1 H, s) 8.06 (1 H, d), 8.2 (1 H, d).

Isômero de eluição lenta (D90b; isômero *cis*) foi obtido como um sólido (0,417g). $MH^+ = 388$.

- 25 ^1H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0.2 (2H, m), 0.5 (2H, m), 1.05 (1H, m), 1.3 (4H, m), 1.55-1.70 (obs, m), 1.9 (2H, m), 2.1 (4H, m), 2.35 (3H, m), 2.45 (2H, m), 3.2 (1H, m), 3.3 (2H, m), 3.56 (1 H, m), 6.43 (1 H, d), 6.61 (1 H, s) 8.08 (1H, d), 8.2 (1 H, d).

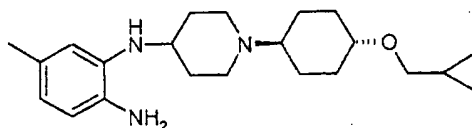
Descrição 91. ***N*²-(1-{*cis*-4-[(Ciclopropilmetil)óxi]cicloexil}-4-piperidinil)-4-metil-1,2-benzenodiamina (D91)**



(D91)

1-[(*cis*-4-[(Ciclopropilmetil)óxi]cicloexil)-N-(5-metil-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D90b, 0,417g) em etanol (30 ml), e uma suspensão aquosa de Níquel de Raney (1 ml de uma suspensão a 50%) foi agitada a 40°C durante a adição de hidrato de hidrazina (1 ml). A mistura foi agitada a 40°C durante 30 minutos, resfriada e filtrada. O filtrado foi evaporado e azeotropado com diclorometano para produzir o composto título como um sólido branco (380 mg). $M^+ + H = 394$

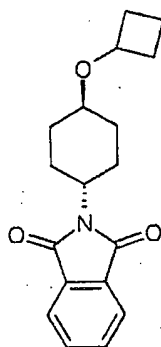
Descrição 92. N^2 -(1-{*trans*-4-[(Ciclopropilmetil)óxi]cicloexil}-4-piperidinil)-4-metil-1,2-benzenodiamina (D92)



(D92)

1-[(*trans*-4-[(Ciclopropilmetil)óxi]cicloexil)-N-(5-metil-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D90a, 0,613 g) em etanol (30 ml), metanol (40 ml) e uma suspensão aquosa de Níquel de Raney (1 ml de uma suspensão a 50%) foi agitada a 40°C durante a adição de hidrato de hidrazina (1 ml). A mistura foi agitada a 40°C durante 30 minutos, resfriada e filtrada. O filtrado foi evaporado para produzir o composto título como um sólido branco (579 mg). $M^+ + H = 394$.

Descrição 93. *trans* N-(4-Ciclobutiloxyciclexil)ftalimida (D93)

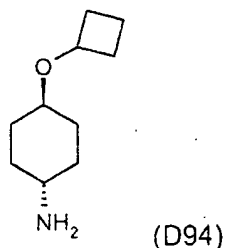


(D93)

Uma solução de *trans* N-(4-terc-butildimetilsililoxyciclexil)ftalimida (D41, 1,8g, 5

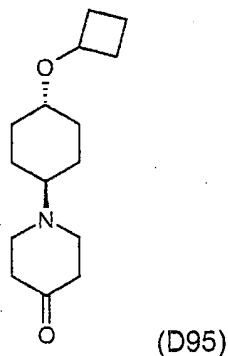
mmols) em acetonitrilo (20 ml) em temperatura ambiente foi tratada sequencialmente com trietilsilano (1,0 ml, 6 mmols), tribrometo de bismuto (240 mg, 0,5 mmol), e ciclobutanona (0,45 ml, 6 mmols). Depois de mais 30 minutos a solução foi dividida, bicarbonato de sódio aquoso / acetato etila. Secagem e evaporação da camada orgânica produziu o composto
5 título cristalizado a partir de hexano, 820 mg.

Descrição 94. *trans* 4-Ciclobutiloxicicloexilamina (D94)

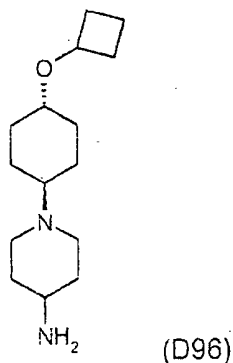


Uma mistura de *trans* N-(4-ciclobutiloxicicloexil)ftalimida (D93, 820 mg, 2,7 mmol), hidrato de hidrazina (0,5 ml, 10,0 mmols), e etanol (5 ml) foi aquecida a 80°C durante 2 horas em seguida resfriada e filtrada. O filtrado foi evaporado e o resíduo resultante re-
10 dissolvido em dietil éter, filtrado e novamente evaporado para produzir o composto título, 180 mg.

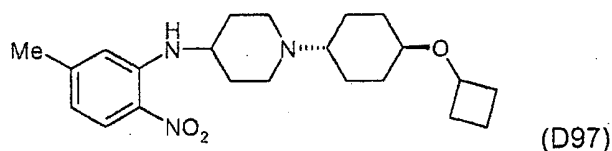
Descrição 95. *trans* 1-[4-(Ciclobutilóxi)-cicloexil]-4-piperidona (D95)



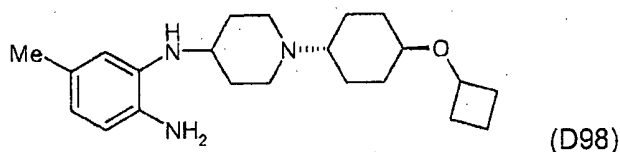
Uma mistura de *trans* 4-ciclobutiloxicicloexilamina (D94, 180 mg, 1,1 mmol), metiodeto de 1-etil-4-piperidona (D44, 540 mg, 2,0 mmols), carbonato de potássio (15 mg, 0,1 mmol), água (5 ml), e etanol (10 ml) foi aquecida durante 1 hora a 80°C, em seguida resfriada, dividida, bicarbonato de sódio aquoso / diclorometano, e purificada através de cromatografia (20 g de sílica, 0 a 10% de metanol em diclorometano contendo 0,2M de amônia) para produzir o composto título, 150 mg.
15

Descrição 96. *trans* 1-[4-(Ciclobutilóxi)-cicloexil]-4-piperidinamina (D96)

Uma mistura de *trans* 1-[4-(ciclobutilóxi)-cicloexil]-4-piperidona (D95, 150 mg, 0,6 mmol), 2M de amônia em metanol (10 ml, 20 mmol), e 10% de paládio em pasta de carbono (20 mg) foi hidrogenada em 3,51 kg/cm² em temperatura ambiente durante a noite em
5 seguida filtrada e evaporada para produzir o composto título, 130 mg.

Descrição 97. *trans* N-(5-metil-2-nitrofenil)-1-(4-ciclobutiloxiccicloexil)-4-piperidinamina (D97)

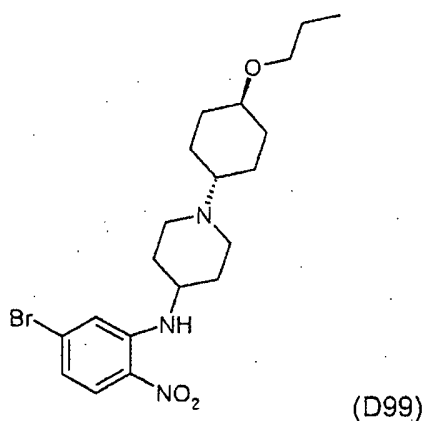
Uma mistura de 3-fluoro-4-nitrotolueno (80 mg), dimetilformamida (2,5 ml), diisopropiletilamina (0,17 ml), e *trans* 1-[4-(ciclobutilóxi)-cicloexil]-4 piperidinamina (D96, 130 mg, 0,5 mmol) foi aquecida a 80°C durante a noite. A reação resfriada foi diluída com acetato de etila e lavada três vezes com água em seguida secada, evaporada e cromatografada (5 g de sílica, 0 a 5% de metanol em diclorometano contendo 0,2 M de amônia) para produzir o composto título (60 mg).
10

Descrição 98. *trans* 5-metil-N-[1-(4-ciclobutiloxiccicloexil)-4-piperidinil]-1,2-benzenodiamina (D98)

Uma suspensão agitada de *trans* N-(5-metil-2-nitrofenil)-1-(4-ciclobutiloxiccicloexil)-4-

piperidinamina (D97, 60 mg, 0,16 mmol) em etanol (5 ml) a 50°C foi tratada com níquel de Raney (1,0 ml de 10% suspensão aquosa) seguido por adição gota a gota de hidrato de hidrazina (0,08 ml). A mistura foi aquecida na mesma temperatura durante 1 hora, em seguida filtrada através de Kieselguhr e o filtrado evaporado e re-evaporado a partir de tolueno em seguida dietil éter para proporcionar o composto título, 50 mg.

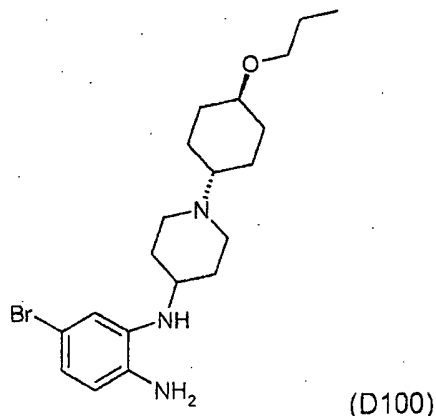
Descrição 99. N-(5-Bromo-2-nitrofenil)-1-[trans-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D99)



Uma mistura de 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenzeno (300 mg, 1,36 mmol) e dicloridrato de 1-[trans-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D49, 422 mg, 1,36 mmol) em dimetilformamida (20 ml) em temperatura ambiente foi tratada com diisopropiletilamina (0,8 ml, 3 equivalentes) em seguida aquecida a 90°C durante 5 horas sob argônio. A mistura foi lavada com água e solução de NaHCO₃ saturada em seguida extraída com diclorometano. O extrato foi secado (Na₂SO₄) e concentrado sob vácuo. O resíduo foi carregado em um cartucho de SCX e eluído primeiro com diclorometano e em seguida com 2M de NH₃/MeOH para remover o produto que foi concentrado sob vácuo para proporcionar o composto título (610 mg, 99%). MH⁺ = 441, 442.

¹H RMN δ (CDCl₃, 400MHz): 0.91 (3H, t), 1.18-1.40 (4H, m), 1.51-1.72 (assumir 4H, m), 1.85-1.97 (2H, m), 2.02-2.18 (4H, m), 2.29-2.39 (1H, m), 2.39-2.50 (2H, m), 2.84-2.94 (2H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 3.40 (2H, t), 3.41-3.55 (1H, m), 6.73 (1H, dd), 7.00 (1H, d), 8.03 (1H, d), 8.13 (1H, d).

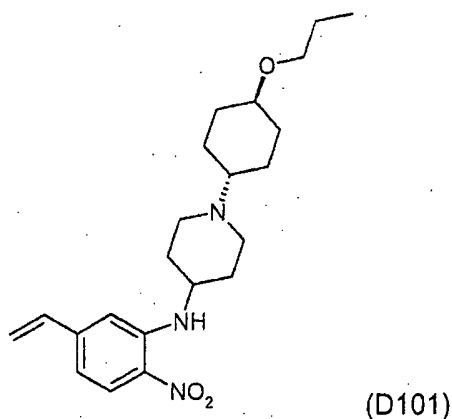
Descrição 100. 4-Bromo-N²-{1-[trans-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,2-benzenodiamina (D100)



Uma solução agitada de N-(5-bromo-2-nitrofenil)-1-[*trans*-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D99, 620 mg, 1,41 mmol) em etanol (100 ml) em temperatura ambiente sob argônio foi tratada com Níquel de Raney (80 mg) e adição gota a gota de hidrato de hidrazina (1,1 ml, 35,25 mmols) e mantida durante 3 horas. A mistura foi filtrada através de Kieselguhr e o filtrado concentrado sob vácuo para deixar o composto título como um óleo marrom (574 mg, 99%). MH⁺ = 411, 412.

¹H RMN δ (CDCl₃, 400MHz): 0.90 (3H, t), 1.20-1.40 (4H, m), 1.40-1.65 (4H, m), 1.85-1.98 (2H, m), 2.01-2.15 (4H, m), 2.26-2.40 (3H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.05-3.45 (5H, m), 3.40 (2H, t), 6.57 (1H, m), 6.69-6.76 (2H, m).

Descrição 101. N-(5-Etenil-2-nitrofenil)-1-[*trans*-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D101)

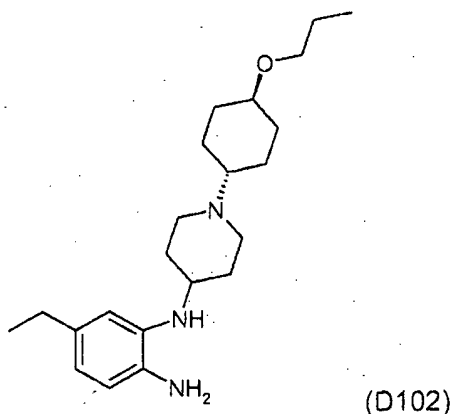


Uma solução de N-(5-bromo-2-nitrofenil)-1-[*trans*-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D99, 340 mg, 0,77 mmol) e tributilvinilestanho (0,28 ml, 0,89 mmol) em tolueno (10 ml) em temperatura ambiente sob argônio foi tratada com trifenilfosfina (51 mg, 0,19 mmol) e bis(dibenzilideno)acetona)paládio(0) (68 mg, 0,12 mmol) e aquecida a 120°C durante a noite. A mistura foi permitida resfriar, em seguida filtrada através de Kieselguhr e concentrada sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e lavado com 10% de

solução de hidróxido de amônio aquosa, em seguida secado (Na_2SO_4) e concentrado sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e eluído através de um cartucho de SCX, em seguida, coletado através de eluição com 2M de NH_3/MeOH e concentrado. O resíduo foi cromatografado em uma coluna de sílica 25+M Biotage KP- NH^{TM} utilizando 5-30% de solvente para proporcionar o composto título como um sólido amarelo (240 mg, 80%). $\text{MH}^+ = 388$.

^1H RMN δ (CDCl_3 , 400MHz): 0.91 (3H, t), 1.20-1.38 (4H, m), 1.52-1.72 (assumir 4H, m), 1.88-1.97 (2H, m), 2.03-2.16 (4H, m), 2.29-2.39 (1H, m), 2.39-2.50 (2H, m), 2.82-2.92 (2H, m), 3.10-3.21 (1H, m), 3.39 (2H, t), 3.52-3.63 (1H, t), 5.46 (1H, d), 5.87 (1H, d), 6.66 (1H, dd), 6.71-6.76 (2H, m), 8.15 (1H, d), 8.22 (1H, d).

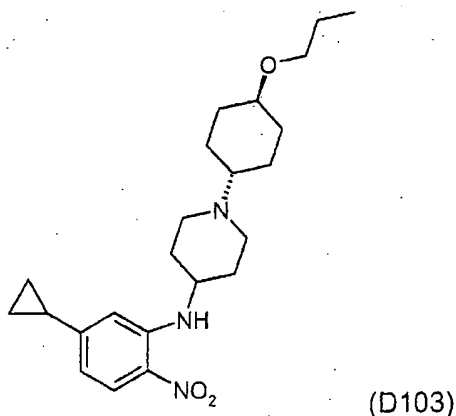
Descrição 102. 4-etil- N^2 -{1-[*trans*-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,2-30 benzenodiamina (D102)



Uma mistura de N-(5-etenil-2-nitrofenil)-1-[*trans*-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D101, 240 mg, 0,61 mmol) e formato de amônio (382,7 mg, 6,1 mmols) em metanol (25 ml) foi agitada em temperatura ambiente sob argônio durante 10 minutos, em seguida tratada com 10% de Pd/C (136 mg, 0,2 equivalentes) e agitada durante 30 minutos. A mistura foi filtrada através de Kieselguhr e concentrada para remover solvente. O resíduo foi dissolvido em diclorometano, lavado com 2M de solução de NaOH, secado (Na_2SO_4) e concentrado sob vácuo para deixar o composto título como um óleo pegajoso roxo (180 mg, 82%). $\text{MH}^+ = 360$.

^1H RMN δ (CDCl_3 , 400MHz): 0.91 (3H, t), 1.16-1.38 (7H, m), 1.42-1.62 (4H, m), 1.88-1.97 (2H, m), 2.01-2.12 (4H, m), 2.25-2.42 (3H, m), 2.53 (2H, q), 2.84-2.94 (2H, m), 2.95-3.40 (5H, m), 3.40 (2H, t), 6.47-6.61 (2H, m), 6.65 (1 H, d).

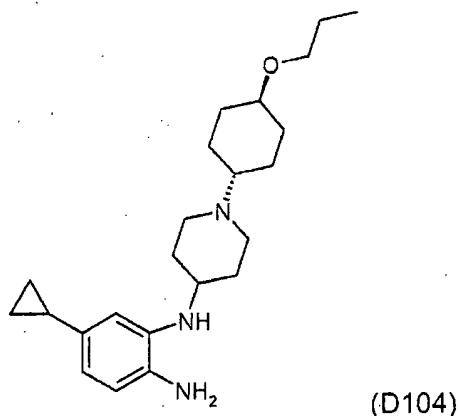
Descrição 103. N-(5-Ciclopropil-2-nitrofenil)-1-[*trans*-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D103)



Uma mistura de 4-ciclopropil-2-fluoro-1-nitrobenzeno (100 mg, 0,55 mmol) e dicloridrato de 1-[*trans*-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D49, 170 mg, 1 equivalente) em dimetilformamida (10 ml) foi tratada com diisopropiletilamina (0,28 ml) em seguida aquecida e agitada sob argônio a 80°C durante a noite. A solução foi lavada com água em
 5 seguida extraída com diclorometano. O extrato foi secado (Na₂SO₄) e concentrado sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e eluído através de um cartucho de SCX, primeiramente com diclorometano e em seguida com 2M de NH₃/MeOH. A solução metanólica foi concentrada sob vácuo para deixar um sólido laranja escuro (140 mg) que foi purificado através de cromatografia em uma coluna de sílica 40+M Biotage KP-NH™ eluindo
 10 com 5-30% de EtOAc/hexano para proporcionar o composto título como um sólido laranja (110 mg, 50%). MH⁺ = 402.

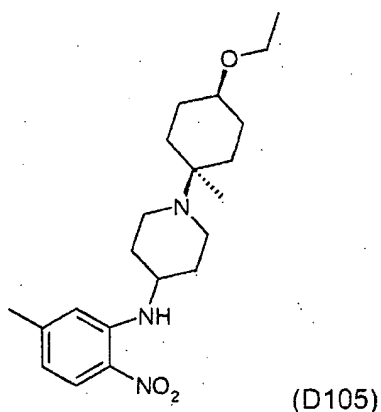
¹H RMN δ (CDCl₃, 400MHz): 0.76-0.82 (2H, m), 0.90 (3H, t), 1.03-1.11 (2H, m), 1.19-1.40 (assumir 4H, m), 1.52-1.72 (assumir 4H, m), 1.82-1.98 (assumir 3H, m), 2.02-2.15 (4H, m), 2.18-2.39 (1H, m), 2.40-2.50 (2H, m), 2.80-2.92 (2H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 3.40 (2H, t),
 15 3.50-3.60 (1H, m), 6.19 (1H, dd), 6.55 (1H, d), 8.05 (1H, d), 8.21 (1H, d).

Descrição 104. 4-Ciclopropil-*N*²-{1-[*trans*-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,2-benzenodiamina (D104)



Uma solução agitada de N-(5-ciclopropil-2-nitrofenil)-1-[*trans*-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D103, 110 mg, 0,27 mmol) em etanol (20 ml) em temperatura ambiente sob argônio foi tratada com Níquel de Raney (30 mg) e adição gota a gota de hidrato de hidrazina (0,2 ml, 6,75 mmols) e mantida durante 2 horas. A mistura foi filtrada através de Kieselguhr e o filtrado concentrado sob vácuo para deixar o composto título como um óleo verde / amarelo (70 mg, 70%). MH⁺ = 372.

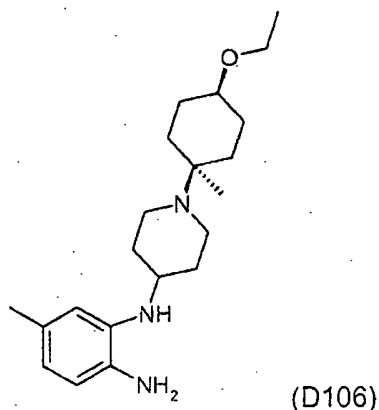
Descrição 105. 1-[*cis*-4-(Etilóxi)-1-metilcicloexil]-N-(5-metil-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D105)



Uma solução agitada de 1-[*cis*-4-(etilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinamina (D62, 140 mg, 0,58 mmol) em dimetilformamida (3 ml) em temperatura ambiente sob argônio foi tratada com diisopropiletilamina (0,124 ml, 0,70 mmol) e 3-fluoro-4-nitrotolueno (124 mg, 0,80 mmol) e aquecida a 80°C durante 18 horas. A mistura foi concentrada sob vácuo e o resíduo tratado com 10% de solução de Na₂CO₃ e extraída com diclorometano. O extrato foi secado (Na₂SO₄), concentrado sob vácuo e o resíduo cromatografado em sílica gel (10 g) eluindo com 0-10% de metanol/diclorometano para proporcionar o composto título como um óleo amarelo (170 mg, 78%). MH⁺ 376.

¹H RMN δ (CDCl₃, 400 MHz): 0.85 (3H, s), 1.05-1.20 (2H, m), 1.21 (3H, t), 1.60-1.72 (6H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.28-2.40 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.80-2.90 (2H, m), 3.22-3.32 (1H, m), 3.47-3.57 (3H, t + m), 6.41 (1H, dd), 6.62 (1H, s), 8.06 (1H, d), 8.19 (1H, d).

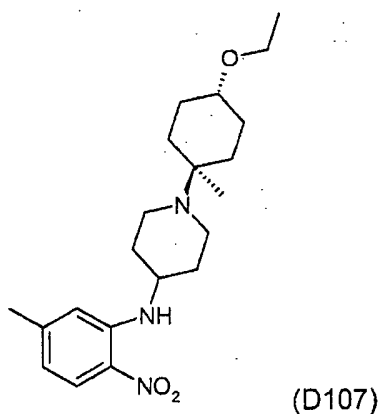
Descrição 106. N²-{1-[*cis*-4-(Etilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinil}-4-metil-1,2-benzenodiamina (D106)



Uma solução agitada de 1-[cis-4-(etilóxi)-1-metilcicloexil]-N-(5-metil-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D105, 170 mg, 0,45 mmol) em etanol (12 ml) em temperatura ambiente sob argônio foi tratada com Níquel de Raney (~20 mg) seguido por hidrato de hidrazina (0,15 ml, 4,8 mmols) e mantida durante 2 horas. A mistura foi filtrada através de Kieselguhr para
5 remove catalisador e o filtrado concentrado sob vácuo para proporcionar o composto título como um óleo cinza pálido (150 mg, 96% de rendimento). MH+ 346.

¹H RMN δ (CDCl₃, 400MHz): 0.85 (3H, s), 1.05-1.15 (2H, m), 1.20 (3H, t), 1.40-1.52 (2H, m), 1.60-1.75 (4H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.18-2.30 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.85-2.92 (2H, m), 3.00-3.35 (5H, m), 3.50 (2H, q), 6.44-6.50 (2H, m), 6.62 (1H, d).

Descrição 107. 1-[trans-4-(Etilóxi)-1-metilcicloexil]-N-(5-metil-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D107)

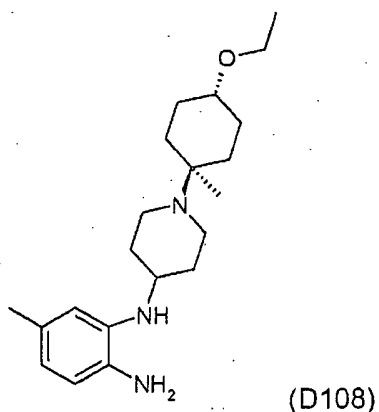


A solução agitada de 1-[trans-4-(etilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinamina (D58 base livre, 200 mg, 0,83 mmol) em dimetilformamida (5 ml) em temperatura ambiente sob argônio foi tratada com diisopropiletilamina (0,28 ml, 1,6 mmol) e 3-fluoro-4-nitrotolueno (170 mg, 1,1 mmol) e aquecido a 80°C durante 18 horas. A mistura foi concentrada sob vácuo e o resíduo
15 tratado com 10% de solução de Na₂CO₃ e extraída com diclorometano. O extrato foi secado

(Na₂SO₄), concentrado sob vácuo e o resíduo cromatografado em sílica gel (10 g) eluindo com 0-10% de metanol/diclorometano para proporcionar o composto título como um óleo amarelo (180 mg, 58%). MH⁺ 376.

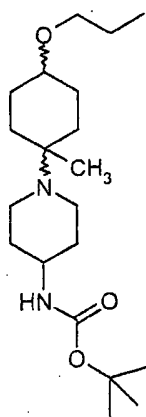
- ¹H RMN δ (CDCl₃, 400 MHz): 0.93 (3H, s), 1.20 (3H, t), 1.40-1.70 (8H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.02-2.12 (2H, m), 2.28-2.38 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.90-2.98 (2H, m), 3.34-3.42 (1H, m), 3.45-3.58 (3H, q + m), 6.42 (1H, dd), 6.62 (1H, s), 8.05 (1H, d), 8.17 (1H, d).

Descrição 108. N²-(1-[*trans*-4-(Etilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinil)-4-metil-1,2-benzenodiamina (D108)



- Uma solução agitada de 1-[*trans*-4-(etilóxi)-1-metilcicloexil]-N-(5-metil-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D107, 180 mg, 0,48 mmol) em etanol (12 ml) em temperatura ambiente sob argônio foi tratada com Níquel de Raney (~20 mg) seguido por hidrato de hidrazina (0,15 ml, 4,8 mmols) e mantida durante 2 horas. A mistura foi filtrada através de Kieselguhr para remover catalisador e o filtrado concentrado sob vácuo para proporcionar o composto título como um óleo amarelo muito pálido (160 mg, 97% de rendimento). MH⁺ 346.
- ¹H RMN δ (CDCl₃, 400MHz): 0.92 (3H, s), 1.20 (3H, t), 1.38-1.57 (6H, m), 1.62-1.72 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.07 (2H, br d), 2.22-2.32 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.96 (2H, br d), 3.00-3.30 (4H, m), 3.33-3.38 (1H, m), 3.48 (2H, q), 6.42-6.50 (2H, m), 6.62 (1H, d).

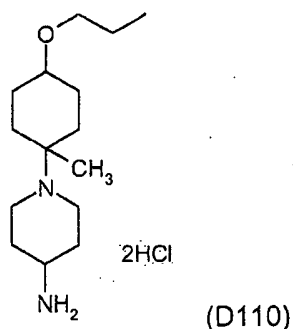
Descrição 109. *cis/trans* 1,1-Dimetiletil {1-[1-metil-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}carbamato (D109)



(D109)

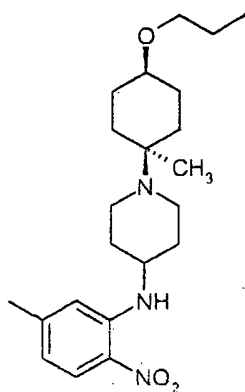
Um frasco de três gargalos foi equipado com uma armadilha Dean-Stark e um condensador conectado a argônio. O frasco foi carregado com 1,1-dimetiletil 4-piperidinilcarbamato (1,1 eq., 7 mmols, 1,4 g), 4-(propilóxi)cicloexanona (D19, 1 eq., 6,4 mmols, 1 g), 1,2,3-triazol (1,2 eq., 7,7 mmols, 0,53 g) e 50 ml de tolueno seco. A mistura foi
 5 refluxada a 130°C durante 6 horas sob argônio em seguida resfriada em temperatura ambiente e adicionada em uma solução de brometo de metilmagnésio (3M em Et₂O) (4 eq., 25,6 mmols, 8,5 ml) a < 25°C durante 20 minutos. Precipitação a partir de um sólido foi observada: extra de 50 ml de tetraidrofurano foram adicionados e a temperatura foi rigorosamente mantida a 10°C através de um banho de gelo. A mistura foi agitada em
 10 temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi em seguida resfriada a 0°C e foi lentamente extingüida com uma solução saturada aquosa de cloreto de amônio. A mistura foi subsequentelemente trazida em temperatura ambiente, diluída com EtOAc e as duas fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (2x), os orgânicos foram combinados, secados em sulfato de sódio, filtrados e o solvente foi evaporado para
 15 proporcionar o produto cru que foi subsequentelemente purificado através de cromatografia em sílica gel (MeOH-NH₃-DCM) para proporcionar do composto título como um óleo amarelo (0,66 g, 30%). M⁺ + H = 355.

Descrição 110. Dicloridrato de cis/trans 1-[1-metil-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D110)

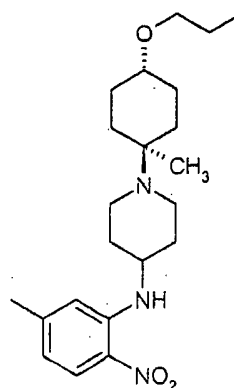


cis/trans 1,1-dimetiletil {1-[1-metil-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil]carbamato (D109, 0,66g, 1,8 mmol) foi dissolvido em Et₂O (10 ml) e HCl (5 ml de uma solução a 4M em 1,4-dioxano) foi adicionado em temperatura ambiente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 6 horas. O solvente foi subsequêntemente evaporado para proporcionar o produto cru (440 mg) que foi diretamente utilizado para a próxima etapa. M⁺ + H = 255.

Descrição 111. *cis* e *trans* N-(5-metil-2-nitrofenil)-1-[1-metil-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (*cis* = D111a; *trans* = D111b)



D111a



D111b

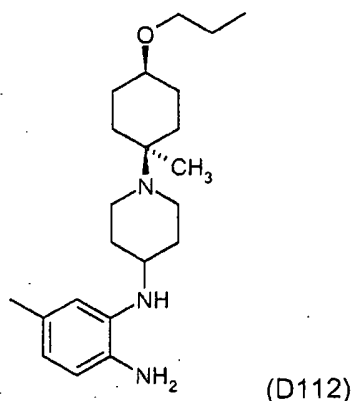
Dicloridrato de *cis/trans* 1-[1-metil-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D110, 1 eq., 440 mg, 1,3 mmol) foi dissolvido em dimetilformamida (4 ml) e base de Hunigh (3 eq., 0,68 ml) seguido por 2-fluoro-4-metil-1-nitrobenzeno (1 eq., 200 mg) foram adicionados em temperatura ambiente e a mistura foi agitada a 100°C durante a noite. A mistura crua foi em seguida resfriada em temperatura ambiente e vertida em água / salmoura. A solução aquosa foi extraída com EtOAc (3x) e orgânicos foram alternativamente lavados com água (1x) e salmoura (1x). Os orgânicos foram combinados, secados em Na₂SO₄, filtrados e o solvente foi evaporado para proporcionar o produto cru que foi purificado por cromatografia e cartucho de SCX para produzir os dois isômeros de composto título separados, (*cis*, 57 mg)

e (*trans*, 49 mg). $M^+ + H = 390$.

isômero *cis* (D111a): $^1\text{HRMN } \delta$ (DMSO, 500 MHz): 0.868 (6H, m), 1.392 (2H, m amplo), 1.478 (8H, m), 1.739 (2H, m), 1.992 (2H, d), 2.294 (5H, m), 2.821 (2H, d), 3.300 (2H sob pico de água), 3.359 (1H, s amplo), 3.646 (1H, s amplo), 6.504 (1H, d), 6.932 (1H, s), 7.954 (1H, d), 8.023 (1H, d).

isômero *trans* (D111b): $^1\text{HRMN } \delta$ (DMSO, 500 MHz): 0.849 (6H, m), 1.107 (2H, t), 1.499 (8H, m), 1.869 (2H, d), 1.993 (2H, d), 2.886 (5H, m), 2.790 (2H, d), 3.197 (1H, m), 3.315 (2H sob pico de água), 3.652 (1 H, m amplo), 6.505 (1 H, d), 6.936 (1H, s), 7.957 (1 H, d), 8.040 (1 H, d).

10 **Descrição 112. (2-amino-5-metilfenil){1-[*cis*-1-metil-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}amina (D112)**

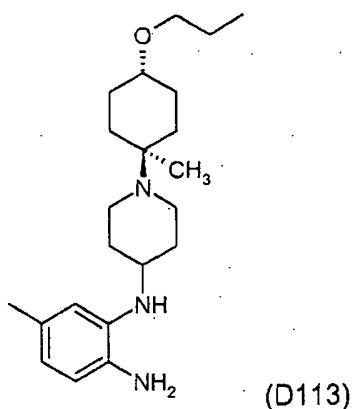


15 N-(5-metil-2-nitrofenil)-1-[*cis*-1-metil-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D111a, 57 mg, 0,147 mmol) foi dissolvido em EtOH (5 ml) e Ni de Raney (0,2 ml de uma suspensão aquosa a 50%) foi adicionado em temperatura ambiente. A mistura foi aquecida a 60°C e

20 hidrato de hidrazina (10 eq., 1,47 mmol, 0,046 ml) foi adicionada gota a gota a 60°C. A reação foi agitada a 60°C durante 4 horas. A mistura foi resfriada em temperatura ambiente e foi filtrada através de celite. O solvente foi subsequente evaporação para proporcionar o composto título (53 mg, conversão completa). $M^+ + H = 360$.

$^1\text{HRMN } \delta$ (DMSO, 400 MHz): 0.861 (6H, m), 1.413 (10H, m), 1.723 (2H, dd), 1.939 (2H, d), 2.100 (3H, s), 2.151 (2H, t), 2.881 (2H, d), 3.177 (1H, s amplo), 3.306 (nH sob o pico de água), 4.043 (1H, d), 4.253 (1H, s amplo), 6.178 (1H, d), 6.263, (1H, s), 6.413 (1H, d).

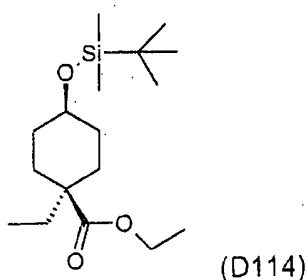
Descrição 113. (2-amino-5-metilfenil){1-[*trans*-1-metil-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}amina (D113)



N-(5-metil-2-nitrofenil)-1-[*trans*-1-metil-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D111b, 49 mg, 0,126 mmol) foi dissolvido em EtOH (5 ml) e Ni Raney (0,2 ml de uma suspensão aquosa a 50%) foi adicionado em temperatura ambiente. A mistura foi aquecida a 60°C e hidrato de hidrazina (10 eq., 1,26 mmol, 0,039 ml) foi adicionado gota a gota a 60°C. A reação foi agitada a 60°C durante 4 horas. A mistura foi resfriada em temperatura ambiente e foi filtrada através de celite. O solvente foi subseqüentemente evaporado para proporcionar o composto título (45 mg, conversão completa). $M^+ + H = 360$.

$^1\text{HRMN } \delta$ (DMSO, 400 MHz): 0.841 (6H, m), 1.086 (2H, t), 1.335 (2H, q), 1.481 (6H, m), 1.871 (2H, d), 1.942 (2H, d), 2.121 (5H, m), 2.855 (2H, d), 3.186 (2H, m amplo), 3.326 (2H sob o pico de água), 4.074 (1H, d), 4.258 (1H, s amplo), 6.177 (1H, d), 6.268 (1H, s), 6.412 (1H, d).

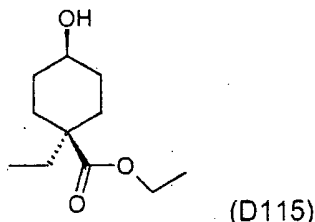
Descrição 114. *cis*-Etila 1-Etil-4-(terc-butildimetilsililóxi)-cicloexanocarboxilato (D114)



Em uma solução de diisopropilamina (5,7 ml, 40 mmols) em THF (150 ml) a 0°C foi adicionado n-butilítio (16 ml de 2,5M em hexano, 40 mmols). Depois de mais 10 minutos a 0°C, foi resfriada a -70°C e etil 4-(terc-butildimetilsililóxi)cicloexanocarboxilato (D50, 8,6 g) em tetraidrofurano (30 ml) foi adicionado. Depois de 1 hora a -70°C iodoetano (7,2 ml) foi adicionado e a solução foi permitida aquecer em temperatura ambiente. Depois de 2 horas em temperatura ambiente foi dividida entre cloreto de amônio aquoso/acetato de etila e a

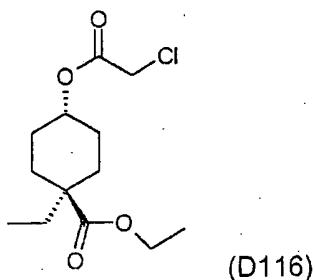
camada orgânica secada, evaporada, e purificada através de cromatografia (50 g sílica, 0 a 10% de acetato de etila, em hexano) para produzir o composto título, 6,2 g.

Descrição 115. *cis*-Etil 1-etil-4-hidroxícicloexanocarboxilato (D115)



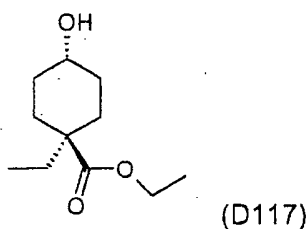
Uma mistura de *cis*-etil 1-etil-4-(terc-butildimetilsililóxi)-cicloexanocarboxilato (D114, 6,2 g, 20 mmols) e fluoreto de tetrabutilamônio (25 ml de 1M em tetraidrofurano, 25 mmols) foi agitado durante 18 horas em temperatura ambiente, em seguida dividida entre ácido cítrico aquoso / dietil éter e a camada orgânica secada, evaporada, e purificada através de cromatografia (20 g de sílica, 0 a 50% de acetato de etila em hexano) para produzir o composto título, 4,0 g.

Descrição 116. *trans*-Etil 1-etil-4-(cloroacetóxi)cicloexanocarboxilato (D116)



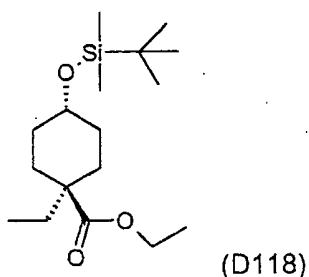
Em uma mistura de *cis*-etil 1-etil-4-hidroxícicloexanocarboxilato (D115, 4,0 g, 20 mmols), trifenilfosfina (6,5 g, 25 mmols), ácido cloroacético (2,4 g, 25 mmols), e THF (100 ml) a 0°C foi adicionado azodicarboxilato de diisopropila (5,0 ml, 25 mmols) gota a gota. Depois de um adicional de 76h em temperatura ambiente a solução foi evaporada e purificada por cromatografia (50 g de sílica, 10 a 50% de acetato de etila em hexano) para produzir o composto título, 3,0 g.

Descrição 117. *trans*-Etil 1-etil-4-hidroxícicloexanocarboxilato (D117)



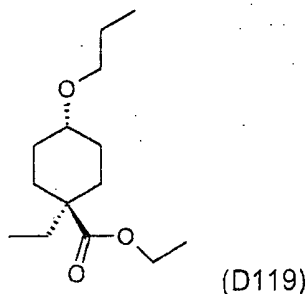
Uma mistura de *trans*-etil 1-etil-4-(cloroacetóxi)-cicloexanocarboxilato (D116, 3,0 g, 12 mmols) e carbonato de potássio (1,7 g, 12 mmols) em metanol (50 ml) foi agitada 1 hora em temperatura ambiente em seguida dividida, cloreto de amônio aquoso / acetato de etila e a camada orgânica secada, evaporada, e purificada por cromatografia (20 g de sílica, 0 a 50% de acetato de etila em hexano) para produzir o composto título, 1,5 g.

Descrição 118. *trans*-Etil 1-etil-4-(terc-butildimetilsililóxi)cicloexanocarboxilato (D118)



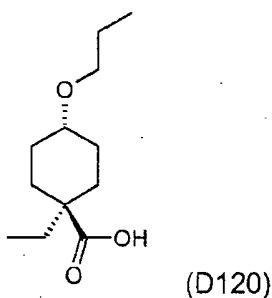
Uma mistura de *trans*-etil 1-etil-4-hidroxycicloexanocarboxilato (D117, 1,5 g, 7,5 mmols), cloreto de terc-butildimetilsilila (1,2 g, 8,0 mmols), imidazol (1,1g, 16,0 mmols), e dimetilformamida (10 ml) foi agitada durante a noite em temperatura ambiente em seguida dividida, água / acetato de etila e a camada orgânica secada, evaporada, e purificada através de cromatografia (20 g de sílica, 0 a 10% de acetato de etila em hexano) para produzir o composto título, 1,8 g.

Descrição 119. *trans*-Etil 1-etil-4-propoxicicloexanocarboxilato (D119)



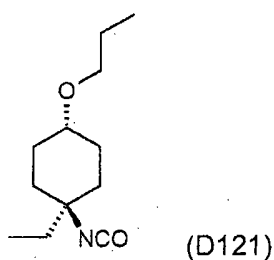
Em uma mistura de *trans*-etil 1-etil-4-(terc-butildimetilsililóxi)-cicloexanocarboxilato (D118, 1,8 g, 6,0 mmols), trietilsilano (1,3 ml, 8,0 mmols), tribrometo de bismuto (0,3 g, 0,6 mmol), e acetonitrilo (25 ml) a 0°C foi adicionado propanal (0,6 ml, 8,0 mmols). A mistura foi agitada 30 minutos em temperatura ambiente em seguida dividida, bicarbonato de sódio aquoso / acetato de etila e a camada orgânica secada e evaporada, produzindo o composto título como uma mistura de 1:1 com terc-butildimetilsilil trietil siloxano, 2,7 g.

Descrição 120. Ácido *trans*-1-etil-4-propoxicicloexanocarboxílico (D120)



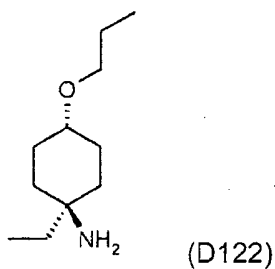
Uma mistura de *trans*-etil 1-etil-4-propoxycicloexanocarboxilato (D119, 2,7 g, 5,5 mmols), metanol (50 ml), THF (50 ml) e 12,5M de hidróxido de sódio aquoso (4,0 ml, 50 mmols) foi agitado durante a noite a 50°C em seguida concentrada sob vácuo e dividida, acetato etila / água. A camada aquosa foi acidificada e extraída com dietil éter que foi
5 secado e evaporado, produzindo o composto título, 450 mg.

Descrição 121. Isocianato de *trans*-1-etil-4-propoxycicloexila (D121)



Uma mistura de ácido *trans*-1-etil-4-propoxycicloexanocarboxílico (D120, 450 mg, 2,1 mmols), difenilfosforil azida (0,4 ml, 1,8 mmol), trietilamina (0,27 ml, 0,2 mmol), e tolueno (10 ml) foi aquecido durante 30 minutos a 100°C, em seguida resfriada, lavada com água, e
10 purificada por cromatografia (10 g de sílica, 0 a 20% de acetato de etila em hexano) para produzir o composto título, 240 mg.

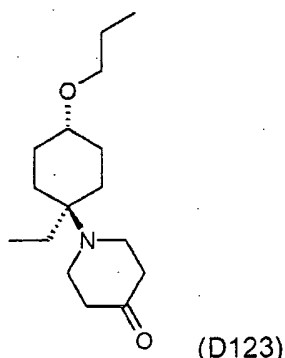
Descrição 122. Ácido *trans*-1-etil-4-propoxycicloexanocarboxílico



Uma mistura de isocianato de *trans*-1-etil-4-propoxycicloexila (D121, 240 mg, 1,1 mmol), THF (4 ml), e 5M de ácido clorídrico aquoso (1 ml, 5,0 mmols) foi agitado em
15 temperatura ambiente durante 2 horas em seguida purificado através de cromatografia de

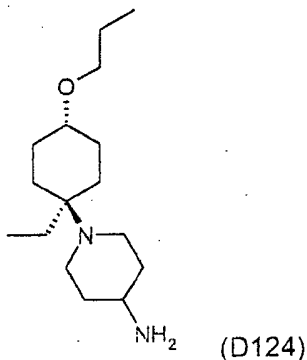
troca iônica utilizando resina de SCX para produzir o composto título, 90 mg.

Descrição 123. *trans*-1-[4-(Propóxi)-1-etilcicloexil]-4-piperidona (D123)



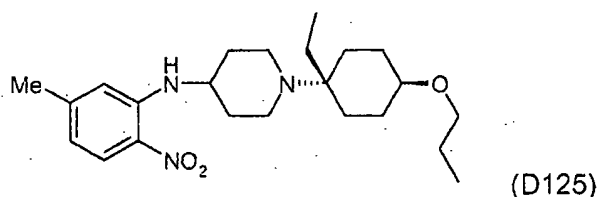
5 Uma mistura de *trans*-1-etil-4-propoxicicloexilamina (D122, 90 mg, 0,5 mmol), iodeto de 1-etil-1-metil-4-oxopiperidínio (D44, 210 mg, 0,8 mmol), carbonato de potássio (10 mg, 0,05 mmol), água (2 ml), e etanol (4 ml) foi aquecida durante 1 hora a 80°C, em seguida resfriada, dividida, água / diclorometano, e purificada através de cromatografia (10 g de sílica, 0 a 10% de metanol em diclorometano contendo 0,2 M de amônio) para produzir o composto título, 30 mg.

Descrição 124. *trans*-1-[4-(Propóxi)-1-etilcicloexil]-4-piperidinamina (D124)



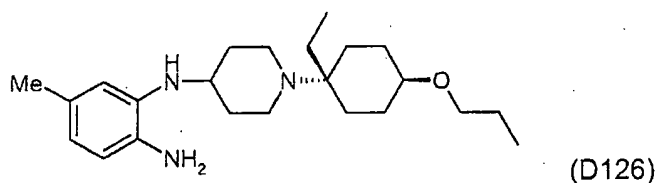
10 Uma mistura de *trans*-1-[4-(propóxi)-1-etilcicloexil]-4-piperidona (D123, 30 mg, 0,11 mmol), 2M de amônia in metanol (20 ml, 40 mmols), e pasta de 10% de paládio em carbono (30 mg) foi hidrogenada a 3,51 kg/cm² em temperatura ambiente durante a noite, em seguida, filtrada e evaporada para produzir o composto título, 30 mg.

15 **Descrição 125. *trans*-N-(5-metil-2-nitrofenil)-1-(1-etil-4-propoxicicloexil)-4-piperidinamina (D125)**



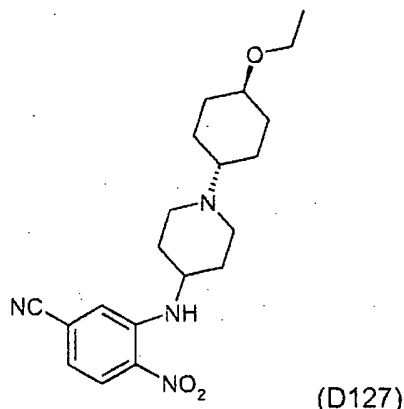
Uma solução agitada de 3-fluoro-4-nitrotolueno (30 mg, 0,20 mmol) em dimetilformamida (1 ml) em temperatura ambiente sob argônio, foi tratada com diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,60 mmol) e trans-1-[4-(propóxi)-1-etilcicloexil]-4-piperidinamina (D124, 30 mg, 0,11 mmol) e aquecida a 80°C durante 18 horas. A reação resfriada foi diluída com acetato de etila e lavada três vezes com água, em seguida secada, evaporada e cromatografada (5 g de sílica, 0-5% de metanol em diclorometano contendo 0,2M de amônia) para produzir o composto título (40 mg).

Descrição 126. trans-5-metil-N-[1-(1-etil-4-propoxícicloexil)-4-piperidinil]-1,2-benzenodiamina (D126)



Uma suspensão agitada de trans-N-(5-metil-2-nitrofenil)-1-(1-etil-4-propoxícicloexil)-4-piperidinamina (D125, 40 mg, 0,10 mmol) em etanol (5ml) a 50°C, foi tratada com níquel de Raney (0,5 ml de suspensão aquosa a 10%) seguida por hidrato de hidrazina (0,1 ml, 2,0 mmol). A mistura foi aquecida na mesma temperatura durante 1 hora, em seguida filtrada através de celite e o filtrado evaporado e re-evaporado a partir de tolueno, em seguida dietil éter para proporcionar o composto título, 40 mg.

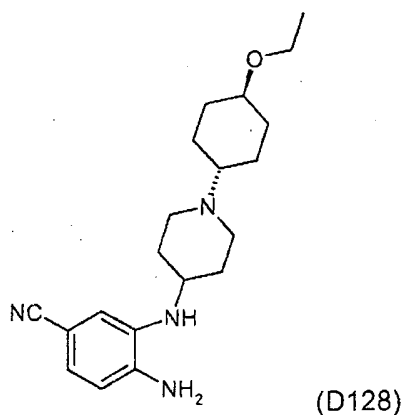
Descrição 127. 3-({1-[trans-4-(Etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}amino)-4-nitrobenzonitrilo (D127)



A solução agitada de 3-fluoro-4-nitrobenzonitrilo (133 mg, 0,80 mmol) em dimetilformamida (4 ml) em temperatura ambiente sob argônio, foi tratada com diisopropiletilamina (0,46 ml, 2,6 mmol), seguida por dicloridrato de 1-[trans-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D12, 225 mg, 0,75 mmol) e aquecida a 70°C durante 6 horas. A solução foi concentrada sob vácuo, e o resíduo tratado com solução de Na₂CO₃ a 10% (10 ml) e extraída com diclorometano (2x15 ml). O extrato combinado foi secado (Na₂SO₄), concentrada sob vácuo e o sólido residual cromatografado em sílica gel (5 g) eluindo com 10% de metanol/diclorometano para produzir um sólido laranja, que foi recristalizado a partir de MeOH (8 ml) para proporcionar o composto título como um sólido laranja (175 mg, 63%). MH⁺ 373.

¹H RMN δ (CDCl₃, 400 MHz): 1-18-1.40 (4H, m), 1.21 (3H, t), 1.60-1.72 (2H, m), 1.90-1.98 (2H, m), 2.03-2.18 (4H, m), 2.32-2.50 (3H, m), 2.88-2.98 (2H, m), 3.13-3.23 (1H, m), 3.42-3.58 (3H, q + m), 6.84 (1H, dd), 7.15 (1H, d), 8.08 (1H, d), 8.25 (1H, d).

Descrição **128.** **4-Amino-3-({1-[trans-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}amino)benzonitrilo (D128)**

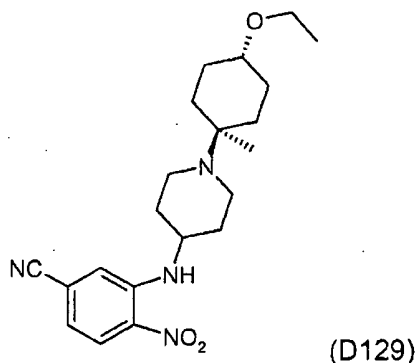


Uma suspensão agitada de 3-({1-[trans-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}amino)-4-nitrobenzonitrilo (D127, 145 mg, 0,39 mmol) em etanol (8 ml) e água (2 ml) em temperatura

ambiente sob argônio, foi tratada com pó de ferro (220 mg), em seguida ácido de HCl conc. (0,2 ml) e mantida durante 1,5 hora. A mistura foi concentrada sob vácuo e o resíduo tratado com solução de NaHCO₃ (15 ml) e EtOAc (20 ml), em seguida bem agitada e filtrada através de Kieselguhr. A camada de EtOAc foi isolada, secada (Na₂SO₄) e concentrada sob vácuo para proporcionar o composto título como um verde/cinza sólido (120 mg, 90%). MH⁺ 343.

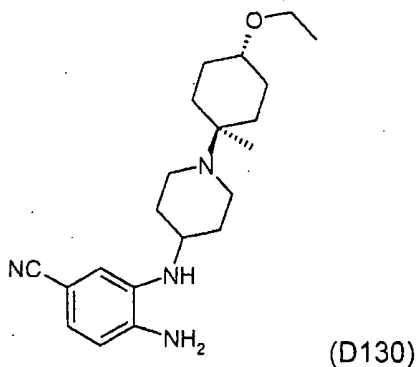
¹H RMN δ (CDCl₃, 400MHz): 1.15-1.40 (7H, m), 1.42-1.55 (2H, m), 1.80-1.98 (assumir 2H, m), 2.00-2.20 (assumir 4H, m), 2.28-2.50 (assumir 3H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.00-3.30 (3H, m), 3.51 (2H, q), 3.78 (2H, s), 6.69 (1H, d), 6.85 (1H, d), 6.99 (1H, dd).

Descrição 129. 3-({1-[trans-4-(Etilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinil}amino)-4-nitrobenzonitrilo (D129)



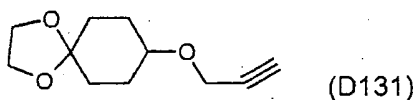
Uma solução de 3-fluoro-4-nitrobenzonitrilo (111 mg, 0,67 mmol) e dicloridrato de 1-[trans-4-(etilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinamina (D58, 200 mg, 0,61 mmol) em dimetilformamida (3 ml) sob argônio foi tratada com diisopropiletilamina (0,3 ml, 1,38 mmol) e a mistura de reação aquecida a 110°C durante 20 minutos em um reator de microondas. A mistura resultante foi em seguida concentrada sob vácuo, o resíduo tratado utilizando solução de NaHCO₃ aquosa (30 ml) e em seguida extraída utilizando acetato de etila (2x40 ml). O extrato combinado foi secado (MgSO₄) e concentrado sob vácuo para produzir material cru como um resíduo laranja. O resíduo foi em seguida cromatografado em sílica eluindo 0-10% de metanol/diclorometano para produzir o composto título (200 mg, 80%) como um óleo laranja. M⁺ + H = 387

Descrição 130. 4-amino-3-({1-[trans-4-(etilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinil}amino)benzonitrilo (D130)



Uma solução agitada de 3-({1-[trans-4-(etilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinil}amino)-4-nitrobenzonitrilo (110 mg, 0,285 mmol) em etanol/Água (10 ml/2 ml) em temperatura ambiente sob argônio, foi tratada com pó de ferro (250 mg), seguida por HCl conc. (0,3 ml), e a mistura de reação mantida durante 30 minutos. A mistura homogênea foi em seguida concentrada sob vácuo, o resíduo resultante tratado com solução de NaHCO₃ aquosa (50 ml) e acetato de etila (50 ml). A mistura bifásica foi em seguida bem agitada antes da filtração por Kieselguhr, a fase orgânica foi em seguida separada, secada (MgSO₄) e os voláteis removidos através de evaporação sob vácuo para proporcionar produto cru (90 mg, 58% por RMN). M⁺ + H = 357.

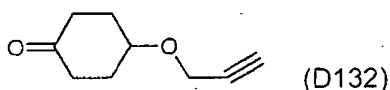
Descrição 131. 8-(2-Propin-1-ilóxi)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano (D131)



Uma solução agitada de 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (D1, 5,0 g), brometo de propargila (4,6 g) em N-metilpirrolidinona (25 ml) em temperatura de banho de gelo sob argônio e foi tratado porção a porção com hidreto de sódio (2,6 g de dispersão em óleo a 60%), em seguida a mistura foi permitida aquecer em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi tratada com água, foi adicionada e a mistura extraída com uma mistura de hexano - acetato de etila - éter. O extrato orgânico quando lavado com bicarbonato de sódio, em seguida secado (Na₂SO₄) e solvente removido e o resíduo foi cromatografado em sílica gel eluída com hexano/acetato de etila 10-30% para produzir o composto título como óleo (3,11 g)

¹HRMN δ (CDCl₃, 400 MHz): 1.55 (2H, m), 1.7-1.9 (6H, m), 2.41 (1H, m), 3.55 (1H, m), 3.92 (4H, m), 4.17 (2H, m).

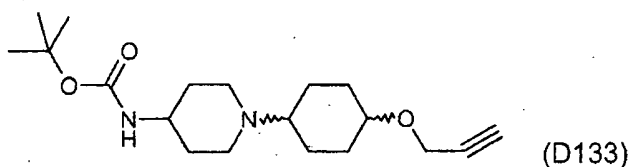
Descrição 132. 4-(2-Propin-1-ilóxi)cicloexanona (D132)



Uma solução de 8-(2-propin-1-ilóxi)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano (D131, 3,1 g) em tetraidrofurano (5 ml) foi tratada com 5M de ácido de HCl (20 ml) e agitada durante 2 horas. A mistura resultante foi diluída com água e extraída com diclorometano (2 x). O extrato combinado foi lavado com salmoura e secado (Na_2SO_4) e concentrado sob vácuo para proporcionar o composto título como óleo (2,37 g).

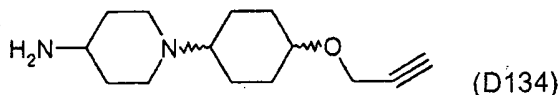
^1H RMN δ (CDCl_3 , 400 MHz): 2.00 (2H, m), 2.12 (2H, m), 2.3 (2H, m), 2.46 (1H, m) 2.6 (2H, m), 3.96 (1 H, m), 4.25 (2H, s).

Descrição 133. cis/trans-1,1-Dimetiletil {1-[4-(2-propin-1-ilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}carbamato (D133)



Uma solução agitada de 4-(2-propin-1-ilóxi)cicloexanona (D132, 1 g) em 1,2-dicloroetano (50 ml) sob argônio, foi tratada com 1,1-dimetiletil 4-piperidinilcarbamato (1,4 g), triacetoxiboroidreto de sódio (2,0 g), em seguida a mistura resultante agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura de reação foi diluída em seguida com diclorometano, lavada com solução de Na_2CO_3 , salmoura, em seguida secada (Na_2SO_4) e concentrada sob vácuo. O produto cru que foi purificado através de cromatografia (acetato de etila/hexano) em uma coluna Biotage KP-NHTM-sílica para produzir, como uma mistura de cis e trans, isômeros (1,1 g). $\text{MH}^+ = 337$

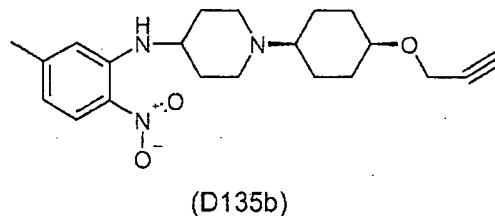
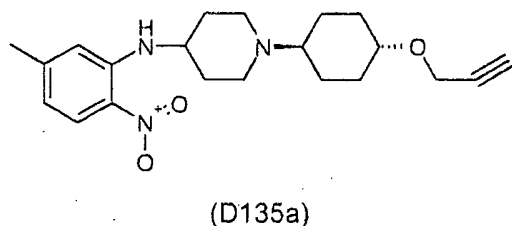
Descrição 134. di-Cloridrato de cis/trans-1-[4-(2-propin-1-ilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D134)



cis/trans-1,1-Dimetiletil{1-[4-(2-propin-1-ilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}carbamato (D133, 1,1 g) foi agitado em uma solução de etanol saturada com cloreto de hidrogênio (25 ml) durante 2 horas. O solvente foi evaporado para produzir o composto título como um sólido branco (1,27 g). $\text{M}^+ + \text{H} = 253$.

Descrição 135. N-(5-metil-2-nitrofenil)-1-[trans-4-(2-propin-1-ilóxi)cicloexil]-4-

piperidinamina (D135a) e N-(5-metil-2-nitrofenil)-1-[cis-4-(2-propin-1-ilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D135b)



Uma solução de di-cloridrato de cis/trans-1-[4-(2-propin-1-ilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D134, 0,20 g) diisopropiletilamina (1 ml) e 3-fluoro-4-nitrotolueno (0,2 g) em dimetilformamida seca (3 ml), foi aquecida a 200°C durante 20 minutos em um reator de microondas. A mistura crua foi resfriada em temperatura ambiente em seguida, o solvente foi evaporado e o resíduo foi carregado em um cartucho de SCX. O cartucho foi eluído com metanol, seguido por 2M de amônia metanólica. A fração de amônia metanólica foi evaporada para proporcionar o produto cru. O acima mencionado foi repetido diversas vezes. Os isômeros *cis* e *trans* separados do composto título foram obtidos através de cromatografia repetida em uma Biotage KP-NHTM-sílica utilizando um gradiente de acetato de etila/n-hexano.

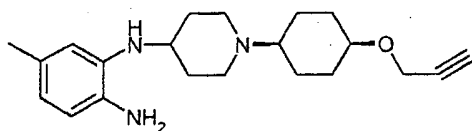
Isômero de eluição rápida (isômero *cis*; D135b) foi obtido como um sólido amarelo. MH⁺ = 372.

¹H RMN δ (CDCl₃, 400 MHz): 0.94 (2H, m), 1.05-1.25 (obs, m), 1.95-2.14 (4H, m), 1.55-1.70 (obs, m), 2.33 (3H, t), 2.35-2.55 (4H, m), 2.88 (2H, m), 3.15 (1H, m), 3.22 (1H, m), 4.14 (2H, m), 3.52 (2H, m), 6.14 (1H, d), 6.61 (1H, s) 8.04 (1H, d), 8.19 (1H, d).

Isômero de eluição lenta (isômero *trans*; D135a) foi obtido como um sólido branco. MH⁺ = 372.

¹H RMN δ (CDCl₃, 400 MHz): 1.2-1.4 (4H, m), 1.65 (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.05-2.18 (4H, m), 2.33 (3H, t), 2.35-2.5 (4H, m), 2.88 (2H, m), 3.42 (1H, m), 2.55 (1H, m), 4.19 (2H, m), 6.42 (1H, d), 6.61 (1 H, s) 8.07 (1 H, d), 8.2 (1 H, d).

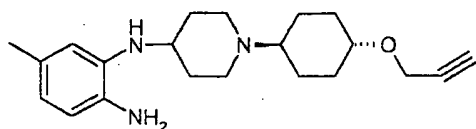
Descrição 136. 4-metil-N²-{1-[cis-4-(2-propin-1-ilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,2-benzenodiamina (D136)



Uma solução de N-(4-fluoro-5-metil-2-nitrofenil)-1-[cis-1-metil-4-(propilóxi)cicloexil]-

4-piperidinamina (D135b, 0,18 mg) em etanol (7 ml) foi adicionada durante 10 minutos a uma solução de cloreto de estanho (II) (0,45 g) em ácido clorídrico conc. (5 ml) agitada a 60°C. A mistura foi em seguida aquecida a 60°C durante 0,5 hora, em seguida, vertida em uma mistura de solução de hidróxido de sódio diluída e diclorometano. A camada de diclorometano foi separada, lavada com salmoura e secada com sulfato de sódio, e o solvente foi removido para produzir o composto título como um óleo (0,2 g). $MH^+ = 342$.

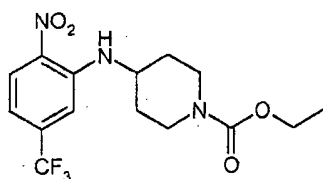
Descrição 137. 4-Metil-*N*²-{1-[trans-4-(2-propin-1-ilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,2-benzenodiamina (D137)



(D137)

Uma solução de N-(4-fluoro-5-metil-2-nitrofenil)-1-[trans-1-metil-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D135a, 0,269 mg) em etanol (15 ml), foi adicionada durante 5 minutos a uma solução de cloreto de estanho (II) (0,8 g) em ácido clorídrico conc. (8 ml), agitado a 60°C. A mistura foi em seguida aquecida a 60°C durante 0,5 hora, vertida em uma mistura de solução de hidróxido de sódio diluída e diclorometano. A camada de diclorometano foi separada, lavada com salmoura e secada com sulfato de sódio, e o solvente foi removido para produzir o composto título como um vidro (0,28 g). $MH^+ = 342$.

Descrição 138. Etil 4-{[2-Nitro-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-piperidinacarboxilato (D138)

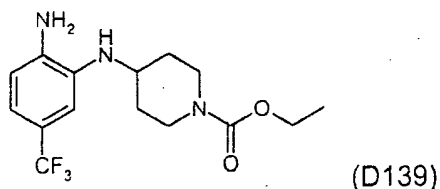


(D138)

Etil-4-amino-1-piperidina-carboxilato (16,0 g, 92 mmols) foi adicionado a uma suspensão agitada de 3-cloro-4-nitrobenzotrifluoreto (19,0 g, 84 mmols), carbonato de sódio (8,9 g, 84 mmols) e iodeto de potássio (0,14 g, 0,84 mmol) em dimetilformamida (200 mL). A mistura foi aquecida a 90 °C, agitada durante 15 horas e em seguida permitida resfriar. A mistura de reação foi diluída com água (200 ml) e acetato de etila (200 ml). A fase aquosa foi separada, e a fase orgânica foi extraída com água (2 x 200 ml). A fase orgânica foi secada em $MgSO_4$ e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica, eluindo com acetato de etila / hexano (1:5) para produzir

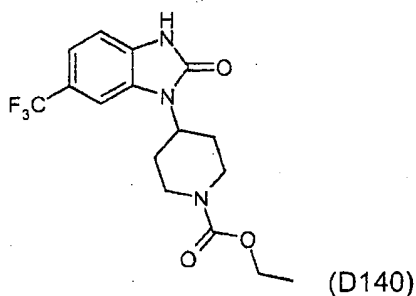
o composto título (12,0 g, 40% de rendimento) como um sólido laranja. (R_f : 0,4 (acetato de etila/hexano 1:5))

Descrição 139. Etil 4-[[2-amino-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-piperidinacarboxilato (D139)



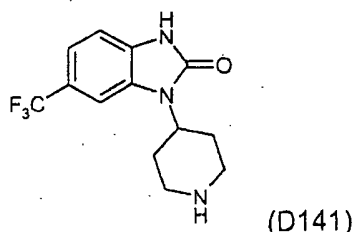
5 Uma suspensão de etil 4-[[2-nitro-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-piperidinacarboxilato (D138, 18,0 g, 50 mmol) e 5% de Pd/C (1,7 g) em metanol (400 ml) em uma autoclave (1000 ml) foi posta sob uma atmosfera de hidrogênio (~ 30 atm). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas, e em seguida filtrada por uma almofada de celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir o
10 composto título (15,9 g, 96% de rendimento) como um sólido marrom que foi utilizado sem outra purificação. (R_f : 0,3 (acetato de etila/hexano 7:8))

Descrição 140. Etil 4-[2-oxo-6-(trifluorometil)-2,3-diidro-1H-benzimidazol-1-il]-1-piperidinacarboxilato (D140).



1,1'-Carbonildiimidazol (9,9 g, 61 mmol) foi adicionado porção a porção durante 10
15 minutos a uma solução agitada de 4-[[2-amino-5-(trifluorometil)fenil]amino}-1-piperidinacarboxilato de etila (D139, 12,7 g, 38 mmol) em acetonitrilo (200 ml). A mistura de reação agitada em temperatura ambiente durante 5 horas, e em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com diclorometano (200 ml) e extraído com uma solução aquosa a 10% de ácido cítrico (2 x 100 ml). A fase orgânica foi secada
20 em $MgSO_4$ e evaporada sob pressão reduzida para produzir o composto título (13,5 g, 99% de rendimento) como um sólido marrom que foi utilizado sem outra purificação. (R_f : 0,2 (acetato de etila))

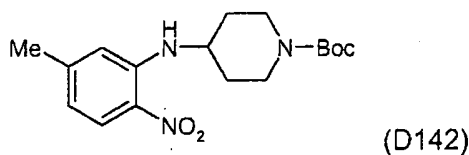
Descrição 141. 1-(4-Piperidinil)-6-(trifluorometil)-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona (D141).



Iodotrimetilsilano (17 ml, 120 mmols) foi adicionado a uma solução agitada de etil 4-[2-oxo-6-(trifluorometil)-2,3-diidro-1H-benzimidazol-1-il]-1-piperidinacarboxilato (D140, 13,5 g, 38 mmols) em clorofórmio (150 ml) sob argônio. A mistura de reação foi refluxada durante 15 horas e em seguida permitida resfriar. Metanol (30 ml) foi adicionado, e a mistura de reação foi agitada durante 30 minutos. O precipitado foi coletado através de filtração e lavado com clorofórmio (2 x 20 ml). O sólido foi dissolvido em água (150 ml) e a solução basificada em pH 13 com hidróxido de sódio sólido. Depois de agitar durante 30 minutos, 6 M de HCl foram adicionados até que o pH 8,5 fosse alcançado e o precipitado resultante foi coletado através de filtração. O sólido foi secado sob vácuo a 40 °C durante 15 horas para produzir o composto título (11,1 g, 97% de rendimento) como um sólido incolor (R_f : Parâmetro (acetato de etila/metanol (19:1)).

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.60 (1H, s), 7.34 (1H, d), 7.14 (1H, d), 4.55 (1H, m), 3.40 (2H, d), 3.05 (2H, t), 2.50 (2H, m), 1.88 (2H, m); m.p. >200 °C (decomp.).

Descrição 142. 1,1-Dimetiletil 4-[(5-Metil-2-nitrofenil)amino]-1-piperidinacarboxilato (D142)

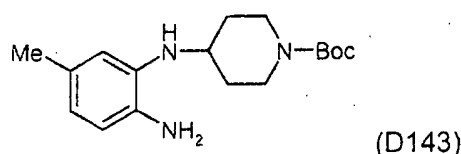


Uma solução agitada de 3-fluoro-4-nitrotolueno (10 g, 0,064 mol) em dimetilformamida (40 ml) em temperatura ambiente sob argônio, foi tratada com diisopropiletilamina (14 ml, 0,080 mol) seguida por 1,1-dimetiletil 4-amino-1-piperidinacarboxilato (11,3 g, 0,064 mol) e em seguida aquecida a 90°C durante 18 horas. A mistura foi concentrada sob vácuo e o resíduo tratado com solução de Na_2CO_3 a 10% (100 ml) e extraída com diclorometano (2 x 150 ml). O extrato combinado foi lavado com água (150 ml), secado (Na_2SO_4) e concentrado sob vácuo. O resíduo foi tratado com Et_2O (200 ml) e permitido repousar durante a noite. Os cristais que formaram-se foram filtrados,

lavados com Et₂O e secados para proporcionar o composto título como um sólido laranja (16g, 74%).

¹H RMN δ (CDCl₃, 400MHz): 1.45-1.65 (2H, m), 1.48 (9H, s), 2.00-2.10 (2H, m), 2.35 (3H, s), 3.00-3.15 (2H, m), 3.62-3.72 (1H, m), 3.92-4.12 (2H, br m), 6.46 (1H, dd), 6.63 (1H, s), 8.07 (1H, d), 8.15 (1H, d).

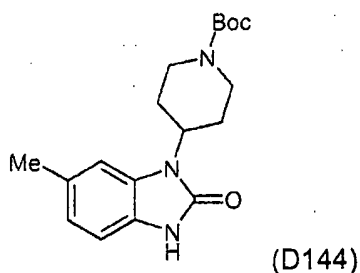
Descrição 143. 1,1-Dimetiletil 4-[(2-Amino-5-metilfenil)amino]-1-piperidinacarboxilato (D143)



Uma solução agitada de 1,1-dimetiletil 4-[(5-metil-2-nitrofenil)amino]-1-piperidinacarboxilato (D142, 16 g, 0,050 mol) em etanol (350 ml), foi tratada com 10% de Pd/C (1,5 g) e mantida sob uma atmosfera de hidrogênio em pressão e temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura foi filtrada por Kieselguhr para remover o catalisador e o filtrado concentrado sob vácuo para deixar o composto título como um sólido roxo pálido (13,5 g, 93%).

¹H RMN δ (CDCl₃, 400MHz): 1.28-1.52 (2H, m), 1.48 (9H, s), 2.04 (2H, br d), 2.26 (3H, s), 2.90-3.02 (2H, m), 3.20 (3H, br s), 3.35-3.46 (1H, m), 4.02 (2H, br s), 6.46-6.50 (2H, m), 6.64 (1 H, d).

Descrição 144. 1,1-Dimetiletil 4-(6-Metil-2-oxo-2,3-diidro-1H-benzimidazol-1-il)-1-piperidinacarboxilato (D144)

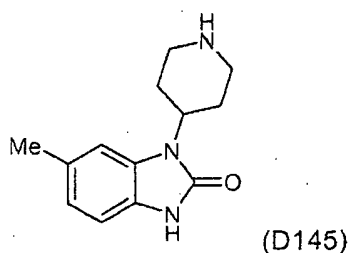


Uma solução agitada de 1,1-dimetiletil 4-[(2-amino-5-metilfenil)amino]-1-piperidinacarboxilato (13,5 g, 0,044 mol) em acetonitrilo (300 ml) em temperatura ambiente sob argônio, foi tratada durante 10 minutos com uma solução de 1,1'-carbonildiimidazol (11,4 g, 0,070 mol) em acetonitrilo (150 ml), em seguida aquecida a 40°C durante 6 horas seguidas por 18 horas em temperatura ambiente. O sólido que formou-se foi filtrado, lavado com acetonitrilo e secado para proporcionar 4,6 g de composto título como um sólido roxo

pálido. O filtrado foi concentrado sob vácuo e o resíduo dissolvido em diclorometano (300 ml) e lavado com água (3 x 200 ml), em seguida secado (Na_2SO_4) e concentrado sob vácuo para deixar um óleo marrom. Este foi tratado com 1:1 EtOAc/60-80 gasolina (200 ml) para causar cristalização de mais composto título (5,6 g).

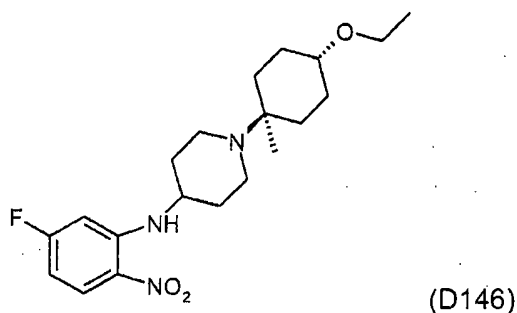
- 5 ^1H RMN δ (CDCl_3 , 400MHz): 1.52 (9H, s), 1.83 (2H, br d), 2.26-2.45 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.80-3.00 (2H, br m), 4.30 (2H, br s), 4.41-4.52 (1H, m), 6.87 (1H, d), 6.94 (1H, s), 6.98 (1H, d), 9.30 (1H, s).

Descrição 145. 6-Metil-1-(4-piperidinil)-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona (D145)



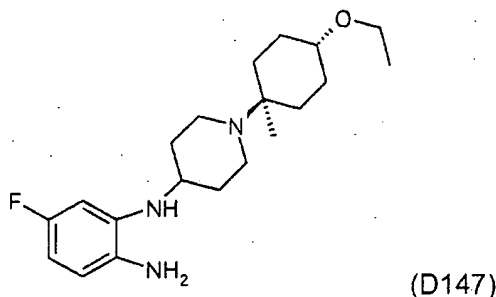
- 10 Uma solução agitada de 1,1-Dimetiletil 4-(6-metil-2-oxo-2,3-diidro-1H-benzimidazol-1-il)-1-piperidinacarboxilato (D144, 10,2 g, 0,031 mol) em uma mistura de diclorometano (80 ml) e MeOH (20 ml) em temperatura ambiente sob argônio, foi tratada com 4M de HCl em dioxano (35 ml, 0,14 mol) e agitada em temperatura ambiente durante 20 horas. O sólido que formou-se foi filtrado, lavado com Et_2O e secado para proporcionar o sal de HCl do
- 15 composto título como um sólido cinza pálido (7,95g, 96%). A maior parte deste material (7,80 g) foi tratada com DCM (220 ml) e solução de Na_2CO_3 a 10% (200 ml), bem agitada até que o sólido dissolvesse, em seguida a camada de DCM foi separada, secada (Na_2SO_4) e concentrada sob vácuo para proporcionar o composto título como um sólido bege (6,80 g).
- 20 ^1H RMN (base livre) δ (CDCl_3 , 400MHz): 1.64 (1H, br s), 1.80-1.90 (2H, m), 2.30 -2.45 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.75-2.86 (2H, m), 3.23-3.31 (2H, m), 4.38-4.50 (1H, m), 6.86 (1H, d), 6.98 (1H, d), 7.11 (1H, s), 9.50 (1H, br s).

Descrição 146. 1-[trans-4-(Etilóxi)-1-metilcicloexil]-N-(5-fluoro-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D146)



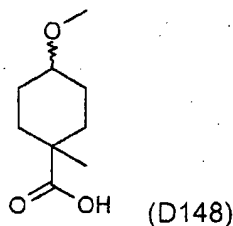
Uma solução de 2,4-difluoro-1-nitrobenzeno (0,115 ml, 1,06 mmol) e dicloridrato de 1-[trans-4-(etilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinamina (D58, 300 mg, 0,962 mmol) em N,N-dimetilformamida (5 ml) sob argônio, foi tratada com diisopropiletilamina (0,49 ml, 2,88 mmols), e a mistura de reação aquecida a 110°C durante 40 minutos em um reator de microondas. A mistura resultante foi, em seguida, concentrada sob vácuo, o resíduo tratado utilizando solução de NaHCO₃ dil. (30 ml), e em seguida extraída utilizando acetato de etila (2x50 ml). O extrato combinado foi secado (MgSO₄) e concentrado sob vácuo para produzir material cru como um resíduo laranja. O resíduo foi cromatografado em sílica gel eluindo 0-10% de metanol/diclorometano para produzir o composto título (130 mg, 27%) como um resíduo amarelo. MH⁺ = 380.

Descrição 147. (2-Amino-5-fluorofenil){1-[trans-4-(etilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinil}amina.



A solução agitada do 1-[trans-4-(etilóxi)-1-metilcicloexil]-N-(5-fluoro-2-nitrofenil)-4-piperidinamina (D146, 130 mg, 0,342 mmol) em EtOH (10 ml) em temperatura ambiente sob argônio com Níquel de Raney (25 mg), seguida por hidrato de hidrazina (166 µL, 3,42 mmols). A mistura de reação deixada agitar durante 2 horas, quando a cor amarelo inicial foi perdida. O catalisador foi removido através de filtração por Kieselguhr, e o filtrado concentrado sob vácuo para deixar o composto título como um resíduo quase branco (97 mg, 81%). MH⁺ = 350.

Descrição 148. Ácido *cis/trans*-1-metil-4-(metilóxi)cicloexanocarboxílico (D148)

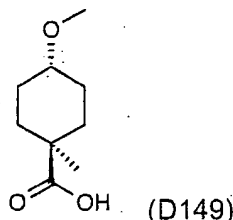


Uma solução agitada de diisopropilamina (16,1 ml, 115 mmols, 2,1 eq.) em tetraidrofurano (200 ml) a 0°C sob argônio foi tratada com 2,5M n-butillítio em hexano (1,05

eq., 110 mmols, 44 ml), e foi em seguida agitada na mesma temperatura durante 10 minutos. A mistura foi em seguida tratada com uma solução de ácido 4-(metilóxi)ciclohexanocarboxílico (1 eq., 55 mmols, 8,7 g) em 50 ml de tetraidrofurano seco. A solução amarela resultante foi aquecida a 50°C durante 2 horas, em seguida resfriada a 0°C e tratada com iodometano (3 eq., 12 ml). A mistura foi permitida aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 2 horas. A mistura foi dividida entre ácido cítrico (10% de solução aquosa) e Et₂O, as duas fases foram separadas e o aquoso foi extraído com Et₂O (2x). Os orgânicos foram combinados, secados (Na₂SO₄), filtrados e concentrados sob vácuo para deixar um sólido amarelo (9,8 g) uma mistura de isômeros *cis:trans*.

- 10 ¹H RMN δ (d⁶DMSO, 400MHz): 1.078-2.018 (11 H, isômeros *cis/trans*), 3.074 (1H, m isômeros simples), 3.193 (3H, s isômeros simples), 3.213 (3H, s isômeros simples), 3.606 (1H, s amplo, isômeros simples), >12.5 (1 H, s amplo, isômeros *cis/trans*).

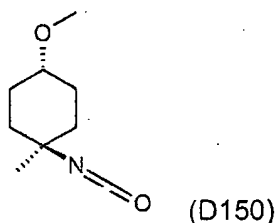
Descrição 149. Ácido *trans*-1-metil-4-(metilóxi)ciclohexanocarboxílico (D149)



- 15 Ácido *cis/trans*-1-metil-4-(metilóxi)ciclohexanocarboxílico (D148, 41,3 mmols, 7,7 g) foi dissolvido em cloreto de tionila (15,3 eq., 631 mmols, 46 ml). A mistura foi refluxada a 90°C durante 4 horas. O solvente foi evaporado e o produto cru tratado com tolueno e concentrado em vácuo. O óleo marrom residual foi tratado com 5% de solução de Na₂CO₃ (400 ml) e tetraidrofurano (40 ml), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. A solução aquosa foi lavada com Et₂O (2x) e a fase aquosa foi acidificada com 20 2M de ácido de HCl e extraída com acetato de etila (2x). Os orgânicos combinados foram secados em Na₂SO₄, filtrados, e o solvente foi evaporado para proporcionar o composto título, 2,8 g, 40%.

¹H RMN δ (d⁶DMSO, 400MHz): 1.085 (3H, s), 1.419 (2H, m), 1.485 (4H, m), 1.701 (2H, m), 3.225 (4H, m), 3.342 (1H, s).

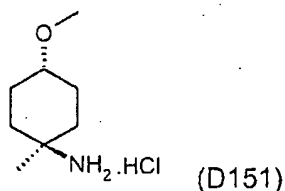
- 25 **Descrição 150. *trans*-1-Isocianato-1-metil-4-(metilóxi)cicloexano (D150)**



Em uma solução de ácido *trans*-1-metil-4-(metilóxi)cicloexanocarboxílico (D149, 15,0 mmols, 2,8 g) em tolueno seco (70 ml), Et₃N (1,3 eq., 19,6 mmols, 2,7 ml), e azida de difenilfosforila (1,0 eq., 15,0 mmols, 3,2 ml) foram adicionados em temperatura ambiente. A mistura foi refluxada a 80°C durante 2 horas. A mistura foi resfriada em temperatura ambiente e vertida em 1M de NaOH (70 ml); a solução aquosa foi extraída com EtOAc (2x). Os orgânicos combinados foram secados em Na₂SO₄, filtrados e o solvente foi evaporado para proporcionar o composto cru. O produto cru foi em seguida purificado através de cromatografia (EtOAc-nhex) em coluna de sílica, para proporcionar o composto título, 1,33 g, 48%.

¹H RMN δ (d⁶DMSO, 400MHz): 1.327 (3H, s), 1.61 (8H, m), 3.197 (3H, s) 3.355 (1H, m).

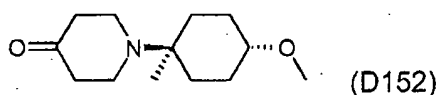
Descrição 151. Monocloridrato de *trans*-1-metil-4-(metilóxi)cicloexanamina (D150)



Em uma solução de *trans*-1-isocianato-1-metil-4-(metilóxi)cicloexano (D150, 7,27 mmols, 1,33 g) em THF (30 ml), HCl concentrado (6 ml) foi adicionado em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 4 horas em temperatura ambiente, e HCl concentrado (algumas gotas) foi adicionado. A reação foi deixada durante a noite, e o solvente evaporado para proporcionar o composto título, 0,9 g, 69%.

¹H RMN δ (d⁶DMSO, 400MHz): 1.260 (3H, s), 1.39 (2H, m), 1.632 (4H, m), 1.87 (2H, m), 3.157 (1H, m), 3.217 (3H, s).

Descrição 152. 1-[*trans*-1-Metil-4-(metilóxi)cicloexil]-4-piperidinona (D152)



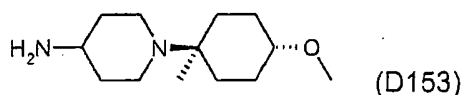
Monocloridrato de *trans*-1-metil-4-(metilóxi)cicloexanamina (D151, 7,69 mmols, 1,1

g), iodeto de 1-etil-1-metil-4-oxopiperidínio (D49, 1,7 eq., 13,1 mmols), 3,5 g, K_2CO_3 (1,5 eq., 11,5 mmols, 1,5 g), água (40 ml) e etanol (80 ml), foram refluxados a 80°C até que o material de partida não fosse observado em TLC. A mistura foi dividida entre $NaHCO_3$ e diclorometano. Um pouco de produto foi perdido devido ao derramamento mecânico. A

5 preparação foi repetida. O produto cru foi em seguida purificado através de cromatografia (MeOH- NH_3 -diclorometano) em coluna de sílica para proporcionar o composto título, 650 mg, 35%.

^1H RMN δ (d^6 DMSO, 400MHz) 0.85 (3H, s), 1.50 (8H, m) 1.762 (2H, t), 2.301 (4H, t), 2.725 (4H, t), 3.207 (3H, s), 3.274 (1H, m).

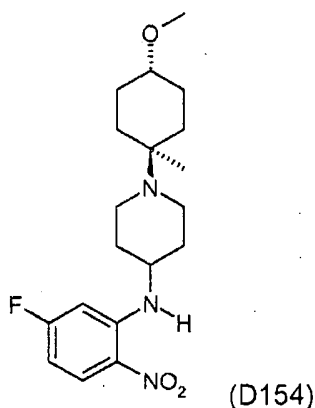
10 **Descrição 153. 1-[*trans*-1-Metil-4-(metilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D153)**



Em uma solução de 1-[*trans*-1-metil-4-(metilóxi)cicloexil]-4-piperidinona (D152, 2,67 mmols, 650 mg) em 2M DE NH_3 em metanol (15,0 eq., 40,0 mmols, 20 ml), pasta de Pd/C a 10% (65 mg) foi adicionada. A mistura hydrogenada a 3,51 kg/cm² durante 24 horas em temperatura ambiente. A mistura filtrada por kieselguhr e lavada com etanol (100 ml). O

15 solvente foi evaporado para proporcionar o produto cru. A reação foi repetida no produto cru e deixada durante 24 horas. A mistura foi filtrada através de celite e lavada com etanol, e o solvente foi evaporado para proporcionar o composto título, 390 mg, 68%, $M^+ + H = 227$.

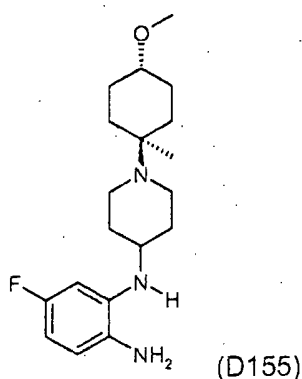
Descrição 154. N-(5-Fluoro-2-nitrofenil)-1-[*trans*-1-metil-4-(metilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D154)



20 Diisopropiletilamina (0,55 mL, 3,23 mmols) e 2,4-difluoro-1-nitrobenzeno (123 μ L, 1,12 mmol) foram adicionados a uma solução de dicloridrato de 1-[*trans*-4-(metilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinamina (D153, 306 mg, 1,02 mmol) em N,N-dimetilformamida (5 ml)

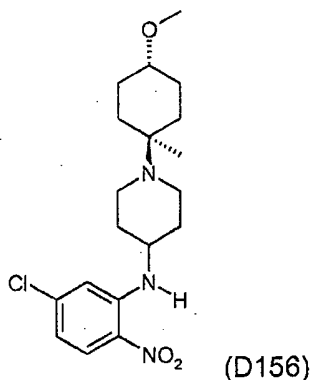
sob argônio. A reação foi aquecida a 100°C em um reator de microondas durante 30 minutos e em seguida durante um adicional de 30 minutos. A mistura foi vertida em NaHCO₃ sat. (50 mL) e extraída com EtOAc (3x). Os orgânicos combinados foram lavados sequencialmente com salmoura, H₂O e salmoura, secados (Na₂SO₄) e concentrados através de evaporação giratória. O resíduo cru foi purificado por SCX (5 g) e em seguida cromatografada (sílica, CH₂Cl₂-0,5% de NH₃/9,5% de MeOH /90% de CH₂Cl₂) para produzir um óleo amarelo. O óleo amarelo foi em seguida cromatografado (sílica dopada por amina, hexano-EtOAc) para produzir o composto título (204 mg, 55%) como um óleo amarelo. MH⁺ 366

10 **Descrição 155. (2-Amino-5-fluorofenil){1-[*trans*-4-(metilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinil}amina (D155)**



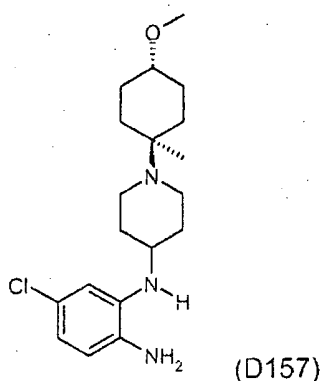
Níquel de Raney (0,25 mL, sol. A 10% em H₂O) foi adicionado a uma solução vigorosamente agitada de *N*-(5-fluoro-2-nitrofenil)-1-[*trans*-1-metil-4-(metilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D154, 245 mg, 0,67 mmol) em EtOH (10mL) sob argônio. Hidrato de hidrazina (220 µL, 7,06 mmols) foi adicionada gota a gota seguida por uma segunda porção de Raney Nickel (0,25 mL, sol. a 10% em H₂O). A reação foi agitada durante 1 hora, e em seguida filtrada por Kieselguhr utilizando EtOH. O solvente foi removido através de evaporação giratória para produzir o composto título (205 mg, 91%) como um óleo marrom que solidificou-se em repouso até um sólido marrom. MH⁺ 336.

20 **Descrição D156. *N*-(5-Cloro-2-nitrofenil)-1-[*trans*-1-metil-4-(metilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D156)**



Diisopropiletilamina (0,53 mL, 3,12 mmols) e 6-cloro-2-fluoro-1-nitrobenzeno (197 mg, 1,12 mmol) foram adicionados a uma solução de dicloridrato de 1-[*trans*-4-(metilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinamina (D153, 318 mg, 1,06 mmol) em N,N-dimetilformamida (5 ml) em temperatura ambiente sob argônio. A reação foi aquecida a 110°C em um reator de microondas durante 30 minutos, e em seguida durante um adicional de 30 minutos, depois da adição de uma segunda porção de 6-cloro-2-fluoro-1-nitrobenzeno (81 mg, 0,46 mmol). A reação foi vertida em NaHCO₃ sat. (50 mL) e extraída com EtOAc (3x). Os orgânicos combinados foram lavados seqüencialmente com salmoura, H₂O e salmoura, secados (Na₂SO₄) e concentrados através de evaporação giratória. O resíduo cru foi purificado por SCX (5 g) e em seguida cromatografado (sílica, CH₂Cl₂-0,5% de NH₃ /9,5% de MeOH /90% de CH₂Cl₂) para produzir o composto título (323 mg, 85%) como um óleo amarelo. M(Cl-35)⁺ 382, M(Cl-37)H⁺ 384.

Descrição D157. (2-Amino-5-clorofenil){1-[*trans*-1-metil-4-(metilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}amina (D157)

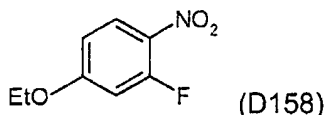


N-(5-cloro-2-nitrofenil)-1-[*trans*-1-metil-4-(metilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D156, 323 mg, 0,85 mmol) foi agitado vigorosamente em EtOH (10 mL) em temperatura ambiente sob argônio. Níquel de Raney (0,25 mL, sol. a 10% em H₂O) foi adicionado, seguido pelo hidrato de hidrazina (260 µL, 8,35 mmols). Uma segunda porção de Níquel de Raney (0,25 mL, sol. a 10% em H₂O) foi adicionada, e a reação foi agitada vigorosamente durante 30

minutos. A mistura foi filtrada através de Kieselguhr utilizando EtOH, e concentrada através de evaporação giratória para produzir o composto título (305 mg) como um sólido de dourado-marrom.

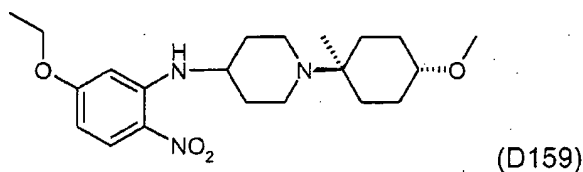
M(Cl-35)⁺ 352, M(Cl-37)H⁺ 354

5 **Descrição 158. 2-Fluoro-4-etóxi-1-nitrobenzeno (D158)**



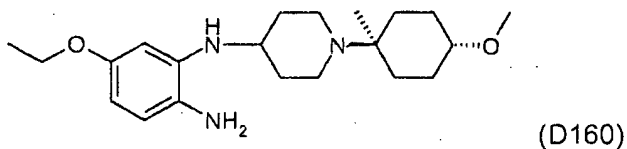
Uma solução de 3-fluoro-4-nitrofenol (3 g), iodoetano (3 ml) e carbonato de potássio (5,5 g) em butan-2-ona (100 ml) foi aquecida a 85°C durante 2,5 horas. A mistura foi resfriada, filtrada, e o filtrado foi evaporado. Trituração com hexano produziu o composto título como um sólido quase branco (3 g).

10 **Descrição 159. N-[5-(Etilóxi)-2-nitrofenil]-1-[trans-1-metil-4-(metilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D159)**



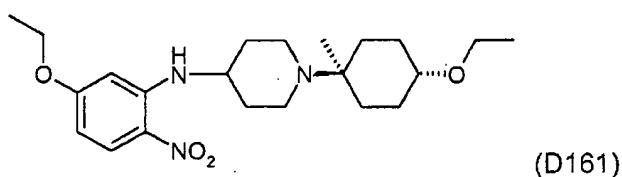
Um vaso de microondas foi carregado com 2-fluoro-4-etóxi-1-nitrobenzeno (D158, 0,3 g), dicloridrato de 1-[trans-1-metil-4-(metóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (sal de diHCl de D153, 0,3 g), dimetilformamida (4 ml) e diisopropiletilamina (1,0 ml), e aquecido a 200°C durante 20 minutos em um reator de microondas. A reação resfriada foi evaporada, dissolvida em metanol e carregada em um cartucho de SCX, que foi eluído com metanol, em seguida 2M de amônia metanólica. A fração de amônia metanólica foi evaporada, e o resíduo foi cromatografado em sílica gel eluída com 0-5% de diclorometano - amônia metanólica para produzir o composto título como um vidro amarelo (0,358 g). MH⁺ = 392.

20 **Descrição 160. 4-(Etilóxi)-N2-{1-[trans-1-metil-4-(metilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,2-benzenodiamina (D160)**



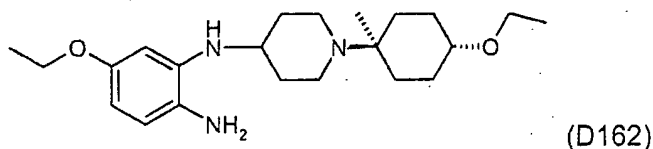
Uma solução de N-[5-(etilóxi)-2-nitrofenil]-1-[*trans*-1-metil-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D159, 0,35 g) em etanol (50 ml), Raney-níquel (~ 2 ml) e hidrato de hidrazina (2 ml) foi agitada a 40°C durante 30 minutos, em seguida resfriada, filtrada e o filtrado foi evaporado e azeotropado com etanol para produzir o composto título como um
5 vidro (0,26 g). $MH^+ = 362$.

Descrição 161. N-[5-(Etilóxi)-2-nitrofenil]-1-[*trans*-1-metil-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D161)



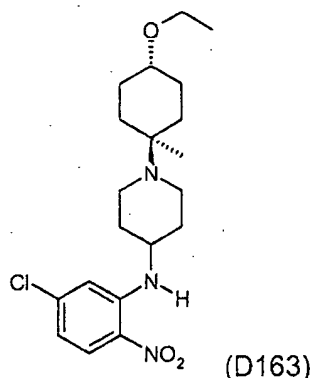
Um vaso de microondas foi carregado com 2-fluoro-4-etóxi-1-nitrobenzeno (D158, 0,3 g), dicloridrato de 1-[*trans*-4-(etilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinamina (D58, 0,312 g),
10 dimetilformamida (4 ml) e diisopropiletilamina (1,0 ml) e aquecida a 200°C durante 20 minutos em um reator de microondas. A reação resfriada foi evaporada, dissolvida em metanol e carregada em um cartucho de SCX que foi em seguida eluído com metanol 2M de amônia metanólica. A fração de amônia metanólica foi evaporada e o resíduo foi cromatografado em sílica gel eluída com 0-5% de diclorometano - amônia metanólica para
15 produzir o composto título como um vidro amarelo (0,123 g). $MH^+ = 406$.

Descrição 162. 4-(Etilóxi)-N2-{1-[*trans*-1-metil-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,2-benzenodiamina (D162)



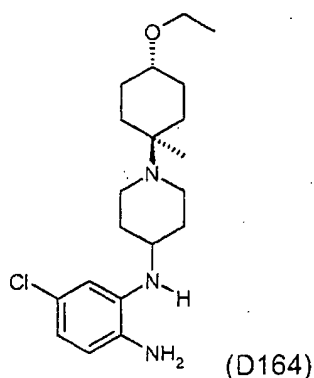
Uma solução de N-[5-(etilóxi)-2-nitrofenil]-1-[*trans*-1-metil-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinamina (D161, 0,123 g) em etanol (30 ml), níquel de Raney (~1 ml) e hidrato de hidrazina (1 ml) foi agitada a 40°C durante 30 minutos, em seguida resfriada, filtrada, e o filtrado foi evaporado e azeotropado com etanol para produzir o composto título como um
20 vidro (0,092 g). $MH^+ = 376$.

Descrição 163. N-(5-Cloro-2-nitrofenil)-1-[*trans*-4-(etilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinamina (D163)



Diisopropiletilamina (0,52 mL, 3,06 mmols) e 4-cloro-2-fluoro-1-nitrobenzeno (364 mg, 2,07 mmols) foram adicionados a uma solução de dicloridrato de 1-[*trans*-4-(etilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinamina (D58, 318 mg, 1,02 mmol) em N,N-dimetilformamida (5 mL) em temperatura ambiente sob argônio. A reação foi aquecida a 110°C em um reator de microondas durante 30 minutos, e em seguida a mistura foi vertida em NaHCO₃ sat. (50 mL) e extraída com EtOAc (3x). Os orgânicos combinados foram lavados seqüencialmente com salmoura, H₂O e salmoura, secados (Na₂SO₄) e concentrados através de evaporação giratória. O resíduo cru foi purificado por SCX (5 g) e em seguida cromatografado (sílica, CH₂Cl₂-0,5% de NH₃ /9,5% de MeOH /90% de CH₂Cl₂) para produzir o composto título (153 mg, 38%) como um óleo amarelo. M(Cl-35)⁺ 396, M(Cl-37)H⁺ 398.

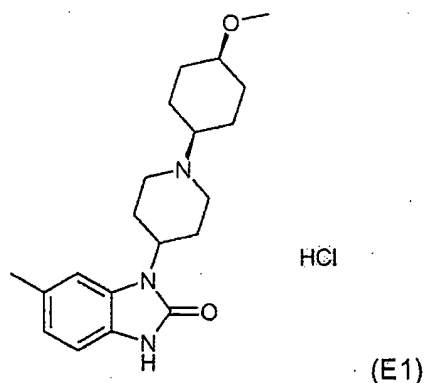
Descrição 164. (2-Amino-5-clorofenil){1-[*trans*-4-(etilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinil}amina (D164)



N-(5-Chloro-2-nitrofenil)-1-[*trans*-4-(etilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinamina (D163, 153 mg, 0,40 mmol) foi agitado vigorosamente em EtOH (10 mL) sob argônio. Níquel de Raney (0,25 mL, sol. a 10% em H₂O) foi adicionado, seguido pelo hidrato de hidrazina (130 µL, 4,17 mmols). Uma segunda porção de Níquel de Raney (0,25 mL, sol. a 10% em H₂O) foi adicionada, e a reação foi agitada vigorosamente durante 30 minutos. A mistura foi filtrada através de Kieselguhr utilizando EtOH e concentrada através de evaporação giratória

para produzir o composto título (139 mg, 95%) como um óleo amarelo. $M(Cl-35)^+$ 366, $M(Cl-37)H^+$ 368.

Exemplo 1. Cloridrato de 6-metil-1-[1-(*cis*-4-metoxicicloexil)-4-piperidinil]-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona (E1)

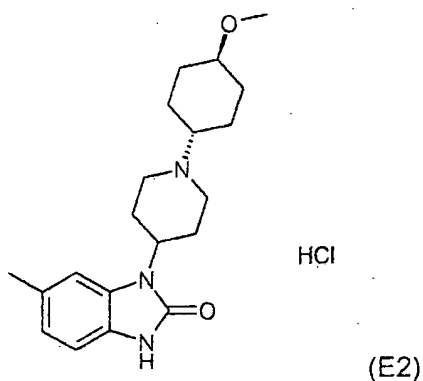


5 Uma solução de *cis* 5-metil-N-[1-(4-metoxicicloexil)-4-piperidinil]-1,2-benzenodiamina (D7, 320 mg; 0,9 mmol) em diclorometano (20 ml) a 0°C, foi tratada com trifosgênio (110 mg, 0,4 eq), em seguida diisopropiletilamina (0,23 ml, 1,5 eq), e em seguida mantida a 0°C durante 1 hora. A mistura foi lavada com água em pH 9. Secagem, evaporação e cromatografia (20 g de sílica, 0-10% de metanol em diclorometano) produziram 220 mg (71%) do composto de base livre de dietil éter. Isto foi em seguida

10 convertido para 230 mg do sal de cloridrato a partir de dietil éter, 230 mg.

^1H RMN (sal de HCl) δ (d^6 DMSO): 1.4 (2H, m), 1.7 (2H, m), 1.8-2.1 (6H, m), 2.35 (3H, s), 2.9 (2H, m), 3.2 (3H, s), 3.2-3.6 (6H, m), 4.55 (1H, m), 6.8 (2H, ABq), 7.5 (1H, s), 10.55 (1H, br s), 10.8 (1H, s), MH^+ 344.

15 **Exemplo 2. Cloridrato de 6-metil-1-[1-(*trans*-4-metoxicicloexil)-4-piperidinil]-1,3-diidro-benzimidazol-2-ona (E2)**

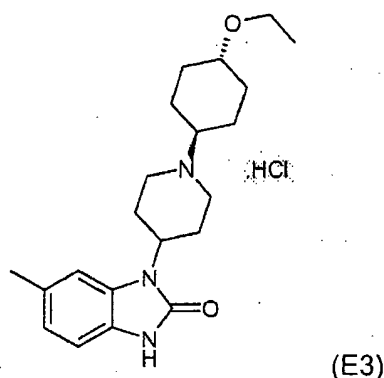


Uma solução de *trans* 5-metil-N-[1-(4-metoxicicloexil)-4-piperidinil]-1,2-

benzenodiamina (D8, 100 mg, 0,3 mmol) em diclorometano (6 ml) a 0°C, foi tratada com trifosgênio (40 mg, 0,4 eq), em seguida diisopropiletilamina (0,08 ml, 1,5 eq), e em seguida mantida a 0°C durante 1 hora. A mistura foi lavada com água em pH 9. Secagem, evaporação e cromatografia (10 g de sílica, 0-10% de metanol em diclorometano) produziram o composto título isolado como o sal de cloridrato de dietil éter, 65 mg.

¹H RMN (Sal de HCl) δ (d⁶DMSO): 1.2 (2H, m), 1.6 (2H, m), 1.9 (2H, m), 2.15 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.9 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.1-3.6 (6H, m), 4.55 (1H, m), 6.8 (2H, ABq), 7.5 (1H, s), 10.55 (1H, br s), 10.8 (1H, s), MH+ 344.

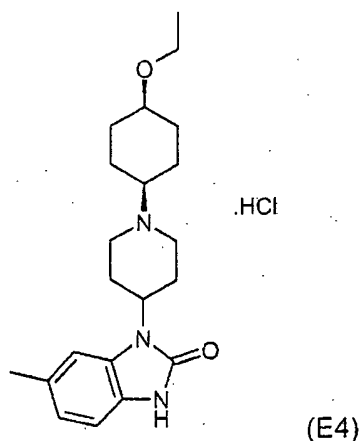
Exemplo 3. Cloridrato de 1-{1-[*trans*-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-6-metil-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona (E3)



Em uma solução de (2-amino-5-metilfenil){1-[*trans*-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}amina (D14, 110 mg, 0,33 mmol) em diclorometano (10 ml), diisopropiletilamina (0,085 ml, 1,5 eq., 0,50 mmol) foi adicionada em temperatura ambiente. A mistura foi resfriada a 0°C e bis(triclorometil)carbonato (40 mg, 0,4 eq., 0,13 mmol) foi adicionado. Depois de 30 minutos, a mistura foi vertida em água; a solução aquosa foi extraída com diclorometano (2x) e os orgânicos foram alternativamente lavados com salmoura e água (2x). Os orgânicos foram combinados, secados em Na₂SO₄, filtrados, e o solvente foi evaporado. O produto foi tratado com HCl (3 ml de uma solução de 1M em dietil éter) para produzir o produto título (44 mg, 37%). M⁺ - H = 356.

¹H RMN (Sal de HCl) δ (d⁶DMSO, 400MHz) 1.093 (3H, t), 1.221 (2H, m), 1.542 (2H, m) 1.887 (2H, m) 2.108 (3H, d) 2.333 (3H, s) 2.782 (2H, m), 3.202 (4H, m) 3.473 (4H, m) 4.542 (1H, m) 6.805 (1H, d) 6.871 (1H, d) 7.345 (1H, s), 10.00 (1H, br), 10.80 (1H, s).

Exemplo 4. Cloridrato de 1-{1-[*cis*-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-6-metil-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona (E4)

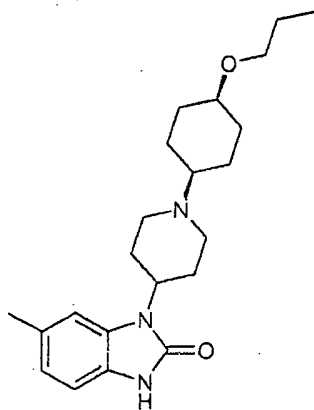


Em uma solução de (2-amino-5-metilfenil){1-[*cis*-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}amina (D17, 147 mg, 0,4 mmol) em diclorometano (10 ml), diisopropiletilamina (0,09 ml, 1,5 eq., 0,7 mmol) foi adicionada em temperatura ambiente. A mistura foi resfriada a 0°C, e bis(triclorometil)carbonato (0,053 g, 0,4 eq., 0,2 mmol) foi adicionado sob argônio.

- 5 Depois de 30 minutos, o emaciador foi adicionado; a solução aquosa foi extraída com diclorometano (2x) e os orgânicos foram alternativamente lavados com salmoura e água (2x). Os orgânicos foram combinados, secados em Na₂SO₄, filtrados, e o solvente foi evaporado. O produto foi tratado com HCl (3 ml de uma solução de 1M em dietil éter). O produto também foi purificado através de cromatografia (EtOAc 60%: hexano), SCX seguida
- 10 por coluana de cromatografia Waters Xbridge, eluindo com acetonitrilo/água/0/1% de ácido fórmico, para produzir o produto título (33 mg, 21%). M⁺ - H = 358.

- ¹H RMN (Sal de HCl) δ (d⁶DMSO 400MHz): 1.129 (3H, t), 1.441 (2H, t), 1.689 (2H, q), 1.887
15 (4H, t), 1.982 (2H, d), 2.331 (3H, s), 2.828 (2H, m), 3.247 (3H, m), 3.427 (2H, q), 3.492 (3H, m), 4.555 (1H, m), 6.801 (1H, d), 6.870 (1H, d), 7.462 (1H, s), 10.3 (1H, br s), 10.8 (1H,
15 s).

Exemplo 5. 6-Metil-1-{1-[*cis*-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona (E5)



(E5)

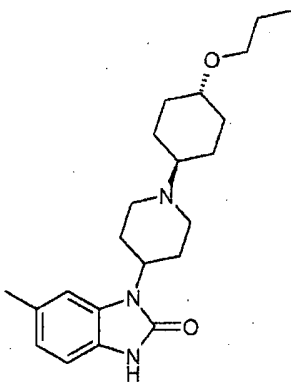
Uma solução agitada de (2-amino-5-metilfenil){1-[*cis*-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}amina (D23, 400 mg, 1,15 mmol) e diisopropiletilamina (0,25 ml, 1,4 mmol, 1,5 eq) em diclorometano (35 ml) a 0°C sob argônio, foi tratada com trifosgênio sólido (138 mg, 0,46 mmol, 0,4eq) e mantida em temperatura ambiente durante 3 dias (64% de conversão). A

5 mistura foi tratada com água (20 ml) e extraída com diclorometano (2 x 20 ml). O extrato combinado foi secado em MgSO_4 e concentrado sob vácuo para deixar um sólido bege, que foi cromatografado em coluna de sílica (40 g de sílica para 200 mg de cru: 5% a 15% de 0,4M de NH_3 em metanol/diclorometano 12CV) para produzir 150 mg (35% de rendimento) de composto título.

10 ^1H RMN (base livre) δ (CDCl_3 , 400MHz): 0.9 (3H, t), 1.4 (2H, m), 1.6 (6H, m), 1.7 (2H, m), 1.85 (2H, m), 2.0 (2H, m), 2.4 (6H, m), 3.1 (2H, m), 3.35 (2H, t), 3.5 (1H, s), 4.3-4.4 (1H, m), 6.85 (1H, d), 6.9 (1H, d), 7.15 (1H, s), 8.3 (1H, s).

MH+ 372 e 373.

15 **Exemplo 6. Cloridrato de 6-metil-1-((1-[*trans*-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil)-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona (E6)**



(E6)

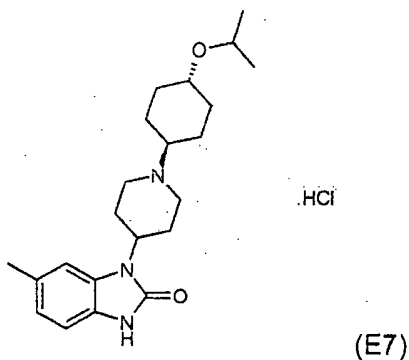
Uma solução agitada de (2-amino-5-metilfenil){1-[*trans*-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}amina (D24, 310 mg, 0,89 mmol) e diisopropiletilamina (0,23 ml, 0,36 mmol, 1,5

eq) em diclorometano (20 ml) a 0°C sob argônio, foi tratada com trifosgênio sólido (107 mg, 0,4 eq) e mantida a 0°C durante 30 minutos. A mistura foi tratada com água e extraída com diclorometano. O extrato combinado foi secado em MgSO₄ e concentrado sob vácuo para deixar 330 mg de composto título como um sólido marrom. Este material foi dissolvido em diclorometano, tratado com 1M de HCl/dietil éter (5 ml) e concentrado sob vácuo para produzir o sal de cloridrato como um sólido branco (360 g, 99% de rendimento).

¹H RMN (Sal de HCl) δ (CD₃OD 400MHz): 0.95 (3H, t), 1.3-1.4 (2H, m), 1.5-1.7 (4H, m), 2.05-2.3 (6H, m), 2.4 (3H, m), 2.75-2.9 (2H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.45 (2H, t), 3.6-3.7 (2H, m), 4.5-4.6 (1H, m), 6.9 (2H, m), 7.15 (1H, m).

10 MH+ 372 e 373.

Exemplo 7. Cloridrato de 6-metil-1-{1-[*trans*-4-[(1-metiletil)óxi]cicloexil]-4-piperidinil)-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona (E7)

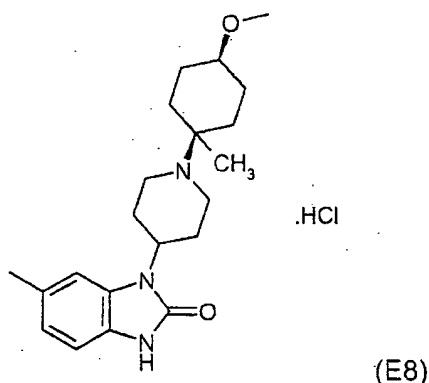


Uma solução agitada de (2-amino-5-metilfenil)(1-{*trans*-4-[(1-metiletil)óxi]cicloexil}-4-piperidinil)amina (D31, 187 mg, 0,54 mmol) e diisopropiletilamina (0,144 ml, 0,81 mmol) em diclorometano (15 ml) a 0°C sob argônio, foi tratada com trifosgênio sólido (64 mg, 0,22 mmol) e mantida a 0°C durante 45 minutos. A mistura foi tratada com água (10 ml), seguida por solução de NaHCO₃ dil. (15 ml) e extraída com diclorometano (2 x 20 ml). O extrato combinado foi secado (Na₂SO₄) e concentrado sob vácuo. Trituração do resíduo com 1:1 de acetato de etila/dietil éter (8 ml) produziu um sólido branco que foi filtrado depois de 15 minutos, lavado com 1:1 de acetato de etila/dietil éter frio e secado a 50°C sob vácuo para proporcionar um sólido branco. Este material foi dissolvido em diclorometano (2 ml) e metanol (0,3 ml), tratado com 1M de HCl/dietil éter (0,60 ml) e concentrado sob vácuo. O resíduo foi triturado com dietil éter (5 ml) para produzir um sólido branco, que foi filtrado, lavado com dietil éter e secado para proporcionar o composto título como um sólido branco.

¹H RMN (Sal de HCl) δ (d⁶DMSO, 400 MHz): 1.07 (6H, d), 1.12-1.28 (2H, m), 1.48-1.63 (2H, m), 1.78-1.90 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.82-3.00 (2H, m), 3.12-3.35 (4H, m), 3.42-3.55 (2H, m), 3.62-3.75 (1H, m), 4.50-4.65 (1H, m), 6.79 (1H, d),

6.86 (1H, d), 7.61 (1H, s), 10.78 (1H, s), 10.85 (1H, br s).

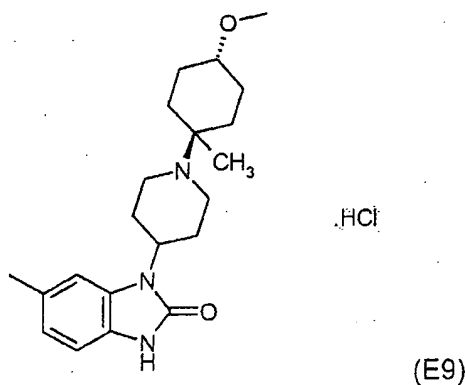
Exemplo 8. Cloridrato de 6-metil-1-{1-[*cis*-1-metil-4-(metilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona (E8)



(2-Amino-5-metilfenil){1-[*cis*-1-metil-4-(metilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}amina (D36, 91 mg, 0,27 mmol) foi dissolvido em diclorometano (5 ml) e resfriado a 0°C; bis(triclorometil)carbonato (0,4 eq., 0,11 mmol, 31 mg) foi em seguida adicionado, seguido pela diisopropiletilamina de base de Hunig (1,5 eq., 68 µl) a 0°C; a mistura foi agitada na mesma temperatura durante 1 hora, e em seguida foi extingüida com NaHCO₃ (solução saturada aquosa). As duas fases foram separadas, e a fase orgânica foi secada em Na₂SO₄, filtrada e o solvente foi evaporado para proporcionar o produto cru, que foi purificado através de cromatografia (MeOH-NH₃-DCM), que produziu o composto título, 76 mg, 80%, 99,7% = pureza isomérica. O composto título foi subsequêntemente convertido no sal de cloridrato utilizando solução de HCl (1M em dietil éter, 2 eq.).

¹H RMN δ (d⁶DMSO, 400 MHz) 0.851 (3H, s), 1.139 (2H, t), 1.585 (4H, m), 1.669 (2H, d), 1.884 (2H, d), 2.141 (2H, t), 2.262 (2H, t), 2.316 (3H, s), 3.011 (2H, d), 3.241 (3H, s), 4.020 (1H, m br), 6.768 (1H, d), 6.836 (1H, d), 6.994 (1H, s) 10.7 (1H, s br).

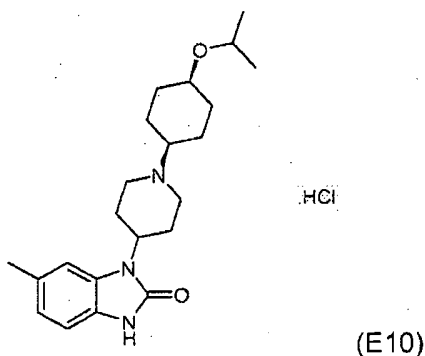
Exemplo 9. Cloridrato de 6-metil-1-{1-[*trans*-1-metil-4-(metilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona (E9)



(2-Amino-5-metilfenil){1-[*trans*-1-metil-4-(metilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}amina (D37, 30 mg, 0,091 mmol) foi dissolvido em diclorometano (2 ml) e resfriado a 0°C. Bis(triclorometil)carbonato (0,4 eq., 0,036 mmol, 11 mg) foi em seguida adicionado, seguido por diisopropiletilamina de base de Hunig (1,5 eq., 23 pl) a 0°C. A mistura foi agitada na
 5 mesma temperatura durante 1 hora, e em seguida foi extingüida com NaHCO₃ (solução saturada aquosa). As duas fases foram separadas, e a fase orgânica foi secada em Na₂SO₄, filtrada, e o solvente foi evaporado para proporcionar o produto cru que foi purificado através de cromatografia (MeOH-NH₃-DCM), que produziu o composto título, 9 mg, 28%, 97,8% = pureza isomérica. O composto título foi subseqüentemente convertido no
 10 sal de cloridrato utilizando solução de HCl (1M em dietil éter, 2 eq.).

¹H RMN δ (d⁶DMSO, 400 MHz) 0.851 (3H, s), 1.503 (6H, m), 1.663 (2H, d br), 1.794 (2H, m br), 2.157 (2H, t), 2.272 (2H, t), 2.320 (3H, s), 3.045 (2H, d), 3.161 (3H, s), 4.027 (1H, m br), 6.768 (1H, d), 6.836 (1H, d), 7.000 (1H, s), 10.7 (1H, s br).

Exemplo 10. Cloridrato de 6-metil-1-{1-[*cis*-4-[(1-metiletil)óxi]cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona (E10)
 15

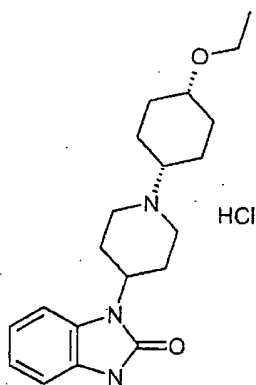


Uma solução agitada de (2-amino-5-metilfenil)(1-{*cis*-4-[(1-metiletil)óxi]cicloexil}-4-piperidinil)amina (D39, 170 mg, 0,49 mmol) em diclorometano (15 ml) a 0°C sob argônio, foi tratada com diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,74 mmol) seguida por trifosgênio sólido (57 mg, 0,196 mmol) e mantida a 0°C durante 1 hora. A mistura foi tratada com água (10 ml) seguida por solução de NaHCO₃ dil. (15 ml) e extraída com diclorometano (2 x 25 ml). O extrato combinado foi secado (Na₂SO₄) e concentrado sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (4 ml), tratado com 1M de HCl/dietil éter (0,7 ml) e concentrado sob vácuo. O resíduo foi triturado com dietil éter (10 ml) para produzir um sólido branco, que foi filtrado, lavado com dietil éter e secado a 50°C sob vácuo para proporcionar o sal de cloridrato, um sólido branco (170 mg, 85%).
 25

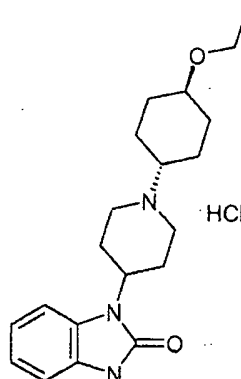
¹H RMN (Sal de HCl) δ (d⁶DMSO, 400 MHz): 1.10 (6H, d), 1.39-1.52 (2H, m), 1.62-1.80 (2H, m), 1.80-2.00 (6H, m), 2.32 (3H, s), 2.82-3.00 (2H, m), 3.18-3.32 (3H, m), 3.40-3.55 (2H, m),

3.55-3.70 (2H, m), 4.50-4.65 (1H, m), 6.80 (1H, d), 6.87 (1H, d), 7.60 (1H, s), 10.73 (1H, br s), 10.80 (1H, s).

Exemplos 11 e 12. *cis* e *trans* Cloridrato de 1-(1-[4-(etóxi)cicloexil]-4-piperidinil)-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona (*cis* = E11; *trans* = E12)



E11



E12

5 Um vaso de microondas foi carregado com 4-(2-oxo-1-benzimidazolinil)piperidina (0,217g, 1 mmol), 4-etoxicicloexanona (D10, 0,22 g, 1,55 mmol), ácido acético (0,2 ml), diclorometano (15 ml) e cianoboroidreto de (polistirimetil)trimetilamônio (4,3 meq/g) (750 mg) e aquecido a 110°C durante 20 minutos em um reator de microondas. Além disso, 4-etoxicicloexanona (146 mg, 1,0 mmol) e cianoboroidreto de (polistirimetil)trimetilamônio (300 mg) foram adicionados, e mistura aquecida a 110°C durante um adicional de 20 minutos em
10 um reator de microondas. A mistura resfriada foi filtrada sob vácuo e o filtrado carregado em um cartucho de SCX de 5 g, que foi eluído com metanol seguido por amônia metanólica. O solvente foi removido a partir da fração de amônia metanólica para produzir 260 mg de um óleo claro, que foi purificada utilizando uma coluna de cromatografia Waters Xbridge e um
15 gradiente de bicarbonato de amônio aquoso (10 mmolares; ajustado em pH 10 com amônia) e acetonitrilo como a fase móvel para produzir os isômeros *cis* e *trans*. Uma vez obtido, cada isômero foi redissolvido em diclorometano (2 ml), e 1 molar de HCl em dietil éter (0,5 ml) adicionado, em seguida o solvente foi removido para proporcionar os compostos título.

20 Isômero de eluição rápida (isômero *trans*; E12) foi obtido como um sólido quase branco (0,024 g). $MH^+ = 344$.

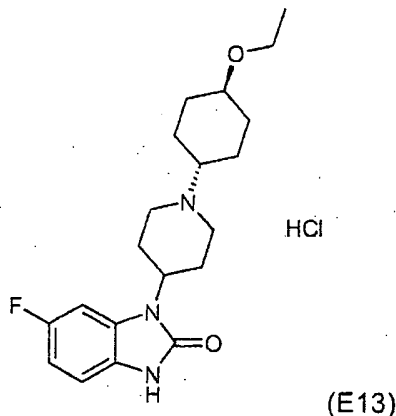
$^1\text{HRMN } b_{\text{d}^6\text{DMSO}}$, 250MHz): 1.1-1.4 (assumir 8H, m), 1.65 (assumir 2H, m), 1.8 (assumir 2H, m), 2.0 (assumir 2H, m), 2.2-2.4 (assumir 6H, m), 2.9 (assumir 2H, d), 3.1-3.2 (assumir 1H, m), 3.4-3.5 (assumir 2H, q), 4.0-4.2 (assumir 1H, m), 7.0 (assumir 3H, m), 7.2 (assumir 1H, m).

25 Isômero de eluição lenta (isômero *cis*; E11) foi obtido como um sólido branco (0,026 g).

$MH^+ = 344$. $^1\text{HRMN } b_{\text{CDCl}_3}$, 250MHz): 1.29 (assumir 3H, t), 1.25-1.5 (assumir 3H, m), 1.6-2.05 (m), 2.3-2.5 (assumir 5H, m), 3.0-3.1 (assumir 2H, m), 3.4-3.6 (assumir 4H, m), 4.25-

4.45 (assumir 1H, m), 7.0-7.1 (assumir 3H, m), 7.3 (assumir 1H, m), 8.05 (assumir 1H, s).

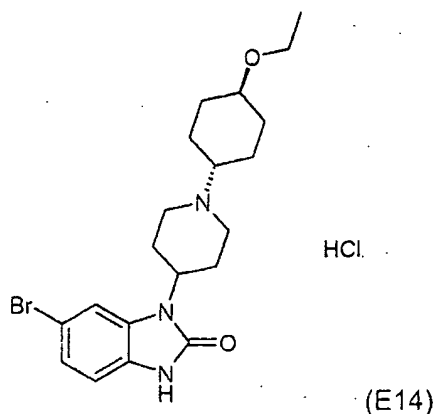
Exemplo 13. Cloridrato de 1-{1-[*trans*-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-6-fluoro-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona (E13)



Uma solução agitada de *N*²-{1-[*trans*-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-4-fluoro-1,2-benzenodiamina (D72, $\leq 0,33$ mmol) em diclorometano (10 ml) a 0°C sob argônio, foi tratada com diisopropiletilamina (0,087 ml, 0,49 mmol) seguida pela adição de trifosgênio sólido (38 mg, 0,13 mmol) e mantida durante 30 minutos. A mistura foi tratada com solução de NaHCO₃ dil. (10 ml) e extraída com diclorometano (2x20 ml). O extrato combinado foi secado (Na₂SO₄) e concentrado sob vácuo para deixar um sólido bege que foi recristalizado a partir de EtOAc/Et₂O para proporcionar a base livre do composto título como um sólido branco (90 mg, $\geq 76\%$). Este foi dissolvido em diclorometano (2 ml), tratado com 1M de HCl/Et₂O (0,30 ml) e concentrado sob um argônio de argônio para proporcionar o composto título como um sólido branco $MH^+ = 362$.

¹H RMN (base livre) b (CDC1₃, 400MHz): 1.15-1.42 (assumir 7H, t + m), 1.82 (2H, br m), 1.92 (2H, br m), 2.12 (2H, br m), 2.30-2.50 (5H, m), 3.10-3.13 (2H, m), 3.13-3.35 (1H, m), 3.52 (2H, q), 4.25-4.40 (1H, m), 6.73-6.80 (1H, m), 6.96-7.02 (1H, m), 7.05 (1H, br d), 9.83 (1H, s).

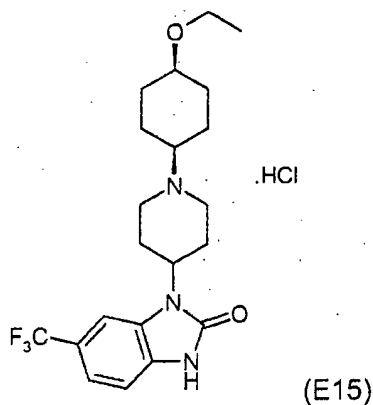
Exemplo 14. Cloridrato de 6-bromo-1-{1-[*trans*-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona (E14)



Uma solução agitada de 4-bromo-*N*²-{1-[*trans*-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,2-benzenodiamina (D74, 600 mg, 1,5 mmol) e diisopropiletilamina (0,4 ml, 2,25 mmols) em diclorometano (50 ml) a 0°C, foi tratada com trifosgênio (178 mg, 0,6 mmol) e agitada durante 30 minutos. A mistura foi lavada com água e solução de NaHCO₃ saturada, em seguida extraída com diclorometano. O extrato foi secado (Na₂SO₄) e concentrado sob vácuo para deixar um sólido branco que foi lavado com 10% de Et₂O/éter de petróleo para proporcionar a base livre do composto título como um sólido branco (426 mg, 67%). Uma porção deste (226 mg) foi dissolvida em diclorometano (10 ml), tratada com 1M de HCl/Et₂O (5 ml), agitada durante 30 minutos, em seguida concentrada sob vácuo para proporcionar o composto título como um sólido branco (220 mg). MH⁺ = 423, 424.

¹H RMN δ (d⁶DMSO, 400MHz): 1.09 (3H, t), 1.12-1.30 (2H, m), 1.48-1.62 (2H, m), 1.90 (2H, br d), 2.05-2.18 (4H, m), 2.70-2.85 (2H, m), 3.15-3.30 (4H, m), 3.41-3.55 (4H, m), 4.53-4.65 (1H, m), 6.95 (1H, d), 7.16 (1H, dd), 7.66 (1H, d), 10.35 (1H, br m), 11.11 (1H, s).

Exemplo 15. Monocloridrato de 1-{1-[*cis*-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-6-(trifluorometil)-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona (EI 5)

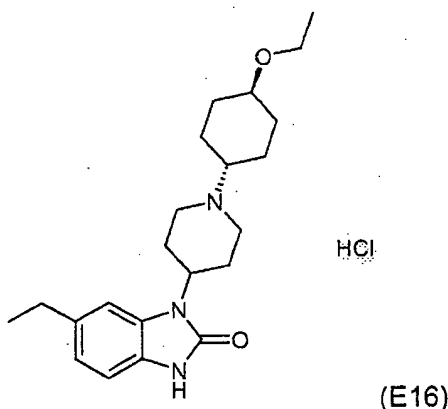


Em uma solução de 1-(4-piperidinil)-6-(trifluorometil)-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona (D141, 0,63 mmol, 180 mg) em dicloroetano (5 ml), 4-(etilóxi)cicloexanona (D10, 4 eq.,

2,52 mmols, 358 mg), Et₃N (algumas gotas) e peneiras moleculares de 5A, foram adicionadas. A reação foi deixada agitar durante a noite. NaBH(OAc)₃ (1,5 eq., 0,9464 mmol, 0,2 g) foi adicionado, e a reação deixada agitar durante quatro noites. A mistura foi basificada com 2M de NaOH (1 ml). A reação foi extingüida com NaHCO₃, e a solução aquosa foi extraída com diclorometano. Os orgânicos foram combinados e lavados com água (2x50 ml), secados em Na₂SO₄, filtrados, e o solvente foi evaporado para proporcionar o produto cru. O produto cru foi purificado através de cromatografia (10% de MeOH / diclorometano) em coluna de sílica, seguido por outra cromatografia de coluna (11% - 13% de EtOAc em nhex) em coluna de sílica Biotage KP-NHTM para produzir a base livre do composto título, 23 mg, 9%. M⁺ + H = 412. Este foi subsequente convertido no composto título utilizando solução de HCl (1 M em Et₂O) para proporcionar 23 mg.

¹H RMN δ (d⁶DMSO, 400MHz) 1.111 (3H, t), 1.397 (2H, m), 1.694 (2H, q), 1.937 (6H, m), 2.782 (2H q), 3.240 (3H, m), 3.404 (2H, q), 3.536 (3H, m), 4.626 (1H m), 7.172 (1H, d), 7.373 (1H, d), 7.707 (1H, s), 10.05 (1H, s br), 11.45 (1H, s).

Exemplo 16 Cloridrato de 6-etil-1-{1-[*trans*-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona (E16)

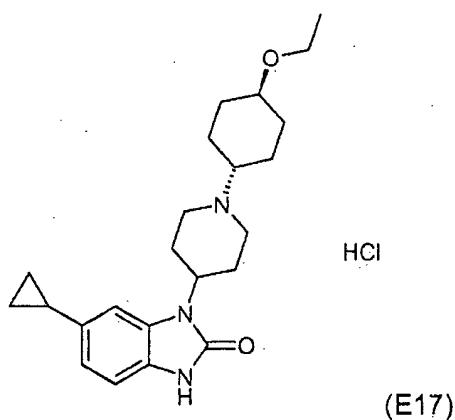


Uma solução agitada de 4-etil-N²-{1-[*trans*-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,2-benzenodiamina (D76, 348 mg, 1 mmol) e diisopropiletilamina (0,17 ml, 1,5 mmol) em diclorometano (25 ml) a 0°C, foi tratada com trifosgênio (118 mg, 0,4 mmol) e agitada a 0°C durante 30 minutos. A mistura foi lavada com água e solução de NaHCO₃ saturada, em seguida extraída com diclorometano. O extrato foi secado (Na₂SO₄) e concentrado sob vácuo para deixar um sólido amarelo pálido. Este foi dissolvido em diclorometano (5 ml), tratado com HCl/Et₂O (3 ml) e concentrado sob vácuo para proporcionar o composto título como um sólido branco (260 mg, 65%). MH⁺ = 372.

¹H RMN δ (d⁶DMSO, 400MHz): 1.05-1.33 (2H, m), 1.10 (3H, t), 1.21 (3H, t), 1.47-1.63 (2H, m), 1.85 (2H, br d), 2.05-2.25 (4H, m), 2.50-2.68 (2H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 3.13-3.30 (4H, m), 3.35-3.55 (4H, m), 4.50-4.62 (1H, m), 6.80-6.90 (2H, m), 7.54 (1H, s), 10.7 (1H, br m),

10.80 (1H, s).

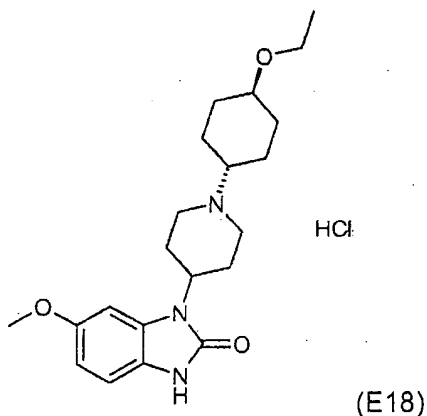
Exemplo 17 Cloridrato de 6-ciclopropil-1-{1-[*trans*-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona (E17)



Uma solução agitada de 4-ciclopropil-*N*²-{1-[*trans*-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-
 5 1,2-benzenodiamina (D78, 200 mg, 0,56 mmol) e diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,84 mmol)
 em diclorometano (20 ml) a 0°C, foi tratada com trifosgênio (66 mg, 0,23 mmol) e agitada
 durante 30 minutos a 0°C. A solução foi lavada com água e solução de NaHCO₃ sat., em
 seguida extraída com diclorometano. O extrato foi secado (Na₂SO₄) e concentrado sob
 vácuo. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (10 ml), tratado com 1M de HCl/Et₂O (3
 10 ml), agitado durante 30 minutos, em seguida concentrado sob vácuo para proporcionar o
 composto título como um sólido branco (165 mg, 72%). MH⁺ = 384.

¹H RMN δ (d⁶DMSO, 400MHz): 0.70-0.77 (2H, m), 0.84-0.94 (2H, m), 1.09 (3H, t), 1.10-1.30
 (2H, m), 1.48-1.62 (2H, m), 1.85 (2H, br d), 1.88-2.00 (1H, m), 2.04-2.20 (4H, m), 2.78-2.95
 (2H, m), 3.15-3.30 (4H, m), 3.40-3.55 (4H, m), 4.50-4.62 (1H, m), 6.71 (1H, d), 6.85 (1H, d),
 15 7.28 (1H, s), 10.6 (1H, br m), 10.78 (1H, s).

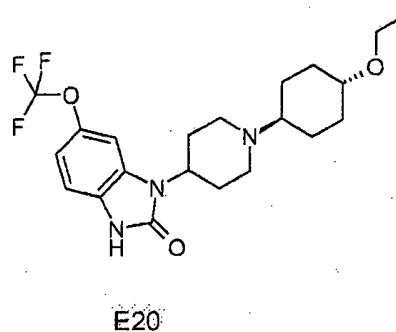
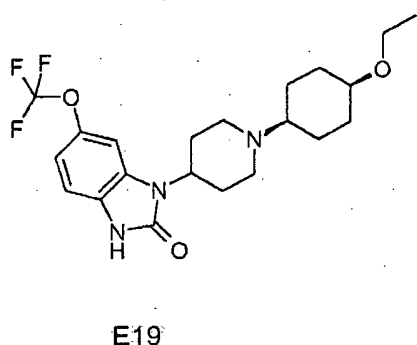
Exemplo 18. Cloridrato de 1-{1-[*trans*-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-6-(metilóxi)-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona (E18)



Uma solução agitada de *N*²-{1-[*trans*-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-4-(metilóxi)-1,2-benzenodiamina (D80, 120 mg, 0,35 mmol) em diclorometano (10 ml) a 0°C sob argônio, foi tratada com diisopropiletilamina (0,092 ml, 0,52 mmol) seguida pela adição de trifosgênio sólido (40 mg, 0,14 mmol) e mantida durante 30 minutos. A mistura foi tratada com solução de Na₂CO₃ a 10% (10 ml) e extraída com diclorometano (2x15 ml). O extrato combinado foi secado (Na₂SO₄) e concentrado sob vácuo para deixar um sólido bege que foi recristalizado de 1:1 de EtOAc/Et₂O para proporcionar a base livre do composto título como um sólido branco (105 mg, 81%). Este foi dissolvido em diclorometano (5 ml), tratado com 1M de HCl/Et₂O (0,3 ml) e concentrado sob vácuo para proporcionar o composto título como um sólido branco (110 mg) MH⁺ = 374.

¹H RMN δ (d⁶DMSO, 400MHz): 1.07 (3H, t), 1.10-1.30 (4H, m), 1.47-1.67 (2H, m), 1.80-1.92 (2H, m), 2.03-2.23 (4H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 3.12-3.32 (4H, m), 3.40-3.65 (assumir 2H), 3.79 (3H, s), 4.50-4.67 (1H, m), 6.58 (1H, d), 6.87 (1H, d), 7.26 (1H, s), 10.71 (1H, s), 10.8 (1H, br m).

Exemplos 19 e 20. *cis* e *trans*-1-{1-[4-(Etóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-6-[(trifluorometil)óxi]-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona (*cis* = E19; *trans* = E20)



Um vaso de microondas foi carregado com 1-(4-piperidinil)-6-[(trifluorometil)óxi]-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona (D83, 337 mg), 4-(etóxi)cicloexanona (D10, 190 mg) cianoboroidreto de (polistirilmetil)trimetilamônio (4,3 meq/g 0,6 g), acetato de sódio (100 mg), diclorometano (10 ml), ácido acético (200 µl) e aquecido a 110°C durante 20 minutos em um reator de microondas. Além disso, 4-(etóxi)cicloexanona (D10, 0,06 g) e cianoboroidreto de (polistirilmetil)trimetilamônio (4,3 meq/g 0,6 g) foi adicionado e aquecido a 110°C durante 20 minutos em um reator de microondas. A mistura resfriada foi filtrada, e o filtrado foi carregado em um cartucho de SCX que foi eluído com metanol seguido através de amônia metanólica. A fração de amônia metanólica foi evaporada e a mistura resultante foi purificada utilizando uma coluna de cromatografia Waters Xbridge. Um gradiente de bicarbonato de amônio aquoso (10 mmolares ajustados em pH 10 com amônia) e acetonitrilo foram utilizados como a fase móvel para produzir os isômeros *cis* e *trans*. Uma

vez obtido, cada isômero foi redissolvido em diclorometano (2 ml), e 1 molar de HCl em dietil éter (0,5 ml) adicionado, o solvente foi em seguida removido.

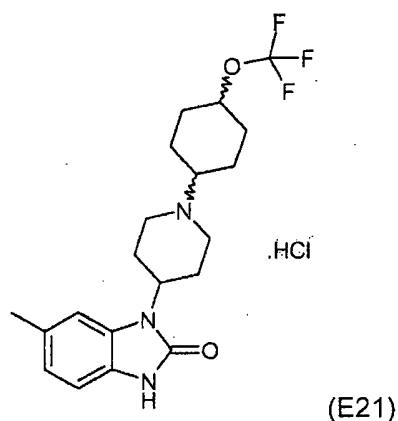
Isômero de eluição rápida (isômero *trans* E20) foi obtido como um sólido branco (0,035 g). $MH^+ = 428$

- 5 ^1H RMN δ (DMSO, 250 MHz): 1.1 (3H, t), 1.1-1.3 (2H, m), 1.4-1.7 (2H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 2.0-2.2 (4H, m), 2.7-2.9 (2H, m), 3.1-3.4 (4H, m), 3.4-3.6 (4H, m), 4.5-4.7 (1H, br m), 6.95-7.1 (2H, m), 7.15 (1H, s), 10.4 (1H, br), 11.2 (1H, s).

Isômero de eluição lenta (isômero *cis* E19) foi obtido como um sólido branco (0,015 g). $MH^+ = 428$

- 10 ^1H RMN δ (DMSO, 250 MHz): 1.1 (3H, t), 1.35-1.5 (2H, m), 1.6-1.8 (2H, m), 1.8-2.1 (6H, m), 2.6-2.8 (2H, m), 3.1-3.6 (obs, m), 4.5-4.7 (1H, m), 7.0-7.1 (2H, m), 7.5 (1H, s), 9.6-9.8 (1H, br), 11.2 (1H, s).

Exemplo 21. Cloridrato de *cis/trans*-6-metil-1-[1-(4-trifluorometoxicicloexil)-4-piperidinil]-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona (E21)

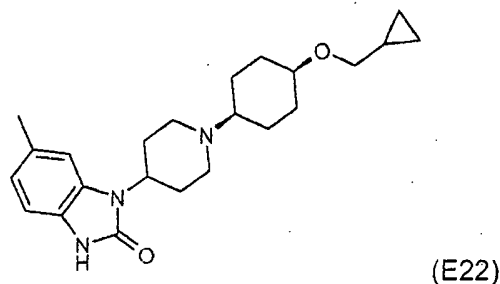


- 15 Uma mistura de 8-[(trifluorometil)óxi]-1,4-dioxaspiro[4,5]decano (D85, 400 mg), THF (5 ml), e 5M de ácido clorídrico aquoso (5 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, em seguida dividido diclorometano / água. A camada orgânica foi em seguida secada e evaporada para produzir a cetona crua. Esta cetona crua foi combinada com 1-(4-piperidinil)-6-metil-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona (D145, 110 mg, 0,5 mmol),
- 20 cianoboroidreto de (polistirilmetil)trimetilamônio (600 mg de 2,04 mmols/g, 1,25 mmol), diclorometano (2,5 ml) e ácido acético (0,15 ml, 2,5 mmols), e aquecida a 110°C durante 10 minutos em um reator de microondas. A mistura resfriada foi filtrada, e o filtrado foi carregado em um cartucho de SCX que foi eluído com metanol, seguido por amônia metanólica. A fração de amônia metanólica foi evaporada, e a mistura resultante foi
- 25 purificada utilizando uma coluna de cromatografia Waters Xbridge. Um gradiente utilizando bicarbonato de amônio aquoso (10 mmolares) ajustado em pH 10 com amônia, e acetonitrilo foi utilizado como a fase móvel para produzir o composto título que foi convertido ao sal de

cloridrato e cristalizado a partir de dietil éter como uma mistura de isômeros, 42 mg.

^1H RMN (Sal de HCl) b (d^6 DMSO): 1.5-2.2 (9H, m), 2.35 (3H, s), 2.8 (2H, m), 3.2-3.6 (11H, m), 4.4 (0.4H, m), 4.55 (1H, m), 4.7 (0.6H, br s), 6.8-6.9 (2H, m), 7.5 (1H, 2s), 10.55 (0.6H, br s), 10.7 (0.4H, br s), 10.8 (1H, 2s), MH^+ 398.

5 **Exemplo 22. Cloridrato de 1-(1-{cis-4-[(ciclopropilmetil)oxi]cicloexil}-4-piperidinil)-6-metil-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona (E22)**

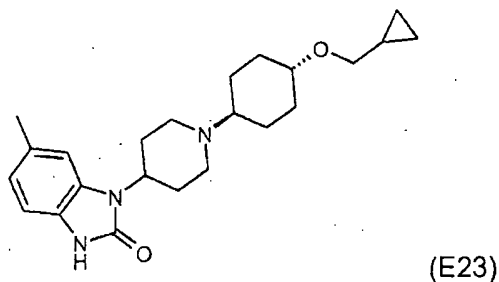


10 Uma solução agitada de N^2 -(1-{cis-4-[(ciclopropilmetil)óxi]cicloexil}-4-piperidinil)-4-metil-1,2-benzenodiamina (D91, 600 mg) e diisopropiletilamina (0,6 ml) em diclorometano (20 ml) a 0°C sob argônio, foi tratada com trifosgênio sólido (0,2 g, 0,67 mmol) em uma porção, e agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi diluída com diclorometano, lavada com solução de NaHCO_3 dil., salmoura e secada com Na_2SO_4 e removido com solvente, e o resíduo foi cromatografado em sílica gel eluída com diclorometano - amônia metanólica 0-10%. O produto foi dissolvido em metanol, tratado com 1M de HCl/dietil éter e concentrado sob vácuo para produzir o sal de cloridrato do

15 composto título como um sólido branco (38 mg). MH^+ = 384.

^1H RMN δ (DMSO, 400 MHz): 0.2 (2H, m), 0.5 (2H, m), 1.05 (1H, m), 1.4 (2H, m), 1.7 (2H, m), 1.9 (4H, m), 2.0 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.75 (2H, m), 3.3 (obs, m), 3.55 (3H, m), 4.55, (1H, m), 6.79 (1H, d), 6.88 (1H, d) 7.33 (1H, s), 9.75 (1H, m), 10.8 (1H, s).

20 **Exemplo 23. 1-(1-{trans-4-[(Ciclopropilmetil)óxi]cicloexil}-4-piperidinil)-6-metil-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona (E23)**

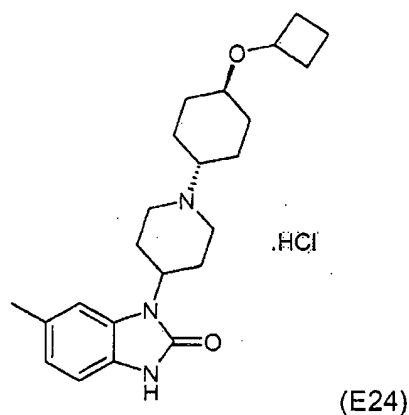


Uma solução agitada de N^2 -(1-{trans-4-[(ciclopropilmetil)óxi]cicloexil}-4-piperidinil)-4-

metil-1,2-benzenodiamina (D92, 380 mg, 1,06 mmol) e diisopropiletilamina (0,3 ml) em diclorometano (20 ml) a 0°C sob argônio, foi tratada com trifosgênio sólido (126 mg, 0,42 mmol) e agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi diluída com diclorometano, lavada com solução de NaHCO₃ dil., salmoura, e secada com Na₂SO₄ e removido com solvente. O composto título foi obtido como um sólido branco a partir de etanol (270 mg). Este material foi dissolvido em metanol/diclorometano, tratado com 1M de HCl/dietil éter e concentrado sob vácuo para produzir o sal de hidrocloreto do composto título como um sólido branco (270 mg). MH⁺ = 384.

¹H RMN δ (DMSO, 400 MHz): 0.15 (2H, m), 0.45 (2H, m), 0.95 (1H, m), 1.2 (2H, m), 1.55 (2H, m), 1.85 (2H, m), 2.1 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.85 (2H, m), 2.9 (2H, m), 3.22 (obs, m), 3.5 (2H, m), 4.55, (1H, m), 6.80 (1H, d), 6.87 (1H, d) 7.51 (1H, s), 10.6 (1H, m), 10.8 (1H, s).

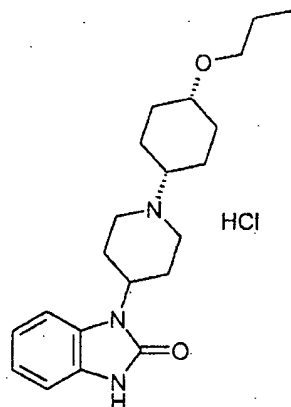
Exemplo 24 Cloridrato de *trans*-6-metil-1-[1-(4-ciclopropilcicloexil)-4-piperidinil]-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona (E24)



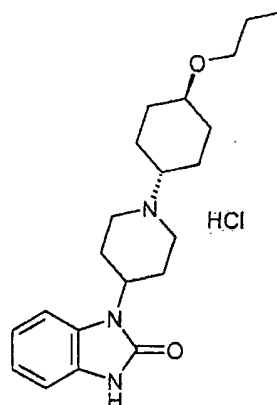
Uma solução de *trans*-5-metil-*N*-[1-(4-ciclobutiloxícicloexil)-4-piperidinil]-1,2-benzenodiamina (D98, 50 mg, 0,14 mmol) em diclorometano (3 ml) a 0°C, foi tratada com trifosgênio (20 mg, 0,4 eq), em seguida diisopropiletilamina (0,04 ml, 1,5 eq), e em seguida mantida a 0°C durante 1 hora. A mistura foi dividida entre diclorometano e lavada com bicarbonato de sódio aquoso. Secagem, evaporação e cristalização produziram o composto título, isolado como o sal de cloridrato da mesma forma cristalizado a partir de dietil éter, 31 mg.

¹HRMN (Sal de HCl) δ (d⁶DMSO): 1.2 (2H, m), 1.5 (4H, m), 1.9 (3H, m), 2.15 (5H, m), 2.35 (3H, s), 2.8 (2H, m), 3.2 (4H, m), 3.5 (2H, m), 4.0 (1H, m), 4.6 (1H, m), 6.8 (2H, m), 7.4 (1H, s), 10.2 (1H, br s), 10.8 (1H, s), MH⁺ 384.

Exemplos 25 e 26. Cloridrato de *cis* e *trans*-1-(1-[4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil)-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona (*cis* = E25; *trans* = E26)



E25



E26

Um vaso de microondas foi carregado com 4-(2-oxo-1-benzimidazolinil)piperidina (0,217g, 1 mmol), 4-propoxycicloexanona (D19, 0,22g, 1,41 mmol), ácido acético (0,2 ml), diclorometano (15 ml) e cianoboroidreto de (polistirimetil)trimetilamônio (4,3 meq/g) (0,75 g) e aquecida a 110°C durante 20 minutos em um reator de microondas. Além disso, 4-propoxycicloexanona (0,156g, 1,0 mmol) e cianoboroidreto de (polistirimetil)trimetilamônio (300 mg) adicionado e a mistura aquecida a 110°C durante mais 20 minutos em um reator de microondas. A mistura resfriada foi filtrada sob vácuo e o filtrado carregado sobre um cartucho SCX de 5g, que foi eluído com metanol seguido por amônia metanólica. O solvente foi removido da fração de amônia metanólica para produzir 300 mg de cristais claros que foram purificados utilizando uma cromatografia coluna Waters Xbridge e um gradiente de bicarbonato de amônia aquoso (10 mmolar; ajustado em pH 10 com amônia) e acetonitrilo como a fase móvel para produzir os isômeros *cis* e *trans*. Logo que obtido cada isômero foi redissolvido em diclorometano (2 ml), e 1 molar de HCl em dietil éter (0,5 ml) adicionado, em seguida o solvente foi removido para proporcionar os compostos título.

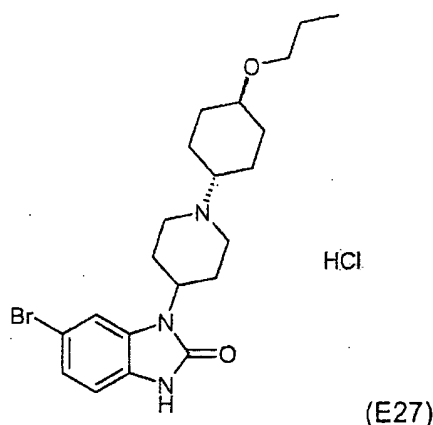
Isômero de eluição rápida (isômero *trans*; E26) foi obtido como um sólido branco (44 mg). $MH^+ = 358$

$^1\text{HRMN } \delta \text{ d}^6\text{DMSO, 250MHz}$: 0.86 (3H, t), 1.1-1.3 (3H, m), 1.4-1.7 (4H, m), 1.8-2.0 (2H, m), 2.0-2.2 (4H, d), 2.7-2.9 (2H, m), 3.1-3.5 (assumir 5H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 4.5-4.7 (1H, m), 7.0 (3H, m), 7.4-7.6 (1H, m), 10.0 (1H, s), 10.9 (1H, s).

Isômero eluição lenta (isômero *cis*; E25) foi obtido como um sólido branco (15 mg). $MH^+ = 358$

$^1\text{HRMN } \delta \text{ d}^6\text{DMSO, 250MHz}$: 0.9 (3H, t), 1.35-2.1 (assumir 13H, br m), 2.6-2.9 (2H, br s), 3.1-3.45 (assumir 5H, br m), 3.5 (2H, br s), 4.45-4.7 (1H, br m), 7.0 (3H, s), 7.5 (1H, br m), 10.0 (1H, br s), 10.9 (1H, s).

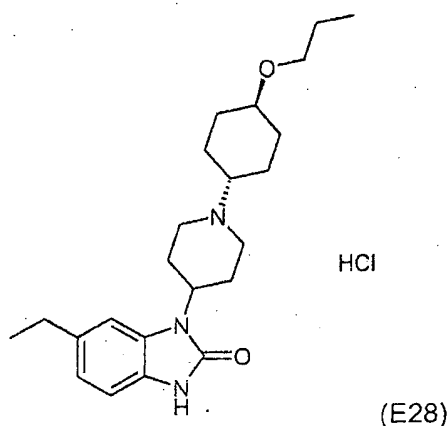
Exemplo 27 Cloridrato de 6-bromo-1-{1-[*trans*-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona (E27)



Uma solução agitada de 4-bromo- N^2 -{1-[*trans*-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,2-benzenodiamina (D100, 574 mg, 1,4 mmol) e diisopropiletilamina (0,35 ml, 2,1 mmol) em diclorometano (50 ml) a 0°C foi tratada com trifosgênio (166 mg, 0,56 mmol) e agitada a 0°C durante 30 minutos. A mistura foi lavada com solução de NaHCO₃ sat., em seguida extraída com diclorometano. O extrato foi secado (Na₂SO₄) e concentrado sob vácuo para deixar um sólido branco, que foi lavado com uma mistura de 10% de Et₂O/éter de petróleo para proporcionar a base livre do composto título (398 mg, 65%). Uma porção disto (198 mg) foi dissolvida em diclorometano (10 ml), tratada com 1M de HCl/Et₂O (5 ml), agitada durante 30 minutos, em seguida concentrada sob vácuo para proporcionar o composto título como um sólido branco (200 mg). $MH^+ = 437, 438$.

¹H RMN δ (d⁶DMSO, 400MHz): 0.87 (3H, t), 1.12-1.30 (2H, m), 1.42-1.63 (4H, m), 1.90 (2H, br d), 2.05-2.20 (4H, m), 2.70-2.85 (2H, m), 3.10-3.30 (4H, m), 4.43-4.54 (2H, m), 4.50-4.65 (1H, m), 6.95 (1H, d), 7.16 (1H, dd), 7.68 (1H, s), 10.32 (1H, br m), 11.12 (1H, s).

Exemplo 28 Cloridrato de 6-etil-1-{1-[*trans*-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona (E28)

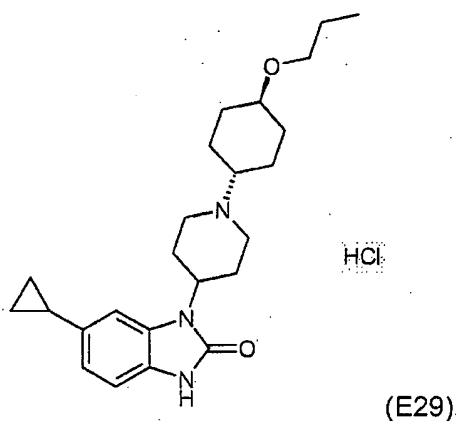


Uma solução agitada de 4-etil- N^2 -{1-[*trans*-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,2

benzenodiamina (D102, 180 mg, 0,5 mmol) e diisopropiletilamina (0,085 ml, 146, 0,75 mmol) em diclorometano (15 ml) a 0°C foi tratada com trifosgênio (59,2 mg, 0,12 mmol) e agitada a 0°C durante 30 minutos. A mistura foi lavada com água e solução de NaHCO₃ sat., em seguida extraída com diclorometano. O extrato foi secado (Na₂SO₄) e concentrado sob vácuo para deixar um sólido branco. Este foi dissolvido em diclorometano (5 ml), tratado com HCl/Et₂O (3 ml) e concentrado sob vácuo para proporcionar o composto título como um sólido branco (200 mg, 95%). MH⁺ = 386.

¹H RMN δ (d⁶DMSO, 400MHz): 0.86 (3H, t), 1.15-1.30 (5H, t + m), 1.42-1.62 (4H, m), 1.82-1.92 (2H, m), 2.08-2.18 (4H, m), 2.61 (2H, q), 2.76-2.90 (2H, m), 3.14-3.3 (4H, m), 3.38 (2H, t), 3.50 (2H, br d), 4.50-4.62 (1H, m), 6.83 (1H, d), 6.89 (1H, d), 7.43 (1H, s), 10.35 (1H, br m), 10.78 (1H, s).

Exemplo 29 Cloridrato de 6-ciclopropil-1-{1-[*trans*-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona (E29)

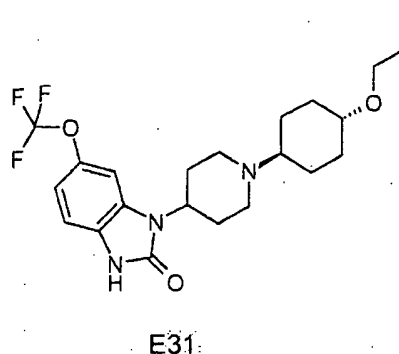
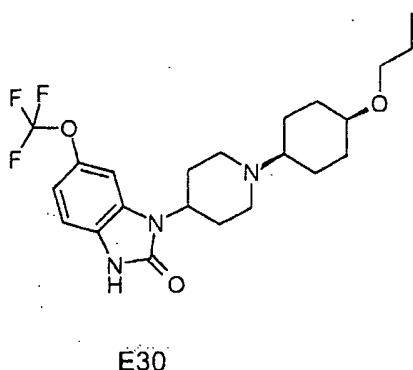


Uma solução agitada de 4-ciclopropil-N²-{1-[*trans*-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,2-benzenodiamina (D104, 70 mg, 0,2 mmol) e diisopropiletilamina (0,5 ml) em diclorometano (10 ml) a 0°C foi tratada com trifosgênio (28 mg, 0,1 mmol) e agitada a 0°C durante 30 minutos. A solução foi lavada com água e solução de NaHCO₃ sat., em seguida extraída com diclorometano. O extrato foi secado (Na₂SO₄) e concentrado sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (5 ml), tratado com 1M de HCl/Et₂O (1 ml), agitado durante 30 minutos e concentrado sob vácuo para proporcionar o composto título (70 mg, 81%). MH⁺ = 398.

¹H RMN δ (d⁶DMSO, 400MHz): 0.70 -0.78 (2H, m), 0.83-0.91 (5H, t + m), 1.12-1.28 (2H, m), 1.42-1.62 (4H, m), 1.82 (2H, br d), 1.90-2.00 (1H, m), 2.10 (2H, br d), 2.18 (2H, br d), 2.85-3.00 (2H, m), 3.12-3.30 (4H, m), 3.37 (2H, t), 3.48 (2H, br d), 4.52-4.62 (1H, m), 6.70 (1H, dd), 6.85 (1H, d), 7.38 (1H, s), 10.78 (1H, s), 11.04 (1H, br m).

Exemplos 30 e 31. *cis* e *trans*-1-{1-[4-(Propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-6-

[[trifluorometil)óxi]-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona (*cis* = E30; *trans* = E31)



Um vaso de microondas foi carregado com 1-(4-piperidinil)-6-[[trifluorometil)óxi]-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona (D83, 337 mg), 4-(propilóxi)cicloexanona (D19, 190 mg) cianoboroidreto de (polistirilmetil)trimetilamônio (4,3 meq/g 0,6 g), acetato de sódio (100 mg), diclorometano (10 ml), ácido acético (200µl) e aquecida a 110°C durante um total de 30 minutos em um reator de microondas. A mistura resfriada foi filtrada e o filtrado foi carregado sobre um cartucho SCX que foi eluído com metanol seguido por amônia metanólica. A fração de amônia metanólica foi evaporada e a mistura resultante foi purificada utilizando-se uma cromatografia de coluna Waters Xbridge. Um gradiente utilizando-se bicarbonato de amônia aquoso (10 mmolar ajustados em pH 10 com amônia) e acetonitrilo foi utilizado como a fase móvel para produzir os isômeros *cis* e *trans*.

Isômero de eluição rápida (isômero *trans*; E31) foi obtido como um sólido branco (0,071 g). $MH^+ = 442$.

^1H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0.91 (3H, t), 1.2-1.4 (5H, m), 1.85 (2H, m), 1.94 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.4 (4H, m), 3.07 (2H, m), 3.15 (1H, m), 3.41 (2H, t), 4.30 (1H, m), 6.93 (1H, d), 7.02 (1H, d), 7.16 (1H, m), 9.02 (1H, s).

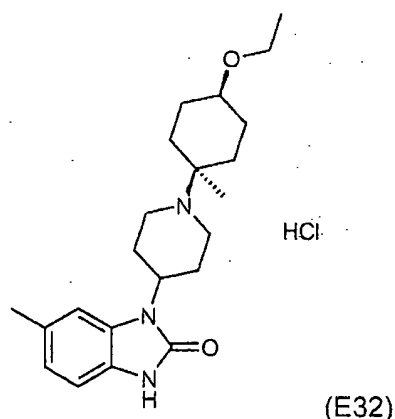
^{19}F RMN δ (d^6DMSO) -58.24ppm

Isômero de eluição lenta (isômero *cis*: E30) foi obtido como um sólido branco (0,077 g). $MH^+ = 442$.

^1H RMN δ ($CDCl_3$, 400 MHz): 0.91 (3H, t), 1.4 (2H, m), 1.55-1.75 (6H, m), 1.82 (2H, m), 2.00 (2H, m), 2.3-2.5 (4H, m), 3.07 (2H, m), 3.15 (1H, m), 3.33 (2H, t), 3.45 (1H, m), 4.30 (1H, m), 6.93 (1H, d), 7.04 (1H, d), 7.17 (1H, m), 9.16 (1H, s).

^{19}F RMN δ (d^6DMSO) -58.23ppm

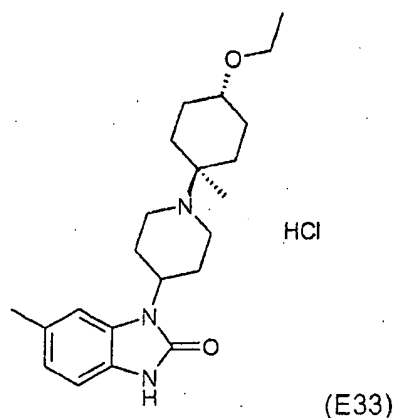
Exemplo 32. Cloridrato de 1-{1-[*cis*-4-(Etilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinil}-6-metil-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona (E32)



A solução agitada de N²-{1-[cis-4-(etilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinil}-4-metil-1,2-benzenodiamina (D106, 150 mg, 0,44 mmol) em diclorometano (10 ml) a 0°C sob argônio foi tratada com diisopropiletilamina (0,116 ml, 0,65 mmol) seguido pela adição de trifosgênio sólido (51 mg, 0,174 mmol) e mantida a 0°C durante 1,5 hora. A mistura foi tratada com
 5 solução de NaHCO₃ dil. (10 ml) e extraída com diclorometano (2x10 ml). O extrato combinado foi secado (Na₂SO₄), concentrado sob vácuo e o resíduo sólido recristalizado a partir de diclorometano/EtOAc para proporcionar a base livre do composto título como um sólido branco (115 mg, 71%). Uma porção deste material (84 mg) foi dissolvida em uma mistura de diclorometano (2 ml) e MeOH (5 ml), tratada com 1M de HCl/Et₂O (0,35 ml) e
 10 concentrada sob vácuo. A trituração com Et₂O produziu um sólido que foi filtrado, lavado com Et₂O e secado para proporcionar o composto título como um sólido branco (86 mg) MH⁺ = 372.

¹H RMN δ (d⁶DMSO, 400MHz): 1.13 (3H, t), 1.36 (3H, s), 1.48-1.62 (2H, m), 1.67-1.77 (2H, m), 1.80-1.92 (4H, br m), 1.92-2.05 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.82-3.00 (2H, m), 3.13-3.27 (2H, m), 3.41 (2H, q), 3.50 (1H, s), 3.67 (2H, br d), 4.55-4.67 (1H, m), 6.79 (1H, d), 6.87 (1H, d),
 15 7.55 (1 H, s), 9.95 (1 H, br m), 10.80 (1 H, s).

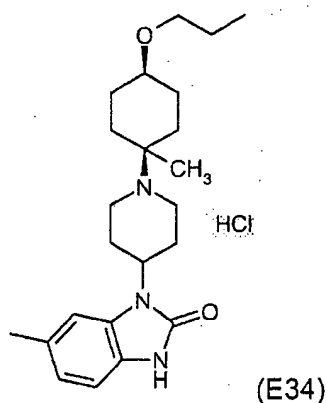
Exemplo 33. Cloridrato de 1-{1-[trans-4-(Etilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinil}-6-metil-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona (E33)



Uma solução agitada de N²-{1-[*trans*-4-(etilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinil}-4-metil-1,2-benzenodiamina (D108, 160 mg, 0,464 mmol) em diclorometano (10 ml) a 0°C sob argônio foi tratada com diisopropiletilamina (0,124 ml, 0,696 mmol) seguido pela adição de trifosgênio sólido (55 mg, 0,186 mmol) e mantida a 0°C durante 1,5 hora. A mistura foi tratada com solução de NaHCO₃ dil. (10 ml) e extraída com diclorometano (2x10 ml). O extrato combinado foi secado (Na₂SO₄), concentrado sob vácuo e o resíduo cristalizado de 1:1 de Et₂O/EtOAc para proporcionar a base livre do composto título como um sólido branco (120 mg, 70%). Uma porção deste material (85 mg) foi dissolvida em uma mistura de diclorometano (3 ml) e MeOH (5 ml), tratada com 1M de HCl/Et₂O (0,35 ml) e concentrada sob vácuo. A trituração do resíduo com Et₂O produziu um sólido que foi filtrado, lavado com Et₂O e secado para proporcionar o composto título como um sólido branco (86 mg) MH⁺ = 372.

¹H RMN δ (d⁶DMSO, 400MHz): 1.11 (3H, t), 1.22-1.40 (2H, m), 1.34 (3H, s), 1.85 (2H, br d), 1.90-2.05 (6H, m), 2.32 (3H, s), 2.86-3.01 (2H, m), 3.12-3.38 (3H, m), 3.47 (2H, q), 3.65 (2H, br d), 4.54-4.68 (1H, m), 6.79 (1H, d), 6.86 (1H, d), 7.65 (1H, s), 10.40 (1H, br m), 10.76 (1H, s).

Exemplo 34. Monocloridrato de 6-metil-1-{1-[*cis*-1-metil-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona (E34)

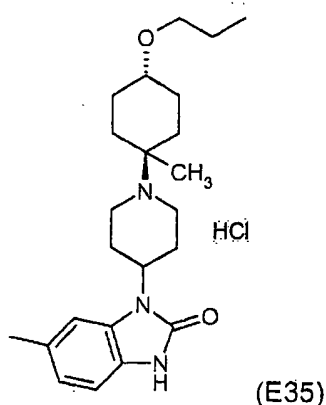


(2-amino-5-metilfenil){1-[*cis*-1-metil-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}amina (D112, 53 mg, 0,128 mmol) foi dissolvido em diclorometano (5 ml) e base de Hunigh diisopropiletilamina (1,5 eq., 32 microlitros) foi adicionada. A mistura foi em seguida resfriada a 0°C e bis(triclorometil)carbonato (0,4 eq., 0,05 mmol, 15 mg) foi em seguida adicionado a 0°C porção a porção. A mistura foi agitada na mesma temperatura durante 1,5 hora e em seguida foi extingüida com salmoura, basificada em pH=10 e o aquoso obtido foi extraído com EtOAc (2x). Os orgânicos foram combinados, secados (Na₂SO₄), filtrados e o solvente foi evaporado para proporcionar o produto cru que foi purificado através de cromatografia de sílica (MeOH-NH₃-diclorometano) para proporcionar a base livre do composto título (40 mg,

75%). Isto foi dissolvido subsequente em diclorometano (2 ml) e tratado em temperatura ambiente com solução de HCl (1M em Et₂O, 0,2 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e o solvente foi em seguida evaporado para proporcionar o composto título (43 mgs, conversão completa). $M^+ + H = 385$.

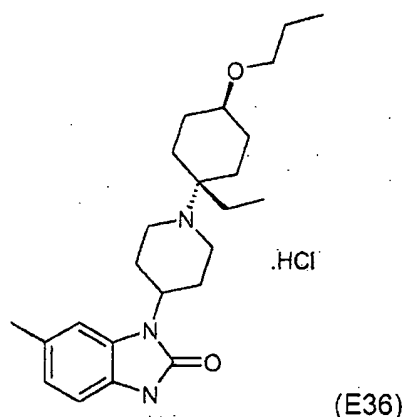
- 5 ¹HRMN δ (DMSO, 500 MHz): 0.900 (3H, t), 1.351 (3H, s), 1.524 (4H, m), 1.728 (2H, d), 1.909 (6H, m), 2.341 (3H, s), 2.809 (2H, q), 3.177 (2H, q), 3.329 (2H, t), 3.467 (1H, s br), 3.667 (2H, d), 3.567 (1H, m), 6.805 (1H, m), 6.872 (1H, d), 7.361 (1H, s),

Exemplo 35. Monocloridrato de 6-metil-1-{1-[*trans*-1-metil-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona (E35)



- 10 (2-Amino-5-metilfenil){1-[*trans*-1-metil-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}amina
(D113, 45 mg, 0,128 mmol) foi dissolvido em diclorometano (5 ml) e base de Hunigh (1,5 eq., 32 microlitros) foi adicionada. A mistura foi, em seguida, resfriada a 0°C e bis(triclorometil) carbonato (0,4 eq., 0,05 mmol, 15 mg) foi adicionado em seguida a 0°C porção a porção. A mistura foi agitada na mesma temperatura durante 1,5 hora e em
15 seguida foi extingüida com salmoura, basificada em pH=10 e o aquoso obtido foi extraído com EtOAc (2x). Os orgânicos foram combinados, secados em Na₂SO₄, filtrados e o solvente foi evaporado para proporcionar o produto cru que foi purificado através de cromatografia de sílica (MeOH-NH₃-diclorometano) para proporcionar a base livre do composto título (50 mg, conversão completa). Isto foi dissolvido subsequente em
20 diclorometano (2 ml) e tratado em temperatura ambiente com solução de HCl (1M em Et₂O, 0,2 ml). A mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, em seguida o solvente foi evaporado para proporcionar o composto título (55 mgs, conversão completa). $M^+ + H = 385$.
- ¹HRMN δ (DMSO, 500 MHz): 0.444 (3H, t), 1.287 (5H, m), 1.485 (2H, m), 1.919 (8H, m),
25 2.326 (3H, s), 2.903 (2H, q), 3.190 (3H, m), 3.376 (2H sob pico de água), 3.640 (2H, d), 4.589 (1H, m), 6.793 (1H, d), 6.862 (1H, d), 7.578 (1H, s), 10.203 (1H, t amplo), 10.760 (1H, s).

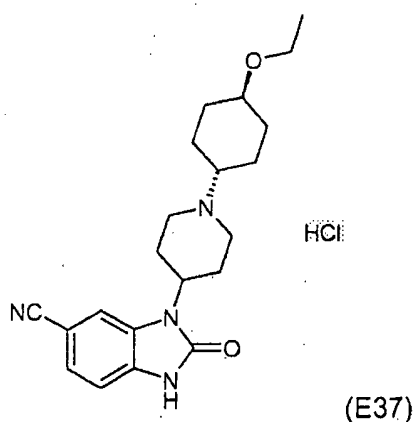
Exemplo 36. Cloridrato de 6-metil-1-[1-(1-etil-4-propoxicicloexil)-4-piperidinil]-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona (E36)



Uma solução de *trans* 5-metil-N-[1-(1-etil-4-propoxicicloexil)-4-piperidinil]-1,2-benzenodiamina (D126, 40 mg, 0,1 mmol) em diclorometano (3 ml) a 0°C foi tratada com trifosgênio (12 mg, 0,04 mmol) em seguida diisopropiletilamina (0,03 ml, 0,15 mmol), e em seguida mantida a 0°C durante 30 minutos. A mistura foi dividida entre diclorometano e bicarbonato de sódio aquoso. Secagem, evaporação e cristalização de dietil éter produziram o composto título como uma base livre. Este foi convertido ao sal de cloridrato que foi da mesma forma isolado a partir de dietil éter, 20mg.

¹HRMN (sal HCl) δ (d⁶DMSO): 0.85 (3H, t), 1.05 (3H, t), 1.3 (2H, m), 1.5 (2H, m), 1.9 (4H, m), 2.05 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.8 (2H, m), 3.2 (2H, m), 3.6 (2H, m), 4.6 (1H, m), 6.8 (2H, m), 7.35 (1H, s), 9.1 (1H, br s), 10.8 (1H, s), MH⁺ 400.

Exemplo 37. Cloridrato de 3-{1-[*trans*-4-(Etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-2-oxo-2,3-diidro-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo (E37)

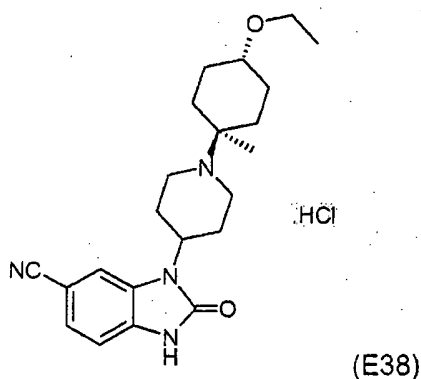


Uma solução agitada de 4-amino-3-({1-[*trans*-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}amino)benzonitrilo (D128, 120 mg, 0,35 mmol) em diclorometano (10 ml) a 0°C

sob argônio foi tratada com diisopropiletilamina (0,092 ml, 0,52 mmol) seguida pela adição de trifosgênio sólido (40 mg, 0,14 mmol) e mantida durante 1 hr. A mistura foi tratada com 10% de solução de Na₂CO₃ (10 ml) e extraída com diclorometano (2x15 ml). O extrato combinado foi secado (Na₂SO₄), concentrado sob vácuo e o resíduo foi purificado utilizando uma cromatografia coluna Waters Xbridge, eluindo com acetonitrilo/água/0,1% de ácido fórmico, para proporcionar a base livre do composto título como um sólido branco (50 mg, 39%). Este material (85 mg) foi dissolvido em diclorometano (5 ml), tratado com 1M de HCl/Et₂O (0,2 ml) e concentrado sob vácuo para proporcionar o composto título como um sólido branco (54 mg) MH⁺ = 369.

¹H RMN δ (d⁶DMSO, 400MHz): 1.09 (3H, t), 1.10-1.30 (2H, m), 1.47-1.63 (2H, m), 1.92 (2H, br d), 2.05-2.18 (4H, m), 2.71-2.88 (2H, m), 3.18-3.40 (assumir 4H, m), 3.4-3.55 (assumir 4H, m), 4.57-4.70 (1H, m), 7.16 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.99 (1H, s), 10.26 (1H, br m), 11.55 (1H, s).

Exemplo 38. Cloridrato de 3-{1-[*trans*-4-(etilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinil}-2-oxo-2, 3-diidro-1H-benzimidazol-5-carbonitrilo (E38)



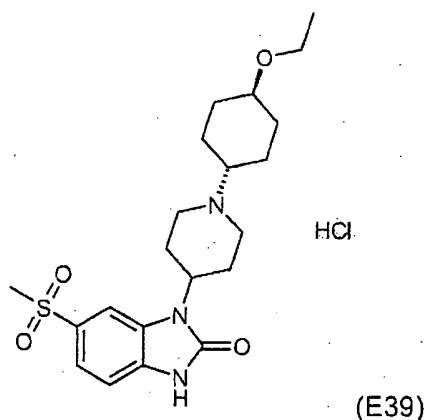
Uma solução agitada do 4-amino-3-({1-[*trans*-4-(etilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinil}amino)benzonitrilo (D130, 60 mg, 0,168 mmol) em diclorometano (10 ml) a 0°C sob argônio foi tratada com diisopropiletilamina (42 μ L, 0,252mmol, 32,5 mg) seguido por trifosgênio sólido (19 mg, 0,067 mmol) e mantida a 0°C durante 1 hora. A mistura foi

tratada com solução de NaHCO₃ aquosa (10 ml) e extraída com diclorometano (2 x 15 ml). O extrato combinado foi secado (MgSO₄) e concentrado sob vácuo para proporcionar um resíduo laranja. O resíduo foi, em seguida, purificado utilizando uma cromatografia de coluna Waters Xbridge em pH alto para proporcionar a base livre do composto título (24 mg, 38%), que foi em seguida, tratado com 1M de HCl/dietil éter (0,25 ml) e os solventes removidos por evaporação para produzir o composto título (24 mg, 34%) como um sólido branco.

¹H RMN (base livre) δ (CDCl₃, 400 MHz): 0.96 (3H, s), 1.21 (3H, t), 1.43-1.71 (6H, m), 1.84-1.94 (4H, m), 2.23-2.30 (4H, m), 3.18 (2H, d) 3.5 (1H, m), 3.52 (2H, q), 4.29 (1H, m), 7.15

(1H, d), 7.4 (1H, d), 7.52 (1H, s), 9.81 (1H, s).

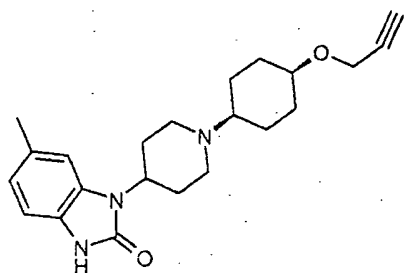
Exemplo 39. Cloridrato de 1-{1-[*trans*-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-6-(metilsulfonil)-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona (E39)



A solução agitada de 6-bromo-1-{1-[*trans*-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona (base livre de E14) (130 mg, 0,31 mmol) em DMSO (1 ml) em temperatura ambiente foi tratada sob argônio com metanossulfonato de sódio (35 mg, 0,34 mmol), iodeto de cobre (I) (5,9 mg, 0,031 mmol) e sal sódico de L-prolina (8,5 mg, 0,062 mmol), em seguida aquecida a 95°C durante 18 horas. Além disso, sulfonato de sódio (70 mg), iodeto de cobre (I) (12 mg) e sal sódico de L-prolina (17 mg) foram adicionados e a mistura aquecida a 95°C durante um adicional de 58 horas. A mistura foi permitida resfriar, em seguida tratada com solução de Na₂CO₃ a 10% (20 ml) e EtOAc (25 ml), bem agitada e filtrada através de Kieselguhr. A camada de EtOAc foi isolada, secada (Na₂SO₄) e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado utilizando uma cromatografia de coluna Waters Xbridge, eluindo com acetonitrilo/água/0,1% de ácido fórmico, para proporcionar a base livre do composto título como um sólido branco (12 mg). Este foi convertido ao composto título como um sólido amarelo. MH⁺ = 422.

¹H RMN (base livre) δ (CDCl₃, 400MHz): 1.20-1.40 (4H, m), 1.21 (3H, t), 1.80-2.05 (4H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 2.34-2.52 (assumir 5H, m), 3.02-3.12 (assumir 2H, m), 3.10 (3H, s), 3.17-3.27 (1H, m), 3.52 (2H, q), 4.23-4.37 (1H, m), 7.24 (1H, d), 6.89 (1H, dd), 7.80 (1H, d), 10.20 (1H, br s).

Exemplo 40. 6-metil-1-{1-[*cis*-4-(2-propin-1-ilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona (E40)

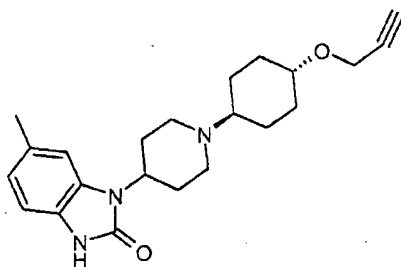


(E40)

Uma solução agitada de 4-metil-N²-{1-[cis-4-(2-propin-1-ilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,2-benzenodiamina (D136, 200 mg, 0,58 mmol) e diisopropiletilamina (200 µl) em diclorometano (10 ml) a 0°C sob argônio foi tratada com trifosgênio sólido (0,07 mg) e agitada durante 2 horas. A mistura foi diluída com diclorometano, lavada com solução de NaHCO₃ dil., secada com sulfato de sódio e o solvente foi removido. O composto título foi obtido como um sólido branco (156 mg) de éter. MH⁺ = 368.

¹H RMN δ (CDCl₃, 400 MHz): 1.45 (2H, m), 1.55-1.8 (obs, m), 1.85 (2H, m), 2.02 (2H, m), 2.4 (obs, m), 3.05 (2H, m), 3.75 (1H, m), 4.15 (2H, s), 4.34 (1H, m), 6.83 (1H, d), 6.92 (1H, d), 7.14 (1H, s), 8.44 (1H, s).

Exemplo 41. 6-metil-1-{1-[trans-4-(2-propin-1-ilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona (E41)

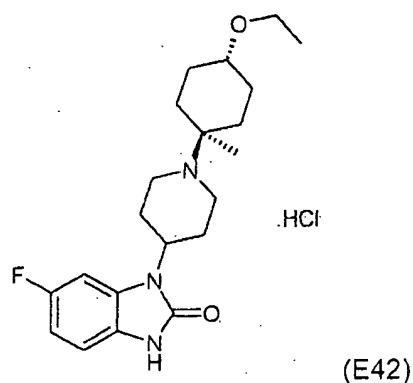


(E41)

Uma solução agitada de 4-metil-N²-{1-[trans-4-(2-propin-1-ilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,2-benzenodiamina (D137, 280 mg) e diisopropiletilamina (0,3 ml) em diclorometano (20 ml) a 0°C sob argônio foi tratada com trifosgênio sólido (97 mg) e agitada durante 1 hora. A mistura foi diluída com diclorometano, lavada com solução de NaHCO₃ dil., secada com hidromatriz e o solvente foi removido. O resíduo foi cromatografado em sílica gel eluída com diclorometano-amônia metanólica 0-10%. O composto título foi obtido como um sólido branco (180 mg). MH⁺=368.

¹H RMN δ (CDCl₃, 400 MHz): 1.2-1.4 (5H, m), 1.8 (2H, m), 1.95 (1H, m), 2.12 (2H, m), 2.4 (8H, m), 3.06 (2H, m), 3.45 (1H, m), 4.19 (2H, s), 4.33 (H, m), 6.83 (1H, d), 6.93 (1H, d), 7.12 (1H, s), 8.17 (1H, s).

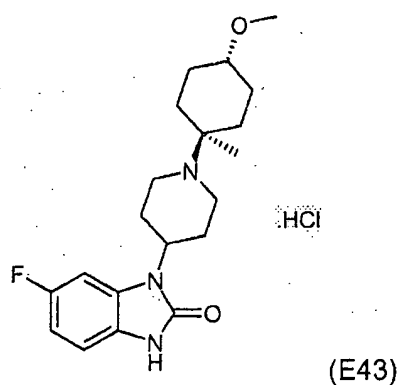
Exemplo 42. Cloridrato de 1-{1-[trans-4-(Etilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinil}-

6-fluoro-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona (E42)

Uma solução agitada de (2-amino-5-fluorofenil){1-[*trans*-4-(etilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinil}amina (D147, 97 mg, 0,277 mmol) em diclorometano (7 ml) a 0°C sob argônio foi tratada com diisopropiletilamina (70 µL, 0,415mmol, 53 mg) seguido por trifosgênio sólido
 5 (33 mg, 0,11 mmol) e agitada a 0°C durante 1 hora. A mistura foi tratada com solução de NaHCO₃ dil. (20 ml) e extraída com diclorometano (2 x 25 ml). O extrato combinado foi secado (MgSO₄) e concentrado sob vácuo para proporcionar a base livre do composto título. Este resíduo foi, em seguida, tratado com Et₂O (5 ml) e os precipitados resultantes coletados como a base livre (31 mg). Este foi, em seguida, tratado com 1M de HCl/dietil éter
 10 (0,25 ml) e agitado durante 20 minutos, e o sólido filtrado para produzir o composto título (38 mg, 10 33%) como um sólido branco. MH⁺ 376.

¹H RMN (base livre) δ (CDCl₃, 400 MHz): 0.94 (3H, s), 1.19-1.26 (4H, m), 1.48-1.52 (2H, m), 1.64-1.70 (2H, m), 1.82-1.92 (4H, m), 2.22-2.36 (4H, m), 3.14-3.16 (2H, d), 3.43-3.53 (4H, m), 4.23-4.28 (1H, m), 6.74- 6.79 (1 H), 6.95-7.02 (2H, m), 8.63 (1 H, s).

15 **Exemplo 43. Cloridrato de 1-{1-[*trans*-4-(metilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona (E43)**



Diisopropiletilamina (210 µL, 1,23 mmol) foi adicionada a uma solução de (2-amino-

5-fluorofenil){1-[*trans*-4-(metilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinil}amina (D155, 205 mg, 0,61 mmol) em CH₂Cl₂ (10 mL) em temperatura ambiente sob argônio. A reação foi resfriada a 0°C e trifosgênio (69 mg, 0,23 mmol) foi adicionado porção-a-porção. A reação foi agitada durante 1h antes da adição de 2M de NaOH (10 mL). A mistura foi diluída em seguida com

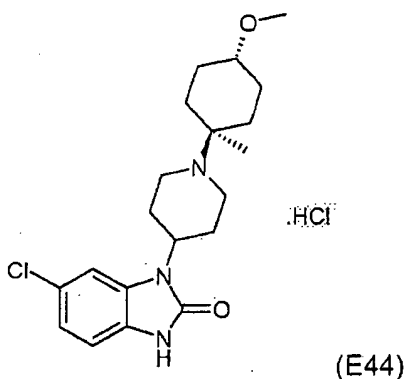
5 CH₂Cl₂ (20 mL) e NaHCO₃ sat. (20 mL). A camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (2x) e os orgânicos combinados foram secados e concentrados através de evaporação giratória para produzir um sólido roxo. Este resíduo foi tratado com EtOAc-Et₂O (1:1, 4mL) para produzir um sólido branco que foi azeotropado com tolueno (2x5mL) para produzir a base livre do composto título como um sólido branco. A base livre foi tratada com MeOH (2mL) e, em

10 seguida, 1M de HCl em Et₂O (0,58mL). A mistura foi agitada durante 30 minutos e, em seguida, o solvente foi removido através de evaporação giratória para produzir o composto título (103 mg, 42%) como um sólido amarelo pálido. MH⁺ 362.

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400 MHz): 1.22-1.38 (5 H, m), 1.78-2.08 (8 H, m), 2.73-2.88 (2 H, m), 3.07-3.30 (3 H, m), 3.23 (3 H, s), 3.62-3.71 (2 H, m), 4.62 (1 H, m), 6.79-6.88 (1 H, m), 6.94-

15 7.00 (1 H, m), 7.56 (1 H, m), 9.80 (1 H, m), 10.99 (1 H, s).

Exemplo 44. Cloridrato de 6-cloro-1-{1-[*trans*-1-metil-4-(metilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona (E44)



Diisopropiletilamina (290 μ L, 1,70 mmol) foi adicionada a uma solução de (2-amino-5-clorofenil){1-[*trans*-1-metil-4-(metilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}amina (D157, 305 mg, 0,87

20 mmol) em CH₂Cl₂ (10 mL) em temperatura ambiente sob argônio. A reação foi resfriada a 0°C e trifosgênio (86 mg, 0,29 mmol) foi adicionado porção-a-porção. A reação

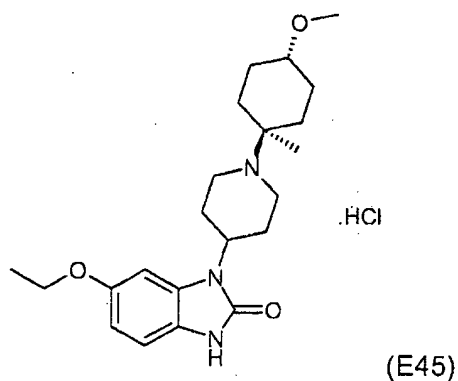
foi agitada durante 1h antes da adição de 2M de NaOH (10 mL). A mistura foi diluída em seguida com CH₂Cl₂ (20 mL) e NaHCO₃ sat.(20 mL). A camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (2x) e os orgânicos combinados foram secados e concentrados através

25 de evaporação giratória. O resíduo cru foi tratado com CH₂Cl₂ e filtrado. O sólido foi triturado com EtOAc para produzir um sólido rosa, que foi azeotropado com tolueno (6x2mL) e, em seguida, dissolvido em MeOH-CH₂Cl₂ quente e o solvente foi removido através de

evaporação giratória. O sólido foi dissolvido uma segunda vez em MeOH-CH₂Cl₂ quente e o solvente foi removido através de evaporação giratória para produzir a base livre do composto título como um sólido quase branco. A base livre foi suspensa em MeOH (2mL) e, em seguida, 1M de HCl em Et₂O (0,45mL). A mistura foi agitada durante 30 minutos e, em seguida, o solvente foi removido através de evaporação giratória para produzir o composto título (92 mg, 26%) como um sólido rosa pálido. M(CI-35)⁺ 378, M(CI-37)H⁺ 380.

¹H RMN δ (DMSO-d₆, 400 MHz): 1.24-1.38 (5 H, m), 1.71-1.82 (2 H, m), 1.90-2.08 (6 H, m), 2.67-2.79 (2 H, m), 3.08-3.26 (3 H, m), 3.26 (3 H, s), 3.62-3.31 (2 H, m), 4.49 (1 H, m), 6.98-7.07 (2 H, m), 7.52-7.58 (1 H, m), 9.36 (1 H, m), 11.12 (1 H, s)

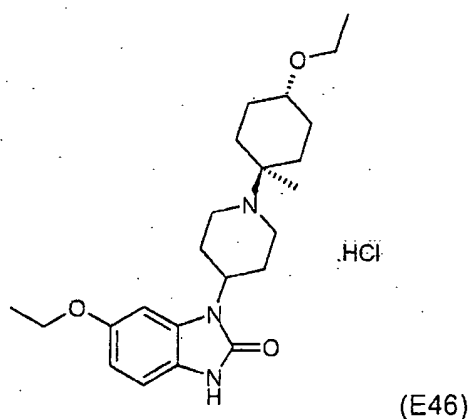
Exemplo 45. 6-(Etilóxi)-1-{1-[*trans*-1-metil-4-(metilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona (E45)



Trifosgênio (0,082 g) foi adicionado a uma solução de 4-(etilóxi)-N²-{1-[*trans*-1-metil-4-(metilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,2-benzenodiamina (D160, 0,26g.), diclorometano (20 ml) e diisopropiletilamina (1 ml) agitada em temperatura de banho de gelo. A solução foi agitada em temperatura ambiente durante a noite em seguida lavada com solução de bicarbonato de sódio saturada e o solvente foi removido. O resíduo foi cromatografado em sílica gel eluída com 0-10% de diclorometano-amônia metanólica para produzir a base livre do composto título como um sólido branco (0,12 g). Este foi dissolvido em diclorometano, tratado com cloreto de hidrogênio em éter e o solvente foi removido para produzir o composto título como um sólido branco de dietil éter (0,105 g). MH⁺ = 388.

¹H RMN δ (d⁶DMSO, 400 MHz) (base livre): 0.93 (3H, s), 1.45-1.7 (-11H, m), 1.8-2.0 (4H, m), 2.2-2.4 (4H, m), 3.1 (2H, m), 3.3 (obs, m), 4.05 (2H, m), 6.59 (1H, d of d), 6.86 (1H, d), 6.92 (1H, d), 8.65 (1H, s).

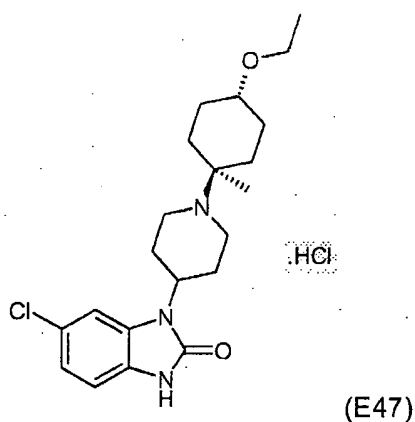
Exemplo 46. Cloridrato de 6-(etilóxi)-1-{1-[*trans*-4-(etilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona (E46)



Trifosgênio (0,02 g) foi adicionado a uma solução de 4-(etilóxi)-N²-{1-[*trans*-1-metil-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,2-benzenodiamina (D162, 0,09 g), diclorometano (10 ml) e diisopropiletilamina (1 ml) agitada em temperatura de banho de gelo. A solução foi agitada em temperatura ambiente durante a noite em seguida lavada com solução de bicarbonato de sódio saturada e o solvente foi removido. O resíduo foi cromatografado em sílica gel eluído com 0-10% de diclorometano-amônia metanólica para produzir a base livre do composto título como um óleo (0,08 g). Este foi dissolvido em diclorometano, tratado com cloreto de hidrogênio em éter e o solvente foi removido para produzir o composto título como um sólido branco de dietil éter (0,067 g). MH⁺ = 402.

1H RMN δ (d⁶DMSO, 250 MHz) (base livre): 0.94 (3H, s), 1.22 (3H, t), 1.4-1.7 (obs, m), 1.8-2.0 (4H, m), 2.2-2.4 (4H, m), 3.15 (2H, m), 3.4-3.6 (3H, m), 4.05 (2H, q), 4.25 (1H, m), 6.60 (1H, d of d), 6.80 (1H, d), 7.00 (1H, d), 9.8 (1H, s).

Exemplo 47. Cloridrato de 6-cloro-1-{1-[*trans*-4-(etilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2H-benzimidazol-2-ona (E47)



Diisopropilbenzilamina suportada por sólido (293 mg, 1,04 mmol) foi adicionada a uma solução de (2-amino-5-clorofenil){1-[*trans*-4-(etilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinil}amina

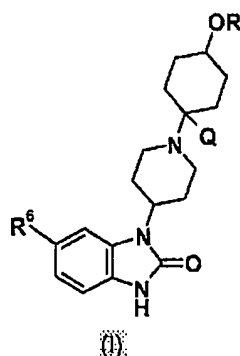
(D164, 139 mg, 0,38 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL) em temperatura ambiente sob argônio. A reação foi resfriada a 0°C e trifosgênio (42 mg, 0,14 mmol) foi adicionado porção-a-porção. A reação foi agitada durante 2h antes da adição de 2M de NaOH (10 mL). A mistura foi, em seguida, filtrada e lavada com solução de NaHCO_3 sat. A camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2x) e os orgânicos combinados foram secados (Na_2SO_4) e concentrados através de evaporação giratória para produzir um sólido marrom. O sólido foi triturado com EtOAc para produzir um sólido marrom pálido que foi purificado através de cromatografia (sílica dopada por amina, hexano-EtOAc) para produzir a base livre do composto título como um sólido marrom pálido. A base livre foi suspensa em MeOH (2mL) e em seguida 1M de HCl em Et_2O (0,33mL) foi adicionado. A mistura foi agitada durante 30 minutos e, em seguida, filtrada para produzir o composto título (63 mg, 38%) como um sólido rosa pálido.

$\text{M}(\text{Cl}-35)^+ 392$, $\text{M}(\text{Cl}-37)\text{H}^+ 394$.

^1H RMN δ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 1.10 (3 H, t, J 7), 1.28-1.40 (5 H, m), 1.76 (2 H, m), 1.90-2.05(6 H, m), 2.71 (2 H, m), 3.15 (3 H, m), 3.48 (2 H, q, J 7), 3.66 (2 H, m), 4.58 (1 H, m), 7.02(2 H, m), 7.55(1 H, s), 9.34(1 H, m), 11.11 (1 H, s)

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula (I) ou um sal ou solvato destes:



CHARACTERIZADO pelo fato de que:

5 • R⁶ é selecionado a partir de hidrogênio, ciano, halogênio, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alquila substituída com um ou mais átomos de flúor, alquilsulfonila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₆, cicloalquila C₃₋₆ substituída com um ou mais átomos de flúor, alcóxi C₁₋₆, e alcóxi C₁₋₆ substituído com um ou mais átomos de flúor;

10 • R é selecionado a partir de alquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₆, C₃₋₆cicloalquilC₁₋₆alquila e alquinila C₂₋₆, qualquer grupo alquila ou cicloalquila opcionalmente sendo substituído por um ou mais átomos de flúor; e

• Q é hidrogênio ou C₁₋₆alquila.

15 2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R⁶ é selecionado a partir de hidrogênio, ciano, halogênio, alquila C₁₋₆, alquila C₁₋₆ substituída com um, dois ou três átomos de flúor, cicloalquila C₃₋₆, alquilsulfonila C₁₋₆, alcóxi C₁₋₆, e alcóxi C₁₋₆ substituído com um, dois ou três átomos de flúor.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R⁶ é selecionado a partir de hidrogênio, ciano, flúor, bromo, metila, etila, metóxi, trifluorometóxi, metilsulfonila, trifluorometila e ciclopropila.

20 4. Composto, de acordo com quaisquer dentre as reivindicações 1-3, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R é selecionado a partir de alquila C₁₋₆, cicloalquila C₃₋₆, C₃₋₆cicloalquilC₁₋₆alquila e alquinila C₂₋₄, qualquer grupo alquila ou cicloalquila opcionalmente sendo substituído por um, dois ou três átomos de flúor.

25 5. Composto, de acordo com a reivindicação 4, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R é selecionado a partir de metila, etila, propila, isopropila, CF₃, ciclopropilmetila, propinila e ciclobutila.

6. Composto, de acordo com quaisquer dentre as reivindicações 1-5, em que Q é selecionado a partir de hidrogênio e alquila C₁₋₃.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1 **CHARACTERIZADO** pelo fato de ser:

1. 6-Metil-1-[1-(*cis*-4-metoxicicloexil)-4-piperidinil]-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona

2. 6-Metil-1-[1-(*trans*-4-metoxicicloexil)-4-piperidinil]-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona
3. 1-{1-[*trans*-4-(Etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-6-metil-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona
- 5 4. 1-{1-[*cis*-4-(Etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-6-metil-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona
5. 6-Metil-1-{1-[*cis*-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona
6. 6-Metil-1-{1-[*trans*-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona
- 10 7. 6-Metil-1-(1-{*trans*-4-[(1-metiletil)óxi]cicloexil}-4-piperidinil)-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona
8. 6-Metil-1-{1-[*cis*-1-metil-4-(metilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona
9. 6-Metil-1-{1-[*trans*-1-metil-4-(metilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona
- 15 10. 6-Metil-1-(1-{*cis*-4-[(1-metiletil)óxi]cicloexil}-4-piperidinil)-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona
11. *cis*-(1-[4-(Etoxil)cicloexil]-4-piperidinil)-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona
12. *trans* 1-(1-[4-(Etoxil)cicloexil]-4-piperidinil)-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona
- 20 13. 1-{1-[*trans*-4-(Etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-6-fluoro-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona
14. 6-Bromo-1-{1-[*trans*-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona
15. 1-{1-[*cis*-4-(Etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-6-(trifluorometil)-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona
- 25 16. 6-Etil-1-{1-[*trans*-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona
17. 6-Ciclopropil-1-{1-[*trans*-4-(etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona
- 30 18. 1-{1-[*trans*-4-(Etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-6-(metilóxi)-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona
19. *cis*-1-{1-[4-(Etóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-6-[(trifluorometil)óxi]-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona
20. *trans*-1-{1-[4-(Etóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-6-[(trifluorometil)óxi]-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona
- 35 21. 6-Metil-1-[1-(4-trifluorometoxicicloexil)-4-piperidinil]-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona

22. 1-(1-{*cis*-4-[(Ciclopropilmetil)óxi]cicloexil}-4-piperidinil)-6-metil-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona
23. 1-(1-{*trans*-4-[(Ciclopropilmetil)óxi]cicloexil}-4-piperidinil)-6-metil-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona
- 5 24. *trans*-6-metil-1-[1-(4-ciclopropiloxícicloexil)-4-piperidinil]-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona
25. *cis*-1-(1-[4-(Propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil)-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona
26. *trans*-1-(1-[4-(Propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil)-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona
27. 6-Bromo-1-{1-[*trans*-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2*H*-
- 10 benzimidazol-2-ona
28. 6-etil-1-{1-[*trans*-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona
29. 6-Ciclopropil-1-{1-[*trans*-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona
- 15 30. *cis*-1-{1-[4-(Propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-6-[(trifluorometil)óxi]-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona
31. *trans*-1-{1-[4-(Propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-6-[(trifluorometil)óxi]-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona
32. 1-{1-[*cis*-4-(Etilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinil}-6-metil-1,3-diidro-2*H*-
- 20 benzimidazol-2-ona
33. 1-{1-[*trans*-4-(etilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinil}-6-metil-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona
34. 6-metil-1-{1-[*cis*-1-metil-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona
- 25 35. 6-metil-1-{1-[*trans*-1-metil-4-(propilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona
36. *trans*-6-metil-1-[1-(1-etil-4-propoxícicloexil)-4-piperidinil]-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona
37. 3-{1-[*trans*-4-(Etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-2-oxo-2,3-diidro-1*H*-benzimidazol-5-
- 30 carbonitrilo
38. 3-{1-[*trans*-4-(Etilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinil}-2-oxo-2,3-diidro-1*H*-benzimidazol-5-carbonitrilo,
39. 1-{1-[*trans*-4-(Etilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-6-(metilsulfonil)-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona
- 35 40. 6-metil-1-{1-[*cis*-4-(2-propin-1-ilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2*H*-benzimidazol-2-ona
41. 6-metil-1-{1-[*trans*-4-(2-propin-1-ilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2*H*-

benzimidazol-2-ona

42. 1-{1-[*trans*-4-(Etilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinil}-6-fluoro-1,3-diidro-2*H*-

benzimidazol-2-ona

43. 6-Fluoro-1-{1-[*trans*-1-metil-4-(metilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2*H*-

5 benzimidazol-2-ona

44. 6-Cloro-1-{1-[*trans*-1-metil-4-(metilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2*H*-

benzimidazol-2-ona

45. 6-(Etilóxi)-1-{1-[*trans*-1-metil-4-(metilóxi)cicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2*H*-

benzimidazol-2-ona

10 46. 6-(Etilóxi)-1-{1-[*trans*-4-(etilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2*H*-

benzimidazol-2-ona

47. 6-Cloro-1-{1-[*trans*-4-(etilóxi)-1-metilcicloexil]-4-piperidinil}-1,3-diidro-2*H*-

benzimidazol-2-ona

ou um sal ou solvato destes.

15 8. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de compreender um composto reivindicado em qualquer uma dentre as reivindicações 1 a 7 e um portador farmacêuticamente aceitável.

9. Composto, de acordo com qualquer uma dentre as reivindicações 1 a 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para uso em terapia.

20 10. Composto, de acordo com qualquer uma dentre as reivindicações 1 a 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para uso no tratamento de uma condição que requer agonismo de um receptor muscarínico M₁.

25 11. Composto, de acordo com qualquer uma dentre as reivindicações 1 a 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para uso no tratamento de um transtorno psicótico ou comprometimento cognitivo.

12. Uso de um composto, de acordo com qualquer uma dentre as reivindicações 1 a 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição que requer agonismo de um receptor muscarínico M₁.

30 13. Uso de um composto, de acordo com qualquer uma dentre as reivindicações 1 a 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento de um transtorno psicótico ou comprometimento cognitivo.

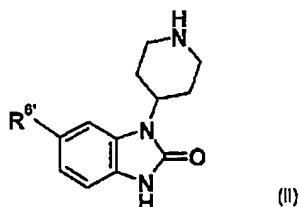
35 14. Método de tratar uma condição que requer agonismo de um receptor muscarínico M₁, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender administrar a um mamífero em necessidade deste uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma dentre as reivindicações 1 a 7.

15. Método de tratar um transtorno psicótico ou comprometimento cognitivo, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender administrar a um mamífero em necessidade

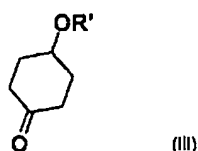
deste uma quantidade eficaz de um composto de acordo com quaisquer dentre as reivindicações 1 a 7.

16. Processo para preparar um composto de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o processo é selecionado a partir de:

- 5 (i) processo (A1), que compreende acoplar um composto da fórmula (II)

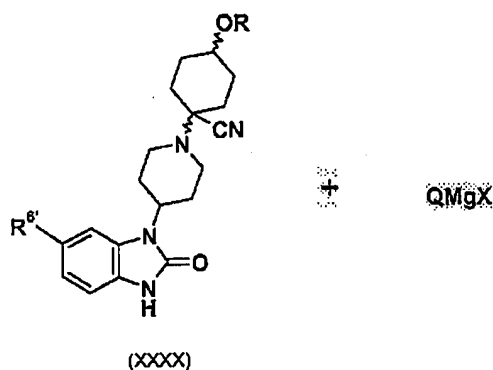


em que R⁶ é um grupo R⁶ como definido de acordo com a reivindicação 1, ou um grupo conversível para R⁶, com um composto da fórmula (III):



em que R' é um grupo R como definido de acordo com a reivindicação 1, ou um grupo conversível para R, sob condições adequadas para alquilação redutiva;

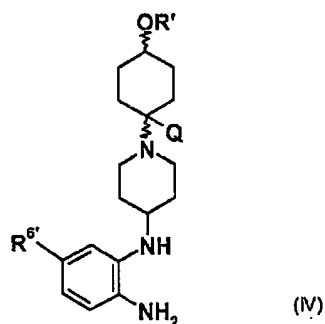
- 10 (ii) processo (A2), que compreende reagir um composto da fórmula (II) como definido para o processo (A1), com um composto da fórmula (III) como definido para o processo (A1), na presença de uma fonte de cianeto para formar o intermediário de ciano (XXXX):



em que R⁶ é um grupo R⁶ como definido de acordo com a reivindicação 1, ou um grupo conversível para R⁶, R é um grupo R como definido de acordo com a reivindicação 1, ou um grupo conversível para R, Q é C₁₋₆alquila, e X é bromo, iodo ou cloro, sob condições adequadas para reações de Grignard;

15

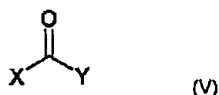
(iii) processo (B), que compreende reagir um composto da fórmula (IV):



em que R^6 é um grupo R^6 como definido de acordo com a reivindicação 1, ou um grupo conversível para R^6 , R' é um

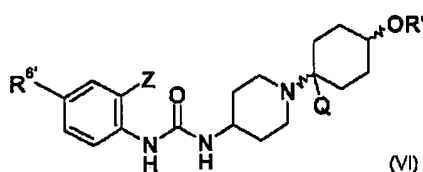
(v)

- 5 grupo R como definido de acordo com a reivindicação 1, ou um grupo conversível para R, Q é como definido de acordo com a reivindicação 1, com um composto da fórmula (V):



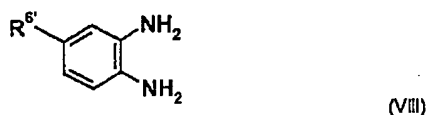
em que X e Y igualmente representam grupos de saída opcionalmente em um solvente inerte, opcionalmente na presença de uma base, e opcionalmente com aquecimento;

(iv) processo (C), que compreende tratamento de um composto da fórmula (VI):

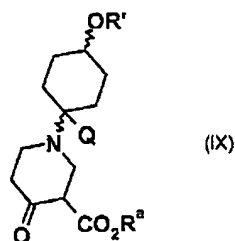


- 10 em que R^6 é um grupo R^6 como definido de acordo com a reivindicação 1, ou um grupo conversível para R^6 , R' é um grupo R como definido de acordo com a reivindicação 1, ou um grupo conversível para R, Q é como definido de acordo com a reivindicação 1, e Z é um grupo de saída tal como bromo, iodo, cloro ou triflato, com um catalisador de paládio ou

- 15 (v) processo (D), que compreende acoplar um composto da fórmula (VIII):

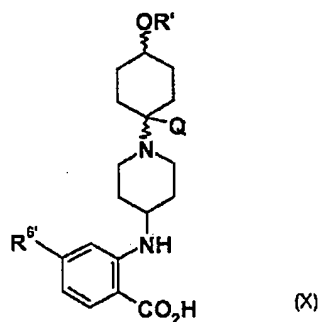


em que R^6 é um grupo R^6 como definido de acordo com a reivindicação 1, ou um grupo conversível para R^6 , com um composto da fórmula (IX):



em que R' é um grupo R como definido de acordo com a reivindicação 1, ou um grupo conversível para R , Q é como definido de acordo com a reivindicação 1, e R^a é alquila C_{1-5} , aquecendo-se em um solvente inerte, por exemplo xileno, seguido por redução da ligação dupla de piperidina;

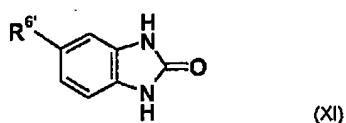
(VI) processo (E) que compreende reação de um composto da fórmula (X):



em que R^6 é um grupo R^6 como definido de acordo com a reivindicação 1, ou um grupo conversível para R^6 , R' é um grupo R como definido de acordo com a reivindicação 1, ou um grupo conversível para R , Q é como definido de acordo com a reivindicação 1, com um reagente / combinação de reagentes para realizar uma recombinação de Curtius do composto (X), seguido por ciclização intramolecular;

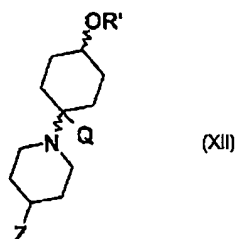
e

(VII) processo (F), que compreende acoplar um composto da fórmula (XI):



em que R^6 é um grupo R^6 como definido de acordo com a reivindicação 1, ou um

grupo conversível para R^6 , com um composto da fórmula (XII):

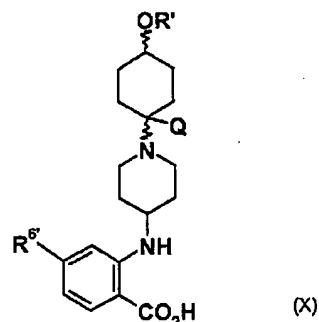
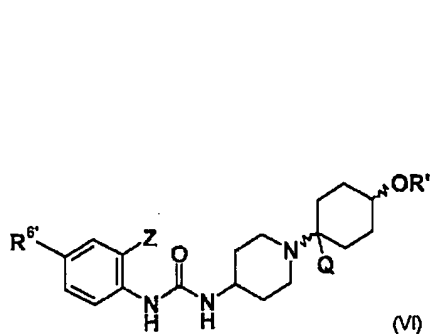
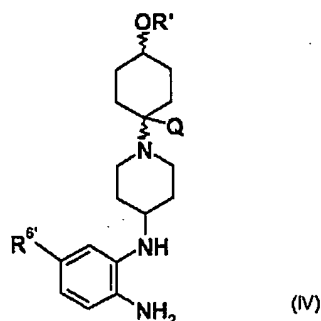
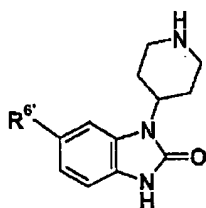


em que R' é um grupo R como definido de acordo com a reivindicação 1, ou um grupo conversível para R, Q é como definido de acordo com a reivindicação 1, e Z é hidróxi ou um grupo de saída sob alquilação ou condições de reação de Mitsunobu;

5 e opcionalmente depois disso, para quaisquer dos processos anteriores:

- remover quaisquer grupos de proteção; e/ou
- converter um composto da fórmula (I) ou um sal ou solvato deste ao outro composto da fórmula (I) ou um sal ou solvato deste.

10 17. Composto da fórmula (II) ou um sal ou solvato deste, ou fórmula (IV) ou um sal ou solvato deste ou fórmula (VI) ou um sal ou solvato deste, ou fórmula (X) ou um sal ou solvato deste:



CARACTERIZADO pelo fato de que em cada uma da fórmula (II), fórmula (IV), fórmula (VI), e fórmula (X), $R^{6'}$ é um grupo R^6 como definido de acordo com a reivindicação 1, ou um grupo conversível para R^6 , e Z é um grupo de saída.

RESUMO

"BENZIMIDAZÓIS QUE TÊM ATIVIDADE EM RECEPTOR M1 E SEUS USOS EM MEDICINA"

- Compostos da fórmula (I), sais e solvatos são fornecidos: fórmula (I), em que Q, R e R⁶ são como definidos nas reivindicações. Usos dos compostos para terapia, por exemplo, no tratamento de transtornos psicóticos e comprometimentos cognitivos, são da mesma forma descritos.

