

(22) Data de pedido: **2005.05.24**

(30) Prioridade(s): **2004.06.02 EP 04102460**

(43) Data de publicação do pedido: **2007.02.28**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.01.16**
054/2008

(73) Titular(es):

F. HOFFMANN - LA ROCHE AG
GRENZACHERSTRASSE 124 4070 BASEL CH

(72) Inventor(es):

CORNELIA HERTEL CH
MATTHIAS HEINRICH NETTEKOVEN DE
SILVIA GATTI MCARTHUR CH
JEAN-MARC PLANCHER FR
SUSANNE RAAB CH

(74) Mandatário:

JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO
R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE NAFTALENO ÚTEIS COMO LIGANDOS DE RECEPTORES HISTAMINA-3**

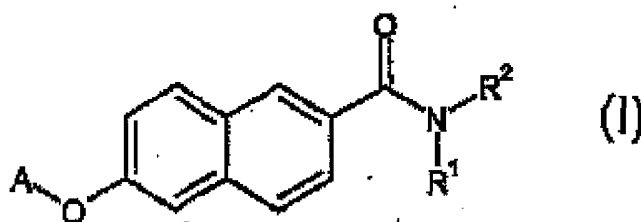
(57) Resumo:

DERIVADOS DE NAFTALENO ÚTEIS COMO LIGANDOS DE RECEPTORES HISTAMINA-3.

Resumo

"DERIVADOS DE NAFTALENO ÚTEIS COMO LIGANDOS DE RECEPTORES
HISTAMINA-3"

A presente invenção é relativa a compostos da fórmula (I), em que A, R¹ e R² são tal como descritos na descrição e nas reivindicações, e aos seus sais farmacologicamente aceitáveis, à preparação de tais compostos e de composições farmacêuticas que os contenham. Os compostos são úteis para o tratamento e/ou prevenção de doenças que estejam associadas à modulação de receptores H3.

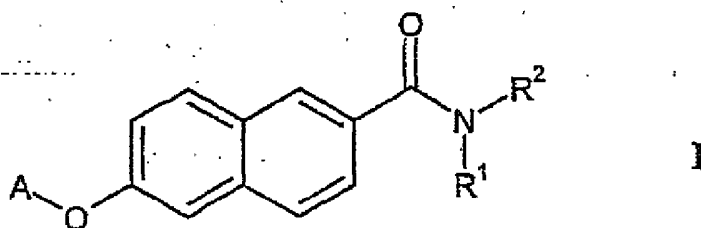


Descrição

"DERIVADOS DE NAFTALENO ÚTEIS COMO LIGANDOS DE RECEPTORES HISTAMINA-3"

A presente invenção é relativa a novos derivados de naftaleno, à sua preparação, a composições farmacêuticas que os contêm e à sua utilização como medicamentos. Os compostos activos da presente invenção são úteis no tratamento da obesidade e de outras perturbações.

Em particular, a presente invenção é relativa a compostos da fórmula geral



em que.

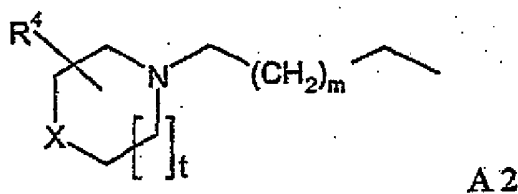
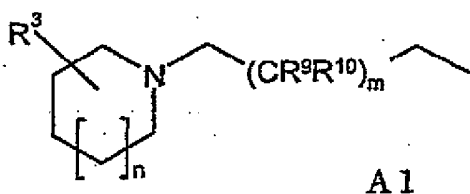
R^1 é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo inferior, fenilo não substituído ou substituído com um ou dois grupos seleccionados independentemente do grupo que consiste em alquilo inferior, halogenoalcoxi inferior e hidroxialquilo inferior, fenilalquilo inferior, em que o anel de fenilo é não substituído ou substituído com um ou dois grupos seleccionados independentemente do grupo que consiste em alquilo inferior, halogénio, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior, e alcoxialquilo inferior;

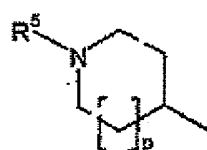
R^2 é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, alquilsulfanilalquilo inferior, dialquilaminoalquilo inferior, fenilo não substituído ou substituído com um ou dois grupos

seleccionados independentemente do grupo que consiste em alquilo inferior, halogénio, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior, fenilalquilo inferior, em que o anel de fenilo é não substituído ou substituído com um ou dois grupos seleccionados independentemente do grupo que consiste em alquilo inferior, halogénio, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior, pirrolidinilo não substituído ou substituído com um grupo seleccionado entre alquilo inferior ou halogénio, heteroarilalquilo inferior, em que o anel heteroarilo é não substituído ou substituído com um ou dois grupos alquilo inferior, e heterociclilalquilo inferior, em que o anel heterociclilo é não substituído ou substituído com um ou dois grupos alquilo inferior; ou

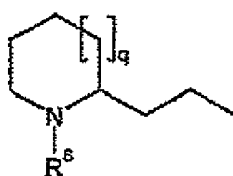
R^1 e R^2 em conjunto com o átomo de azoto a que se encontram ligados formam um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 4, 5, 6 ou 7 membros contendo opcionalmente um heteroátomo adicional seleccionado de entre azoto, oxigénio ou enxofre, sendo o referido anel heterocíclico saturado não substituído ou substituído com um, dois ou três grupos seleccionados independentemente do grupo que consiste em alquilo inferior, halogénio, halogenoalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, oxo, fenilo, benzilo, piridilo, dialquilamino, carbamoilo, alquilsulfonilo inferior, e halogenoalquilcarbonilamino inferior, ou encontrando-se condensado com um anel fenilo, sendo o referido anel fenilo não substituído ou substituído com um, dois ou três grupos seleccionados independentemente de alquilo inferior, alcoxi inferior e halogénio;

A é seleccionado de entre

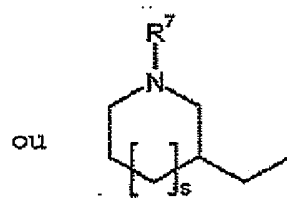




A3



A4



A5

em que

m é 0, 1 ou 2;

n é 0, 1 ou 2;

R³ é hidrogénio ou alquilo inferior;

R⁹ e R¹⁰ são seleccionados independentemente um do outro de hidrogénio ou alquilo inferior;

t é 1 ou 2;

R⁴ é hidrogénio ou alquilo inferior;

X é O, S ou N-R⁸; com R⁸ a ser hidrogénio ou alquilo inferior;

p é 0, 1 ou 2;

R⁵ é alquilo inferior ou cicloalquilo;

q é 0, 1 ou 2;

R⁶ é alquilo inferior;

s é 0, 1 ou 2;

R⁷ é alquilo inferior;

e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

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

A histamina (2-(4-imidazolil)etilamina) é um dos neurotransmissores aminérgicos que se encontra extensamente distribuído através, por exemplo, do tracto gastrointestinal

(Burks 1994 em Johnson L. R. ed., *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, Raven Press, Nova Iorque, págs. 211-242) e regula uma variedade de eventos patofisiológicos digestivos como a secreção de ácido gástrico, a motilidade intestinal (Leurs et al., *Br J. Pharmacol.* 1991, 102, págs. 179-185), as respostas vasomotoras, as respostas inflamatórias intestinais e as reacções alérgicas (Raithel et al., *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1995, 108, 127-133). No cérebro de mamífero, a histamina é sintetizada em corpos celulares histaminérgicos que se encontram centralmente no núcleo tuberomamilar na base do hipotálamo posterior. A partir daí, têm efeitos em diversas regiões cerebrais (Panula et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1984, 81, 2572-2576; Inagaki et al., *J. Comp. Neurol* 1988, 273, 283 - 300).

De acordo com o conhecimento actual, a histamina medeia todas as suas acções tanto no SNC como na periferia através de quatro receptores de histamina distintos, os receptores de histamina H1, H2, H3 e H4.

Os receptores H3 estão predominantemente localizados no sistema nervoso central. Como autoreceptores os receptores H3 inibem constitutivamente a síntese e secreção da histamina de neurónios histaminérgicos (Arrang et al., *Nature* 1983, 302, 832-837; Arrang et al., *Neuroscience* 1987, 23, 149-157). Como heteroreceptores modulam adicionalmente a libertação de outros neurotransmissores, tais como, entre outros, a acetilcolina, dopamina, serotonina e norepinefrina quer no sistema nervoso central quer em órgãos periféricos, tais como os pulmões, o sistema cardiovascular e o tracto gastrointestinal (Clapham & Kilpatrick, *Br. J. Pharmacol.* 1982, 107, 919-923; Blandina et al. in *The Histamine H3 Receptor* (Leurs RL e Timmermann H eds, 1998, págs. 27-40, Elsevier, Amsterdão, Holanda). Os receptores H3 são constitutivamente activos, o que significa que mesmo sem

histamina exógena, o receptor é activado tonicamente. No caso de um receptor inibitório, tal como o receptor H3, esta actividade inerente causa a inibição tónica da libertação do neurotransmissor. Assim, pode ser importante que um antagonista H3R tenha também actividade agonista inversa para bloquear os efeitos da histamina exógena e para alterar o receptor da sua forma constitutivamente activa (inibitória) para um estado neutro.

A ampla distribuição de receptores H3 no SNC dos mamíferos indica a função fisiológica deste receptor. Assim, foi posto à consideração o potencial terapêutico como um novo alvo de desenvolvimento de fármacos em diversas indicações.

Os ligandos de receptores H3 são divulgados, por exemplo, em WO 2004/043458.

A administração de ligandos H3R - seja como antagonistas, agonistas inversos, agonistas ou agonistas parciais - pode influenciar os níveis de histamina ou a secreção de neurotransmissores no cérebro e na periferia e pode, assim, ser útil no tratamento de diversas perturbações. Tais perturbações incluem obesidade, (Masaki et al; *Endocrinol.* 2003, 144, 2741-2748; Hancock et al., *European J. of Pharmacol.* 2004, 487, 183-197), perturbações cardiovasculares tais como enfarte agudo do miocárdio, demência e perturbações cognitivas, tais como distúrbio de défice de atenção/hiperactividade (DDAH) e doença de Alzheimer, perturbações neurológicas tais como esquizofrenia, depressão, epilepsia, doença de Parkinson, e ataques ou convulsões, perturbações do sono, narcolepsia, dor, perturbações gastrointestinais, disfunção vestibular, tal como doença de Menière, toxicodependência e enjoo do movimento (Timmermann, *J. Med. Chem.* 1990, 33, 4-11).

Assim, é um objecto da presente invenção proporcionar antagonistas ou agonistas inversos dos receptores H3 com acção directa, selectivos. Tais antagonistas / agonistas inversos são úteis enquanto substâncias terapeuticamente activas, particularmente no tratamento e/ou na prevenção de doenças que estejam associadas à modulação dos receptores H3.

Na presente descrição o termo "alquilo", só ou em combinação com outros grupos, refere-se a um radical hidrocarboneto alifático saturado monovalente de cadeia linear ou ramificada com um a vinte átomos de carbono, de preferência com um a dezasseis átomos de carbono, de maior preferência com um a dez átomos de carbono.

O termo "alquilo inferior" ou "C₁-C₈-alquilo", só ou em combinação, significa um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada com 1 a 8 átomos de carbono, de preferência um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada com 1 a 6 átomos de carbono e de particular preferência um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada com 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos de grupos alquilo C₁-C₈ de cadeia linear e ramificada são metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, os pentilos isoméricos, os hexilos isoméricos, os heptilos isoméricos e os octilos isoméricos, de preferência metilo e etilo e o mais preferido metilo.

O termo "cicloalquilo" ou "C₃₋₇-cicloalquilo" significa um grupo carbocíclico saturado, contendo entre 3 e 7 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo ou ciclo-heptilo. Especialmente preferidos são ciclopropilo, ciclopentilo e ciclo-hexilo.

O termo "cicloalquilalquilo inferior" ou "C₃₋₇-cicloalquil-C₁₋₈-alquilo" refere-se a grupos alquilo inferior, tal como definidos

acima, em que pelo menos um dos átomos de hidrogénio do grupo alquilo inferior é substituído por cicloalquilo. Um exemplo preferido é ciclopropilmetilo.

O termo "alcoxi" refere-se ao grupo $R'-O-$, em que R' é alquilo. O termo "alcoxi inferior" refere-se ao grupo $R'-O-$, em que R' é alquilo inferior e o termo "alquilo inferior" tem o significado anteriormente atribuído. Exemplos de grupos alcoxi inferior são, por exemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi e terc-butoxi, de preferência metoxi e etoxi e o mais preferido metoxi.

O termo "alcoxialquilo inferior" ou " C_{1-8} -alcoxi- C_{1-8} -alquilo" refere-se a grupos alquilo inferior como definidos acima em que pelo menos um dos átomos de hidrogénio dos grupos alquilo inferior é substituído por um grupo alcoxi, de preferência metoxi ou etoxi. Entre os grupos alcoxialquilo inferior preferidos encontram-se 2-metoxietilo ou 3-metoxipropilo.

O termo "alquilsulfanilo" ou " C_{1-8} -alquilsulfanilo" refere-se ao grupo $R'-S-$, em que R' é alquilo inferior e o termo "alquilo inferior" tem o significado dado anteriormente. Exemplos de grupos alquilsulfanilo são, por exemplo, metilsulfanilo ou etilsulfanilo.

O termo "alquilsulfanilalquilo inferior" ou " C_{1-8} -alquilsulfanil- C_{1-8} -alquilo" refere-se a grupos alquilo inferior, tal como definidos acima, em que pelo menos um dos átomos de hidrogénio dos grupos alquilo inferior é substituído por um grupo alquilsulfanilo, de preferência metilsulfanilo. Um exemplo de um grupo alquilsulfanilo inferior preferido é 2-metilsulfaniletilo.

O termo "halogénio" refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo, com flúor, cloro e bromo a serem preferidos.

O termo "halogenoalquilo inferior" ou "halogeno-C₁₋₈-alquilo" refere-se a grupos alquilo inferior, tal como definidos acima, em que pelo menos um dos átomos de hidrogénio do grupo alquilo inferior é substituído por um átomo de halogénio, de preferência flúor ou cloro, de maior preferência flúor. Entre os grupos alquilo inferior halogenados preferidos encontram-se trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo e clorometilo, com trifluorometilo a ser especialmente preferido.

O termo "halogenoalcoxi inferior" ou "halogeno-C₁₋₈-alcoxi" refere-se a grupos alcoxi inferior, tal como definidos acima, em que pelo menos um dos átomos de hidrogénio do grupo alcoxi inferior é substituído por um átomo de halogénio, de preferência flúor ou cloro, de maior preferência flúor. Entre os grupos alcoxi inferior halogenados preferidos encontram-se trifluorometoxi, difluorometoxi, fluorometoxi e clorometoxi, com trifluorometoxi a ser especialmente preferido.

O termo "hidroxialquilo inferior" ou "hidroxi-C₁₋₈-alquilo" refere-se a grupos alquilo inferior, tal como definidos acima, em que pelo menos um dos átomos de hidrogénio do grupo alquilo inferior é substituído por um grupo hidroxilo. Exemplos de grupos hidroxialquilo inferior são hidroximetilo ou hidroxietilo.

O termo "dialquilamino" refere-se ao grupo -NR'R", em que R' e R" são alquilo inferior e o termo "alquilo inferior" tem o significado que lhe foi dado anteriormente. Um grupo dialquilamino preferido é dimetilamino.

O termo "dialquilaminoalquilo inferior" ou " C_{1-8} -dialquilamino- C_{1-8} -alquilo" refere-se a grupos alquilo inferior, tal como definidos acima, em que pelo menos um dos átomos de hidrogénio do grupo alquilo inferior é substituído por um grupo dialquilamino, de preferência dimetilamino. Um grupo dialquilaminoalquilo inferior preferido é 3-dimetilaminopropilo.

O termo "carbamoilo" refere-se ao grupo $-CO-NH_2$.

O termo "halogenoalquilcarbonilamino inferior" refere-se ao grupo $-NH-CO$ -halogenoalquilo inferior, em que "halogenoalquilo inferior" tem o significado que lhe foi dado anteriormente.

O termo "fenilalquilo inferior" ou "fenil- C_{1-8} -alquilo" refere-se a grupos alquilo inferior, tal como definidos acima, em que pelo menos um dos átomos de hidrogénio do grupo alquilo inferior é substituído por um grupo fenilo. Grupos fenilalquilo inferior preferidos são benzilo ou fenetilo.

O termo "heteroarilo" refere-se a um anel aromático de 5 ou 6 membros que pode compreender um, dois ou três átomos seleccionados entre azoto, oxigénio e/ou enxofre. Exemplos de grupos heteroarilo são, por exemplo, furilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, imidazolilo ou pirrolilo. Especialmente preferidos são tienilo e piridilo.

O termo "heteroarilalquilo inferior" ou "heteroaril- C_{1-8} -alquilo" refere-se a grupos alquilo inferior, tal como definidos acima, em que pelo menos um dos átomos de hidrogénio do grupo alquilo inferior é substituído por um grupo heteroarilo, tal como definido acima.

O termo "heterociclilo" refere-se a um anel de 5 ou 6 membros saturado ou parcialmente insaturado que pode compreender um, dois ou três átomos seleccionados de azoto, oxigénio e/ou enxofre. Exemplos de anéis heterociclilo incluem piperidinilo, piperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiadiazolidinilo, di-hidrofurilo, tetra-hidrofurilo, di-hidropiranilo, tetra-hidropiranilo e tiamorfolinilo. Grupos heterociclilo preferidos são piperidinilo, morfolinilo e pirrolidinilo.

O termo "heterociclilalquilo inferior" ou "heterociclil-C₁₋₈-alquilo" refere-se a grupos alquilo inferior, tal como definidos acima, em que pelo menos um dos átomos de hidrogénio do grupo alquilo inferior é substituído por um grupo heterociclilo, tal como definido acima.

O termo "formam um anel heterocíclico saturado com 4, 5, 6 ou 7 membros, contendo, opcionalmente, ainda outro heteroátomo seleccionado entre azoto, oxigénio ou enxofre" refere-se a um anel N-heterocíclico saturado, que pode conter opcionalmente um outro átomo de azoto, oxigénio ou enxofre, tal como azetidínilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo ou azepanilo. Um "anel heterocíclico parcialmente insaturado com 4, 5, 6 ou 7 membros" significa um anel heterocíclico, tal como definido acima, que contém uma ligação dupla, por exemplo 2,5-di-hidropirrolilo ou 3,6-di-hidro-2H-piridinilo. O anel heterocíclico pode ser não substituído ou substituído com um, dois ou três grupos seleccionados independentemente de entre alquilo inferior, alcoxi inferior e oxo. O anel heterocíclico pode também ser condensado com um anel fenilo, sendo o referido anel fenilo não

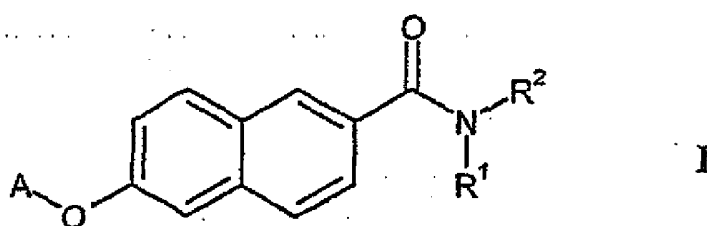
substituído ou substituído com um, dois ou três grupos seleccionados independentemente de entre alquilo inferior, alcoxi inferior e halogénio. Um exemplo de um tal anel heterocíclico condensado é 3,4-di-hidro-1H-isoquinolina.

O termo "sais farmacêuticamente aceitáveis" refere-se àqueles sais que retêm a eficiência biológica e as propriedades das bases livres ou dos ácidos livres, que não sejam indesejáveis sob o ponto de vista biológico ou sob outro ponto de vista. Os sais são formados com ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etc., de preferência ácido clorídrico, e com ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfónico, ácido etanossulfónico, ácido p-toluenossulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína, etc. Adicionalmente estes sais podem ser preparados por adição de uma base inorgânica ou de uma base orgânica ao ácido livre. Os sais derivados de uma base inorgânica incluem, mas não se limitam a, os sais de sódio, potássio, lítio, amónio, cálcio, magnésio, etc. Os sais derivados de bases orgânicas incluem, mas não se limitam a, os sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas incluindo aminas substituídas que ocorrem na natureza, aminas cíclicas e resinas permutadoras de aniões, tais como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas poliamina, etc. O composto da fórmula I pode também estar presente sob a forma de "zwitterions". Sais farmacêuticamente aceitáveis, particularmente preferidos, de compostos da fórmula I são os sais cloridrato.

Os compostos da fórmula I podem também ser solvatados, por exemplo, hidratados. A solvatação pode ser efectuada no decurso do processo de fabrico ou pode ocorrer, por exemplo, como uma consequência de propriedades higroscópicas de um composto da fórmula I inicialmente anidro (hidratação). O termo, sais farmacêuticamente aceitáveis, inclui também os solvatos fisiologicamente aceitáveis.

"Isómeros" são compostos que têm fórmulas moleculares idênticas, mas que diferem na natureza ou na sequência da ligação dos seus átomos ou na disposição espacial dos seus átomos. Os isómeros que diferem na disposição espacial dos seus átomos são designados por "estereoisómeros". Os estereoisómeros que não são a imagem no espelho um do outro são designados "diastereómeros", e os estereoisómeros que são imagens no espelho não sobreponíveis são designados por "enantiómeros" ou, por vezes, por isómeros ópticos. Um átomo de carbono ligado a quatro substituintes não idênticos é designado por "centro quiral".

Em detalhe, a presente invenção é relativa a compostos da fórmula geral



em que

R^1 é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo inferior, fenilo não substituído ou substituído com um ou dois grupos seleccionados independentemente do grupo que consiste em alquilo inferior, halogenoalcoxi inferior e hidroxialquilo inferior, fenilalquilo inferior, em que o anel do fenilo é não

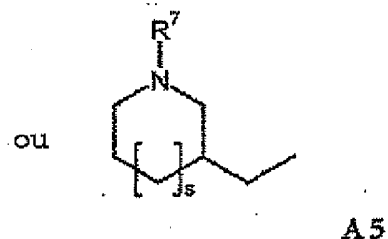
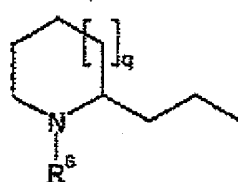
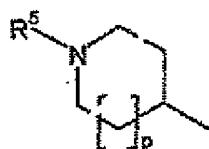
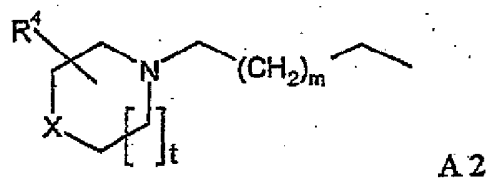
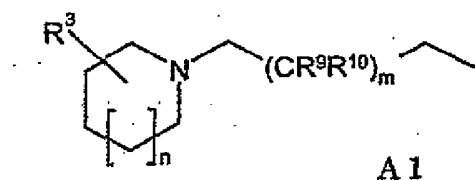
substituído ou substituído com um ou dois grupos seleccionados independentemente do grupo que consiste em alquilo inferior, halogénio, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior, e alcoxialquilo inferior;

R² é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, alquilsulfanilalquilo inferior, dialquilaminoalquilo inferior, fenilo não substituído ou substituído com um ou dois grupos seleccionados independentemente do grupo que consiste em alquilo inferior, halogénio, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior, fenilalquilo inferior, em que o anel do fenilo é não substituído ou substituído com um ou dois grupos seleccionados independentemente do grupo que consiste em alquilo inferior, halogénio, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior, pirrolidinilo não substituído ou substituído com um grupo seleccionado entre alquilo inferior ou halogénio, heteroarilalquilo inferior, em que o anel heteroarilo é não substituído ou substituído com um ou dois grupos alquilo inferior, e heterociclilalquilo inferior, em que o anel heterociclilo é não substituído ou substituído com um ou dois grupos alquilo inferior; ou

R¹ e R² em conjunto com o átomo de azoto a que se encontram ligados formam um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 4, 5, 6 ou 7 membros contendo opcionalmente um heteroátomo adicional seleccionado de entre azoto, oxigénio ou enxofre, sendo o referido anel heterocíclico saturado não substituído ou substituído com um, dois ou três grupos seleccionados independentemente do grupo que consiste em alquilo inferior, halogénio, halogenoalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, oxo, fenilo, benzilo, piridilo, dialquilamino, carbamoilo, alquilsulfonilo inferior e halogenoalquilcarbonilamino inferior, ou encontrando-se condensado com um anel fenilo, sendo o referido anel fenilo não

substituído ou substituído com um, dois ou três grupos seleccionados independentemente de alquilo inferior, alcoxi inferior e halogénio;

A é seleccionado de entre



em que

m é 0, 1 ou 2;

n é 0, 1 ou 2;

R³ é hidrogénio ou alquilo inferior;

R⁹ e R¹⁰ são seleccionados independentemente um do outro de hidrogénio ou alquilo inferior;

t é 1 ou 2;

R⁴ é hidrogénio ou alquilo inferior;

X é O, S ou N-R⁸; com R⁸ a ser hidrogénio ou alquilo inferior;

p é 0, 1 ou 2;

R⁵ é alquilo inferior ou cicloalquilo;

q é 0, 1 ou 2;

R⁶ é alquilo inferior;

s é 0, 1 ou 2;

R⁷ é alquilo inferior;

e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

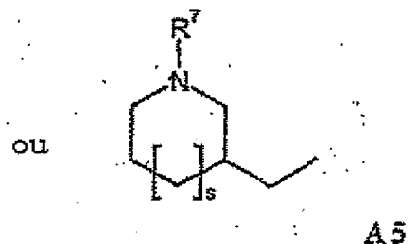
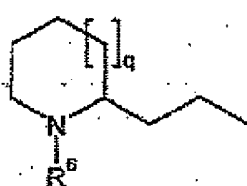
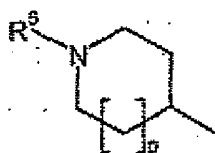
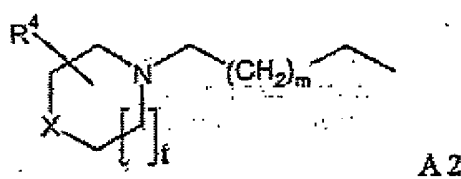
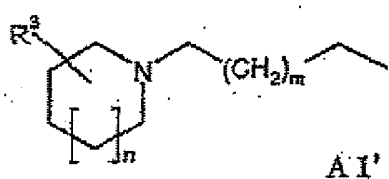
Numa concretização, a presente invenção é relativa a compostos da fórmula I de acordo com a invenção, em que

R¹ é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo inferior, fenilo não substituído ou substituído com um ou dois grupos seleccionados independentemente de alquilo inferior, halogenoalcoxi inferior ou hidroxialquilo inferior, e fenilalquilo inferior, em que o anel de fenilo pode ser não substituído ou substituído com um ou dois grupos seleccionados independentemente de alquilo inferior, halogénio, alcoxi inferior ou hidroxialquilo inferior;

R² é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo inferior, fenilo não substituído ou substituído com um ou dois grupos seleccionados independentemente de alquilo inferior, halogénio, alcoxi inferior ou hidroxialquilo inferior, e fenilalquilo inferior, em que o anel de fenilo pode ser não substituído ou substituído com um ou dois grupos seleccionados, independentemente, de alquilo inferior, halogénio, alcoxi inferior ou hidroxialquilo inferior; ou

R¹ e R² em conjunto com o átomo de azoto a que se encontram ligados formam um anel heterocíclico saturado de 5 ou 6 membros contendo opcionalmente um heteroátomo adicional seleccionado de entre azoto, oxigénio ou enxofre, sendo o referido anel heterocíclico saturado não substituído ou substituído com um, dois ou três grupos seleccionados independentemente de alquilo inferior, alcoxi inferior e oxo, ou encontrando-se condensado com um anel fenilo, sendo o referido anel fenilo não substituído ou substituído com um, dois ou três grupos seleccionados independentemente de alquilo inferior, alcoxi inferior e halogénio;

A é seleccionado de entre



em que

m é 0, 1 ou 2;

n é 0, 1 ou 2;

R³ é hidrogénio ou alquilo inferior;

t é 1 ou 2;

R⁴ é hidrogénio ou alquilo inferior;

X é O, S ou N-R⁸; com R⁸ a ser hidrogénio ou alquilo inferior;

p é 0, 1 ou 2;

R⁵ é alquilo inferior;

q é 0, 1 ou 2;

R⁶ é alquilo inferior;

s é 0, 1 ou 2;

R⁷ é alquilo inferior;

e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Compostos preferidos da fórmula I da presente invenção são compostos da fórmula I, em que R¹ é seleccionado de entre o grupo que consiste de hidrogénio, alquilo inferior, fenilo não substituído ou substituído com um ou dois grupos seleccionados

independentemente de entre alquilo inferior, halogenoalcoxi inferior ou hidroxialquilo inferior, e fenilalquilo inferior em que o anel fenilo pode ser não substituído ou substituído com um ou dois grupos seleccionados independentemente de entre alquilo inferior, halogénio, alcoxi inferior ou hidroxialquilo inferior e R^2 é hidrogénio ou alquilo inferior.

Especialmente preferidos são compostos da fórmula I, em que R^1 é fenilalquilo inferior em que o anel fenilo pode ser não substituído ou substituído com um ou dois grupos seleccionados independentemente de entre alquilo inferior, halogénio, alcoxi inferior ou hidroxialquilo inferior e R^2 é hidrogénio ou alquilo inferior.

Além disso, são preferidos compostos da fórmula I da presente invenção, em que R^2 é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, alquilsulfanilalquilo inferior, dialquilaminoalquilo inferior, fenilo não substituído ou substituído com um ou dois grupos seleccionados independentemente de entre o grupo que consiste em alquilo inferior, halogénio, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior, fenilalquilo inferior, em que o anel fenilo é não substituído ou substituído com um ou dois grupos seleccionados independentemente de entre o grupo que consiste em alquilo inferior, halogénio, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior, pirrolidinilo não substituído ou substituído com um grupo seleccionado de entre alquilo inferior ou halogénio, heteroarilalquilo inferior, em que o anel heteroarilo é não substituído ou substituído com um ou dois grupos alquilo inferior, e heterociclilalquilo inferior, em que o anel heterociclilo é não substituído ou substituído com um ou dois grupos alquilo inferior.

São especialmente preferidos os compostos da fórmula I, em que R^2 é seleccionado entre o grupo que consiste em hidrogénio, alquilo inferior, fenilo não substituído ou substituído com um ou dois grupos seleccionados independentemente de entre o grupo que consiste em alquilo inferior, halogénio, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior, fenilalquilo inferior, em que o anel fenilo é não substituído ou substituído com um ou dois grupos seleccionados independentemente de entre o grupo que consiste em alquilo inferior, halogénio, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior, e pirrolidinilo não substituído ou substituído com um grupo seleccionado entre alquilo inferior ou halogénio.

Outro grupo de compostos preferidos da fórmula I, de acordo com a invenção, são aqueles em que R^1 e R^2 em conjunto com o átomo de azoto a que se encontram ligados formam um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado com 4, 5, 6 ou 7 membros contendo opcionalmente um heteroátomo adicional seleccionado de entre azoto, oxigénio ou enxofre, sendo o referido anel heterocíclico saturado não substituído ou substituído com um, dois ou três grupos seleccionados independentemente entre o grupo que consiste em alquilo inferior, halogénio, halogenoalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, oxo, fenilo, benzilo, piridilo, dialquilamino, carbamoilo, alquilsulfonilo inferior e halogenoalquilcarbonilamino inferior, ou encontrando-se condensado com um anel fenilo, sendo o referido anel fenilo não substituído ou substituído com um, dois ou três grupos seleccionados independentemente de entre alquilo inferior, alcoxi inferior e halogénio.

São especialmente preferidos os compostos da fórmula I, em que R^1 e R^2 em conjunto com o átomo de azoto a que se encontram ligados formam um anel heterocíclico seleccionado de entre o grupo que consiste em piperidina, piperazina, pirrolidina, tiomorfolina,

morfolina e azepano, sendo o referido anel heterocíclico não substituído ou substituído com um, dois ou três grupos seleccionados independentemente de entre o grupo que consiste em alquilo inferior, halogénio, halogenoalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, oxo, fenilo, benzilo, piridilo, dialquilamino, carbamoilo, alquilsulfonilo inferior e halogenoalquilcarbonilamino inferior, ou encontrando-se condensado com um anel fenilo, sendo o referido anel fenilo não substituído ou substituído com um, dois ou três grupos seleccionados independentemente de entre alquilo inferior, alcoxi inferior e halogénio.

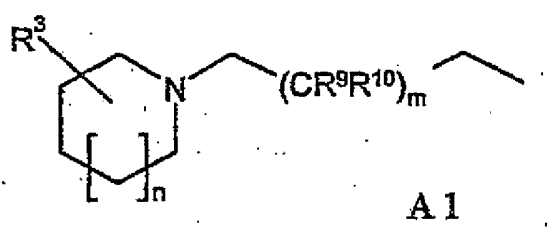
Outros compostos preferidos da fórmula I são aqueles compostos, em que R^1 e R^2 em conjunto com o átomo de azoto a que se encontram ligados formam um anel heterocíclico saturado com 5 ou 6-membros que contém opcionalmente um heteroátomo adicional seleccionado entre azoto, oxigénio ou enxofre, sendo o referido anel heterocíclico saturado não substituído ou substituído com um, dois ou três grupos seleccionados independentemente de entre alquilo inferior, alcoxi inferior e oxo, ou encontrando-se condensado com um anel fenilo, sendo o referido anel fenilo não substituído ou substituído com um, dois ou três grupos seleccionados independentemente de entre alquilo inferior, alcoxi inferior e halogénio.

Neste grupo são preferidos aqueles compostos da fórmula I, em que R^1 e R^2 em conjunto com o átomo de azoto a que se encontram ligados formam um anel heterocíclico seleccionado do grupo que consiste em piperidina, piperazina, pirrolidina, tiomorfolina e morfolina, sendo o referido anel heterocíclico não substituído ou substituído com um, dois ou três grupos seleccionados independentemente de entre alquilo inferior, alcoxi inferior e oxo, ou encontrando-se condensado com um anel fenilo, sendo o referido anel fenilo não substituído ou substituído com um, dois

ou três grupos seleccionados independentemente de entre alquilo inferior, alcoxi inferior e halogénio.

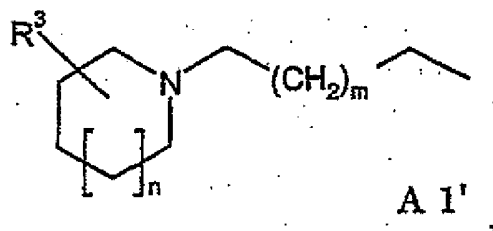
Ainda de maior preferência, R^1 e R^2 em conjunto com o átomo de azoto a que se encontram ligados formam um anel heterocíclico saturado seleccionado de entre o grupo que consiste em piperidina, piperazina, pirrolidina e 3,4-di-hidro-1H-isoquinolina, em que o anel é não substituído ou substituído com alquilo inferior.

Outros compostos preferidos da fórmula I de acordo com a presente invenção são aqueles, em que A significa



em que m é 0, 1 ou 2; n é 0, 1 ou 2; R^3 é hidrogénio ou alquilo inferior, e R^9 e R^{10} são seleccionados independentemente um do outro de entre hidrogénio ou alquilo inferior.

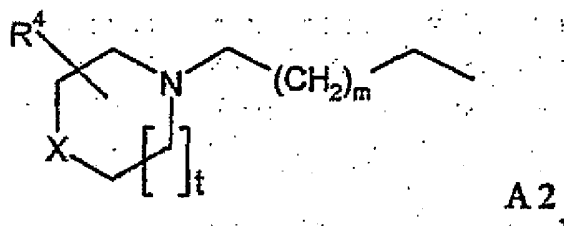
São especialmente preferidos aqueles compostos, em que R^9 e R^{10} são hidrogénio, o que significa compostos da fórmula I, em que A significa



em que m é 0, 1 ou 2; n é 0, 1 ou 2; R^3 é hidrogénio ou alquilo inferior.

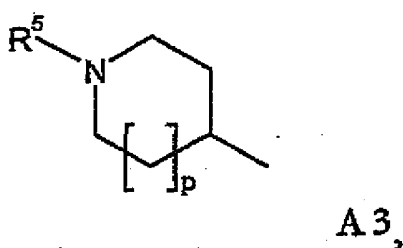
Neste grupo, são preferidos aqueles compostos da fórmula I, em que m é 1 e n é 1, significando assim que são preferidos grupos piperidina.

Outro grupo de compostos preferido é o dos compostos da fórmula I, em que A significa



em que m é 0, 1 ou 2; t é 1 ou 2; R^4 é hidrogénio ou alquilo inferior; e X é O, S ou $N-R^8$; em que R^8 é hidrogénio ou alquilo inferior, com aqueles compostos, em que t é 1 e X é O, significando assim derivados de morfolina, a serem mais preferidos, e aqueles compostos, em que m é 1, a serem ainda mais preferidos.

Além disso, também são preferidos compostos da fórmula I de acordo com a invenção, em que A significa



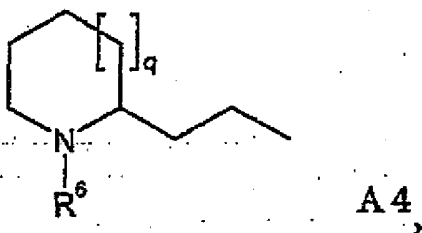
em que p é 0, 1 ou 2 e R^5 é alquilo inferior ou cicloalquilo.

Especialmente preferidos são aqueles compostos da fórmula I, em que R^5 é alquilo inferior.

Neste grupo, são especialmente preferidos os compostos da fórmula I, em que p é 0 ou em que p é 1, significando assim que

são especialmente preferidos os grupos pirrolidina ou piperidina.

São também preferidos os compostos da fórmula I, de acordo com a presente invenção, em que A significa

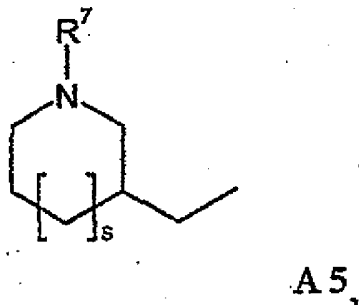


em que q é 0, 1 ou 2; e R^6 é alquilo inferior.

Neste grupo, são preferidos os compostos da fórmula I, em que q é 0. Significando, assim, que são preferidos grupos pirrolidina.

São também preferidos aqueles compostos da fórmula I, em que q é 1, significando, assim, que também são preferidos grupos piperidina.

Outro grupo de compostos preferidos é o daqueles compostos da fórmula I, em que A significa



em que s é 0, 1 ou 2; e R^7 é alquilo inferior.

Especialmente preferidos são aqueles compostos da fórmula I, em que s é 1. Significando, assim, que são preferidos grupos piperidina.

Exemplos de compostos preferidos da fórmula I são os seguintes:

piperidin-1-il-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

(4-metil-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

(4-metil-piperidin-1-il)-{6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-il}-metanona,

(4-isopropil-piperazin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

(4-isopropil-piperazin-1-il)-{6-[2-(1-metil-piperidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il}-metanona,

(2-metil-pirrolidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

{6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-il}-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona,

{6-[2-(1-metil-piperidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il}-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona,

(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-{6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-il}-metanona,

(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-{6-[2-(1-metil-piperidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il}-metanona,

benzil-metilamida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

benzil-metilamida do ácido 6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftaleno-2-carboxílico,

[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona,

[6-(3-morfolin-4-il-propoxi)-naftalen-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona,

{6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-il}-tiomorfolin-4-il-metanona,

{6-[2-(1-metil-piperidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il}-tiomorfolin-4-il-metanona,

(4-metoxi-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

(4-metoxi-piperidin-1-il)-[6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-il]-metanona,

(4-metoxi-piperidin-1-il)-[6-[2-(1-metil-piperidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il]-metanona,

3-metoxi-benzilamida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

3-metoxi-benzilamida do ácido 6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftaleno-2-carboxílico,

morfolin-4-il-[6-(3-morfolin-4-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

{6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-il}-morfolin-4-il-metanona,

{6-[2-(1-metil-piperidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il}-morfolin-4-il-metanona,

[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,

{6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-il}-
pirrolidin-1-il-metanona,

{6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il}-piperidin-
1-il-metanona,

[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-2-il]-piperidin-1-
il-metanona,

[6-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-piperidin-1-il-
metanona,

(4-metil-piperidin-1-il)-{6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-
naftalen-2-il}-metanona,

[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-2-il]-(4-metil-
piperidin-1-il)-metanona,

[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(4-metil-
piperidin-1-il)-metanona,

[6-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(4-metil-
piperidin-1-il)-metanona,

(2-metil-pirrolidin-1-il)-{6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-
etoxi]-naftalen-2-il}-metanona,

[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-2-il]-(2-metil-
pirrolidin-1-il)-metanona,

[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(2-metil-
pirrolidin-1-il)-metanona,

[6-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(2-metil-
pirrolidin-1-il)-metanona,

(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-{6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-
il)-etoxi]-naftalen-2-il}-metanona,

(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-
iloxi)-naftalen-2-il]-metanona,

(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona,

(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-[6-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona,

(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-[6-(1-metil-piperidin-3-ilmetoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

benzil-metilamida do ácido 6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-naftaleno-2-carboxílico,

benzil-metilamida do ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico,

benzil-metilamida do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico,

benzil-metilamida do ácido 6-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico,

{6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il}-tiomorfolin-4-il-metanona,

[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona,

[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona,

[6-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona,

(4-metoxi-piperidin-1-il)-{6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il}-metanona,

[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-2-il]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona,

[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona,

[6-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona,

3-metoxi-benzilamida do ácido 6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-naftaleno-2-carboxílico,

3-metoxi-benzilamida do ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico,

3-metoxi-benzilamida do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico,

3-metoxi-benzilamida do ácido 6-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico,

3-metoxi-benzilamida do ácido 6-(1-metil-piperidin-3-ilmetoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

{6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il}-morfolin-4-il-metanona,

[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

cloridrato 1:1 de [6-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

{6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il}-pirrolidin-1-il-metanona,

[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,

[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,

[6-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,

(4-isopropil-piperazin-1-il)-[6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il]-metanona,

(4-isopropil-piperazin-1-il)-[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona,

[6-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona,

(4-isopropil-piperazin-1-il)-[6-(1-metil-piperidin-3-ilmetoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

cloridrato 1:1 de [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-piperidin-1-il-metanona,

cloridrato 1:1 de (1,1-dioxo-6-tiomorfolin-4-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona,

[6-(2,2-dimetil-3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona,

cloridrato 1:1 da etilamida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da etil-metilamida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 de (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

cloridrato 1:1 de (2,6-dimetil-morfolin-4-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

cloridrato 1:1 da fenetil-metilamida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da propilamida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da metil-propilamida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da etil-propilamida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da ciclo-hexil-metilamida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da (3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

cloridrato 1:1 da benzil-isopropilamida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da butilamida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da azetidin-1-il-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

cloridrato 1:1 da azepan-1-il-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

cloridrato 1:1 da etil-(2-metoxi-etil)-amida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da ciclopropil-metilamida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da etil-isopropilamida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da bis-(2-metoxi-etil)amida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da (3-metoxi-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

cloridrato 1:1 da isobutilamida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da ciclo-hexil-etilamida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da ciclopropilamida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da (2-metoxi-etil)-amida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da [2-(3,4-dimetoxifenil)-etil]-metilamida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da etil-(2-fluoro-benzil)-amida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da (2-metil-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

cloridrato 2:1 da (4-benzil-piperazin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

cloridrato 1:1 da (3-metil-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

cloridrato 1:1 da etil-piridin-4-ilmetilamida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da ciclobutilamida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 2:1 da (4-fenil-piperazin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

cloridrato 1:1 da (2-tiofen-2-il-etil)-amida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da (3-metoxi-propil)-amida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da (3-metil-tiofen-2-ilmetil)-amida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 2:1 da [2-(2-metil-piperidin-1-il)-etil]-amida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico, cloridrato 1:1 da (1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

cloridrato 2:1 da (2-morfolin-4-il-etil)-amida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da (tiofen-2-ilmetil)-amida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da (3,6-di-hidro-2H-piridin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

cloridrato 1:1 da [6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-(3-piridin-2-il-pirrolidin-1-il)-metanona,

cloridrato 2:1 da (2-dimetilamino-etil)-etilamida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da (4-fluoro-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

cloridrato 1:1 da (4-benzil-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

cloridrato 2:1 da (4-metil-piperazin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

cloridrato 1:1 da cicloheptilamida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da ciclopentilamida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da (4-hidroxi-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

cloridrato 1:1 da amida do ácido 1-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carbonil]-piperidina-4-carboxílico,

cloridrato 1:1 da (3-hidroxiometil-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

cloridrato 1:1 da ciclo-hexilamida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da (4-bromo-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

cloridrato 1:1 da (4-benzil-4-hidroxi-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

cloridrato 1:1 da [3-(1-hidroxi-etil)-fenil]-amida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da (3-metanossulfonil-pirrolidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

cloridrato 1:1 da (2-isopropil-pirrolidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

cloridrato 1:1 da (3,4-dimetil-fenil)-amida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 2:1 da (3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il] metanona,

cloridrato 1:1 da 2,2,2-trifluoro-N-(1-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carbonil]-pirrolidin-3-il)-acetamida,

cloridrato 2:1 da metil-(1-metilpirrolidin-3-il)-amida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-metanona,

cloridrato 2:1 da [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona,

cloridrato 1:1 da [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(2-isopropil-pirrolidin-1-il)-metanona,

cloridrato 1:1 da (4-benzil-piperidin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona,

cloridrato 2:1 da (4-isopropil-piperazin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona,

cloridrato 1:1 da (4-hidroximetil-piperidin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona,

cloridrato 1:1 da (2-metoxi-etil)-amida do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da 4-metil-benzilamida do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-metanona,

cloridrato 1:1 da (4-fluoro-piperidin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona,

cloridrato 1:1 da (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona,

cloridrato 1:1 da ciclopropilmetilamida do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da (2-metilsulfanil-etil)-amida do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da 4-fluoro-benzilamida do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(3-metoxi-piperidin-1-il)-metanona,

cloridrato 1:1 da fenetilamida do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da (3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona,

cloridrato 1:1 da (4-hidroxi-piperidin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona,

cloridrato 2:1 da (3-dimetilaminopropil)-amida do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da etil-(2-metoxi-etil)-amida do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 2:1 da (2-morfolin-4-il-etil)-amida do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 2:1 da (2-piperidin-1-il-etil)-amida do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 2:1 da (4-benzil-piperazin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona,

cloridrato 1:1 da isopropil-metilamida do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da azepan-1-il-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona,

cloridrato 1:1 da isobutilamida do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da ciclo-hexil-metilamida do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da etil-piridin-4-ilmetilamida do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da fenetil-metilamida do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da metil-propilamida do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da ciclopropilmetil-propilamida do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da (3-metoxi-propil)-amida do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da propilamida do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da ciclopentilamida do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da ciclo-hexilamida do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da etil-metilamida do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da terc-butilamida do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da ciclopropilamida do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da isopropilamida do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da dietilamida do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da metil-(2-piridin-2-il-etil)-amida do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da benzil-etilamida do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(2-metil-piperidin-1-il)-metanona,

cloridrato 2:1 da (3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona,

cloridrato 2:1 da metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amida do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(3-metanossulfonil-pirrolidin-1-il)-metanona,

cloridrato 1:1 da ciclo-heptilamida do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da 2,2,2-trifluoro-N-{1-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carbonil]-pirrolidin-3-il}-acetamida,

cloridrato 1:1 da amida do ácido 1-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carbonil]-piperidino-4-carboxílico,

cloridrato 2:1 de (4-ciclopentil-piperazin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona,

cloridrato 1:1 de [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona,

[6-(1-ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-morfolin-4-il-metanona, e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Os compostos da fórmula I da presente invenção, particularmente preferidos, são os seguintes:

piperidin-1-il-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

(4-metil-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

(4-isopropil-piperazin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

(4-isopropil-piperazin-1-il)-{6-[2-(1-metil-piperidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il}-metanona,

(2-metil-pirrolidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-{6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-il}-metanona,

[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona,

(4-metoxi-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,

{6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-il}-pirrolidin-1-il-metanona,

[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona,

[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona,

(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-{6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il}-metanona,

(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona,

benzil-metilamida do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico,

[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona,

3-metoxi-benzilamida do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico,

[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

(4-isopropil-piperazin-1-il)-[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona,

[6-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona,

[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-piperidin-1-il-metanona,

cloridrato 1:1 da fenetil-metilamida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da benzil-isopropilamida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da azepan-1-il-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

cloridrato 1:1 da etil-(2-fluoro-benzil)-amida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 2:1 da (2-dimetilamino-etil)-etilamida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da (4-benzil-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

cloridrato 1:1 da (2-isopropil-pirrolidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

cloridrato 2:1 da metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amida do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[6-(1-ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-morfolin-4-il-metanona, e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

São especialmente preferidos os seguintes compostos da fórmula I da presente invenção:

(4-metil-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

(4-isopropil-piperazin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,

{6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-il}-pirrolidin-1-il-metanona, e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

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

Os compostos da fórmula I podem formar sais de adição de ácido com ácidos, tais como ácidos convencionais, farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo cloridrato, bromidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, salicilato, sulfato, piruvato, citrato, lactato, mandelato, tartarato e metanossulfonato. São preferidos os sais cloridrato. Também formam parte da presente invenção os solvatos e os hidratos dos compostos da fórmula I e os seus sais.

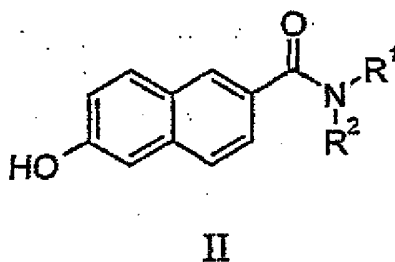
Os compostos da fórmula I podem ter um ou mais átomos de carbono assimétricos e podem existir sob a forma de enantiômeros opticamente puros, de misturas de enantiômeros tais como, por

exemplo, racematos, diastereómeros opticamente puros, misturas de diastereómeros, racematos diastereoméricos ou misturas de racematos diastereoméricos. As formas opticamente activas podem ser obtidas, por exemplo, por resolução dos racematos, por síntese assimétrica ou cromatografia assimétrica (cromatografia com um adsorvente ou eluente quiral). A invenção abrange todas estas formas.

Compreender-se-á que os compostos da fórmula geral I nesta invenção podem ser derivatizados em grupos funcionais para proporcionarem derivados que, in vivo, são susceptíveis de retroconversão até ao composto de origem. Os derivados metabolicamente lábeis e fisiologicamente aceitáveis que, in vivo, são susceptíveis de produzir os compostos da fórmula geral I também se encontram no âmbito desta invenção.

Uma outra característica da presente invenção é o processo para o fabrico de compostos da fórmula I, tal como definido acima, cujo processo compreende

fazer reagir um composto da fórmula II

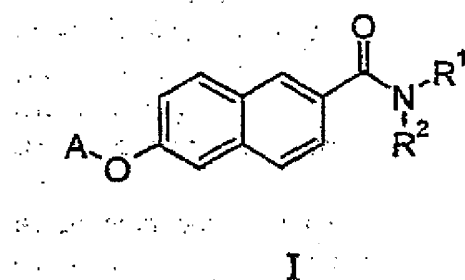


em que R^1 e R^2 são tal como definidos acima, com um álcool da fórmula III



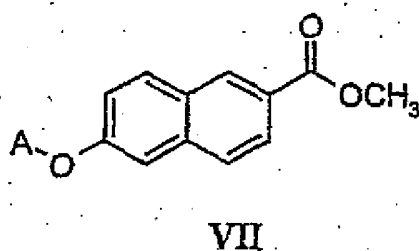
em que A é como atrás definido,

na presença de uma trialquilfosfina ou trifenilfosfina e de um composto diazo para se obter um composto da fórmula I



e se desejado,

converter o composto obtido num sal farmacologicamente aceitável de adição a um ácido, ou, alternativamente, acoplar o composto da fórmula VII



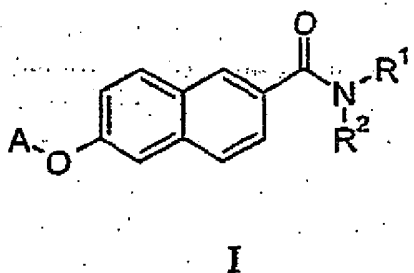
em que A é como atrás definido,

com uma amina da fórmula V



em que R^1 e R^2 são como definidos acima,

sob condições básicas para se obter um composto da fórmula I



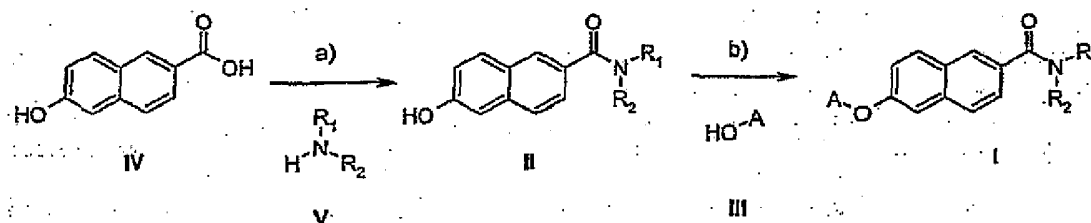
e se desejado,

converter o composto obtido num sal de adição a um ácido farmacêuticamente aceitável.

Mais pormenorizadamente, os compostos da fórmula I podem ser fabricados pelos métodos abaixo indicados, pelos métodos indicados nos exemplos ou por métodos análogos. As condições de reacção apropriadas para os passos de reacção individuais são do conhecimento de um perito na arte. Os materiais de partida ou se encontram disponíveis no comércio ou podem ser preparados por métodos análogos aos métodos fornecidos abaixo, por métodos descritos em referências citadas no texto ou nos exemplos, ou por métodos conhecidos na arte.

A preparação de compostos da fórmula I da presente invenção pode ser conduzida por vias sintéticas sequenciais ou convergentes. No esquema seguinte apresentam-se sínteses da invenção. O engenho requerido para conduzir a reacção e a purificação dos produtos resultantes é dominado pelos peritos na arte. Os substituintes e índices utilizados na descrição seguinte dos processos têm o significado dado acima excepto quando indicado o contrário.

Esquema 1



Os compostos da fórmula geral I podem ser preparados de acordo com o esquema 1 como segue:

O acoplamento de ácidos carboxílicos com aminas encontra-se extensamente descrito na literatura e os processos são do conhecimento dos peritos na arte (Relativamente às condições de reacção descritas na literatura e que afectam tais reacções veja-se por exemplo: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2ª Edição, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, Nova Iorque, NY. 1999). O ácido 6-hidroxi-2-naftóico IV pode ser transformado, convenientemente, na amida respectiva através de acoplamento com uma amina V (quer disponível no comércio quer acessível por métodos descritos em referências ou por métodos conhecidos na arte; como adequado) com utilização de reagentes de acoplamento. Por exemplo, reagentes de acoplamento como N,N'-carbonildiimidazole (CDI), N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida (DCC), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridínio-3-óxido (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazole (HOBT), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurónio (TBTU), etc., podem igualmente ser utilizados na condução de tal transformação. Consideramos conveniente conduzir a reacção num solvente como dimetilformamida (DMF) e na presença de uma base. Não existe nenhuma restrição particular à natureza do solvente a empregar, desde que não apresente efeitos adversos sobre a reacção ou os reagentes envolvidos e que possa dissolver os reagentes, pelo menos em parte. Exemplos de solventes adequados incluem: DMF, diclorometano (DCM), dioxano, THF, etc. Não existe nenhuma restrição particular quanto à natureza da base utilizada neste passo, e qualquer base geralmente utilizada neste tipo de reacção pode igualmente ser utilizada aqui. Exemplos de tais bases incluem trietilamina e diisopropiletilamina, etc. A reacção pode ser realizada num amplo intervalo de temperaturas e a temperatura precisa da reacção não é crítica para a invenção. Achamos conveniente conduzir a reacção com aquecimento desde a temperatura ambiente

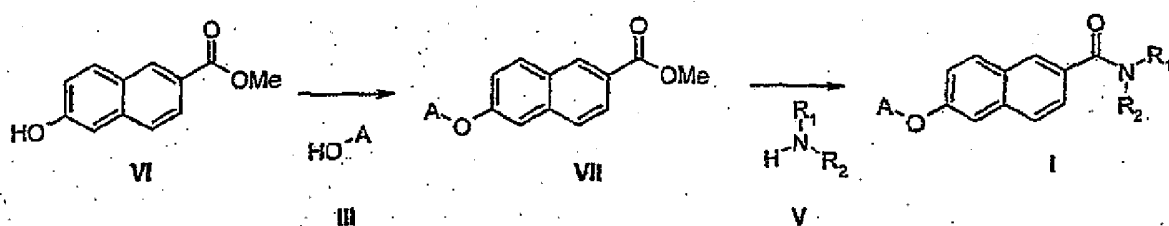
até ao refluxo. O tempo requerido para a reacção pode também variar extensamente, dependendo de muitos factores, nomeadamente da temperatura da reacção e da natureza dos reagentes. No entanto, um período entre 0,5 h e diversos dias será normalmente suficiente para se obterem os derivados amida II.

As sínteses de éteres encontram-se amplamente descritas na literatura e os processos são conhecidos dos peritos na arte (Relativamente a condições de reacção descritas na literatura afectando tais reacções veja-se por exemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª Edição, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, Nova Iorque, NY. 1999). A transformação pode ser realizada utilizando condições de reacção que são geralmente utilizadas na chamada "reacção de Mitsunobu" que é do conhecimento dos peritos na arte e se encontra amplamente descrita (Hughes, David L. The Mitsunobu reaction. Organic Reactions (Nova Iorque) (1992), 42, 335-656.) Achamos conveniente acoplar a amida II com álcoois III (quer disponível no comércio quer acessível por métodos descritos em referências ou por métodos conhecidos na arte; como adequado) sob condições em que se utiliza uma fosfina como uma trialkilfosfina tal como a tributilfosfina ((n-Bu)₃P), a trifenilfosfina (Ph₃P), etc., e um composto diazo como azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (opcionalmente ligado a polímero), tetrametil azodicarboxamida, etc., num solvente geralmente utilizado em tais transformações como tetra-hidrofurano (THF), tolueno, diclorometano, etc. Não existe nenhuma restrição particular quanto à natureza do solvente a empregar, desde que não apresente efeitos adversos sobre a reacção ou os reagentes envolvidos e que possa dissolver os reagentes, pelo menos em parte. A reacção pode ser realizada num intervalo amplo de temperaturas, e a temperatura precisa da reacção não é crítica para a invenção. Achamos conveniente conduzir a reacção com

aquecimento desde a temperatura ambiente até ao refluxo. O tempo requerido para a reacção pode também variar extensamente, dependendo de muitos factores, nomeadamente da temperatura da reacção e da natureza dos reagentes. No entanto, um período entre 0,5 h e diversos dias será normalmente suficiente para se obterem os compostos 1 em título.

Em alternativa, a sequência dos passos da reacção pode ser invertida de acordo com o esquema 2. Primeiro o álcool III é deixado reagir com o éster VI sob condições de reacção de Mitsunobu seguido de clivagem do éster. O ácido intermédio formado é então acoplado com a amina V para se obter o composto I. Condições e agentes de acoplamento adequados são descritos no passo a) acima.

Esquema 2



Tal como descrito acima, os compostos da fórmula I da presente invenção podem ser utilizados como medicamentos para o tratamento e/ou a prevenção de doenças que estão associadas com a modulação de receptores H3. Exemplos de tais doenças são obesidade, síndrome metabólico (síndrome X), doenças neurológicas incluindo doença de Alzheimer, demência, disfunção da memória associada com a idade, deterioração cognitiva moderada, deficit cognitivo, síndrome de hiperactividade, epilepsia, dor neuropática, dor inflamatória, enxaqueca, doença de Parkinson, esclerose múltipla, acidente vascular cerebral, vertigens, esquizofrenia, depressão, habituação, enjoo do

movimento e perturbações do sono, incluindo narcolepsia, e outras doenças incluindo asma, alergia, reacções das vias aéreas induzidas por alergia, congestão, doença pulmonar crónica obstrutiva e perturbações gastrointestinais. É preferida a utilização como medicamento para o tratamento e/ou prevenção da obesidade.

Assim, a invenção é também relativa a composições farmacêuticas compreendendo um composto, tal como definido acima, e um veículo e/ou adjuvante farmacêuticamente aceitável.

Além disso, a invenção é relativa a compostos, tal como definidos acima, para utilização como substâncias terapêuticamente activas, particularmente como substâncias activas terapêuticas para o tratamento e/ou prevenção de doenças que estejam associadas com a modulação de receptores H3. Exemplos de tais doenças são obesidade, síndrome metabólico (síndrome X), doenças neurológicas incluindo doença de Alzheimer, demência, disfunção da memória associada com a idade, deterioração cognitiva moderada, deficit cognitivo, síndrome de hiperactividade, epilepsia, dor neuropática, dor inflamatória, enxaqueca, doença de Parkinson, esclerose múltipla, acidente vascular cerebral, vertigens, esquizofrenia, depressão, habituação, enjoo do movimento e perturbações do sono, incluindo narcolepsia, e outras doenças incluindo asma, alergia, reacções das vias aéreas induzidas por alergia, congestão, doença pulmonar crónica obstrutiva e perturbações gastrointestinais.

Os compostos da invenção podem ser utilizados num método para o tratamento e/ou prevenção de doenças que estejam associadas à modulação dos receptores H3. Exemplos de tais doenças são obesidade, síndrome metabólico (síndrome X), doenças neurológicas incluindo doença de Alzheimer, demência, disfunção da memória associada com a idade, deterioração cognitiva

moderada, deficit cognitivo, síndrome de hiperactividade, epilepsia, dor neuropática, dor inflamatória, enxaqueca, doença de Parkinson, esclerose múltipla, acidente vascular cerebral, vertigens, esquizofrenia, depressão, habituação, enjoo do movimento e perturbações do sono, incluindo narcolepsia, e outras doenças incluindo asma, alergia, reacções das vias aéreas induzidas por alergia, congestão, doença pulmonar crónica obstrutiva e perturbações gastrointestinais. É preferido um método para o tratamento e/ou prevenção da obesidade.

A invenção é ainda relativa à utilização de compostos da fórmula I tal como definidos acima para o tratamento e/ou prevenção de doenças que estejam associadas com a modulação dos receptores H3. Exemplos de tais doenças são obesidade, síndrome metabólico (síndrome X), doenças neurológicas incluindo doença de Alzheimer, demência, disfunção da memória associada com a idade, deterioração cognitiva moderada, deficit cognitivo, síndrome de hiperactividade, epilepsia, dor neuropática, dor inflamatória, enxaqueca, doença de Parkinson, esclerose múltipla, acidente vascular cerebral, vertigens, esquizofrenia, depressão, habituação, enjoo do movimento e perturbações do sono, incluindo narcolepsia, e outras doenças incluindo asma, alergia, reacções das vias aéreas induzidas por alergia, congestão, doença pulmonar crónica obstrutiva e perturbações gastrointestinais. É preferida a utilização de compostos da fórmula I, tal como definidos acima, para o tratamento e/ou prevenção da obesidade.

Adicionalmente, a invenção é relativa à utilização de compostos da fórmula I, tal como definidos acima, para a preparação de medicamentos para o tratamento e/ou prevenção de doenças que estejam associadas com a modulação dos receptores H3. Exemplos de tais doenças são obesidade, síndrome metabólico (síndrome X), doenças neurológicas incluindo doença de Alzheimer, demência, disfunção da memória associada com a idade, deterioração

cognitiva moderada, deficit cognitivo, síndrome de hiperactividade, epilepsia, dor neuropática, dor inflamatória, enxaqueca, doença de Parkinson, esclerose múltipla, acidente vascular cerebral, vertigens, esquizofrenia, depressão, habituação, enjoo do movimento e perturbações do sono, incluindo narcolepsia, e outras doenças, incluindo asma, alergia, reacções das vias aéreas induzidas por alergia, congestão, doença pulmonar crónica obstrutiva e perturbações gastrointestinais. É preferida a utilização de compostos da fórmula I, tal como definidos acima, para a preparação de medicamentos para o tratamento e/ou a prevenção da obesidade.

Os compostos da fórmula I e os seus sais farmacologicamente aceitáveis possuem propriedades farmacológicas valiosas. Especificamente, foi determinado que os compostos da presente invenção são bons antagonistas dos receptores da histamina do tipo 3 (H3R) e/ou agonistas inversos.

O teste seguinte foi executado para se determinar a actividade dos compostos da fórmula (I).

Ensaio de ligação com ^3H -(R) α -metilhistamina

Os ensaios de saturação foram realizados utilizando membranas HR3-CHO preparadas como descrito em Takahashi, K, Tokita, S., Kotani, H. (2003) J. Pharmacol. Exp. Therapeutics 307,213-218.

Uma quantidade apropriada de membrana (60 a 80 μg proteína/poço) foi incubada com concentrações crescentes de dicloridrato de ^3H (R) α -Metil-histamina (0,10 a 10 nM). A ligação não específica foi determinada utilizando um excesso, 200 vezes, de dibromidrato de (R) α -Metil-histamina frio (concentração final 500 nM). A incubação foi realizada à temperatura ambiente (em

placas com poços fundos agitando durante três horas). O volume final em cada poço foi de 250 μ l. A incubação foi seguida por uma filtração rápida por filtros GF/B (pré-embebidos com 100 μ l de 0,5% PEI em Tris 50 mM agitando a 200 rpm durante duas horas). A filtração foi realizada utilizando um "cell-harvester" e as placas de filtro foram então lavadas cinco vezes com tampão de lavagem gelado contendo 0,5 M NaCl. Depois da colheita, as placas foram secas a 55°C durante 60 min, depois adicionámos fluido de cintilação (Microscint 40, 40 μ l em cada poço) e a quantidade de radioactividade no filtro foi determinada num "Packard top-counter" depois de se agitarem as placas durante duas horas a 200 rpm à temperatura ambiente.

Tampão de ligação: 50 mM Tris-HCl pH 7,4 e 5 mM $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ pH 7,4. Tampão de lavagem: 50 mM Tris-HCl pH 7,4 e 5 mM $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ e 0,5 M NaCl pH 7,4.

Medição indirecta da afinidade de agonistas inversos H₃R: doze concentrações crescentes (variando entre 10 μ M e 0,3 nM) dos compostos seleccionados foram sempre testadas em ensaios de ligação competitiva utilizando membranas da linhagem de células humanas HR3-CHO. Uma quantidade apropriada de proteína, por exemplo, aproximadamente 500cpm de ligação de RAMH em Kd, foram incubados durante 1 hora à temperatura ambiente em 250 μ l de volume final em placas com 96 poços na presença de H(R) α -Metil-histamina (1 nM concentração final = Kd). A ligação não específica foi determinada utilizando um excesso de 200 vezes de dibromidrato de (R) α -Metil-histamina frio.

Todos os compostos foram testados numa única concentração em duplicado. Os compostos que apresentaram uma inibição de [³H]-RAMH superior a 50% foram testados de novo para determinar IC₅₀ num ensaio de diluição em série. Os Ki's foram calculados a

partir dos IC_{50} com base na equação de Cheng-Prusoff (Cheng, Y, Prusoff, WH (1973) Biochem Pharmacol 22, 3099-3108).

Os compostos da presente invenção exibem valores de K_i no intervalo de cerca de 1 nM a cerca de 1000 nM, de preferência entre cerca de 1 nM e cerca de 100 nM, e de maior preferência entre cerca de 1 nM e cerca de 30 nM. A tabela seguinte apresenta valores medidos para alguns compostos seleccionados da presente invenção.

	K_i (nM)
Exemplo 1	26
Exemplo 13	111
Exemplo 31	571

Os compostos da fórmula (I) e os seus sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis podem ser utilizados como medicamentos, por exemplo na forma de preparações farmacêuticas para administração entérica, parenteral ou tópica. Podem ser administrados, por exemplo, por via oral, por exemplo sob a forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drageias, cápsulas de gelatina dura e mole, soluções, emulsões ou suspensões, por via rectal, por exemplo sob a forma de supositórios, por via parenteral, por exemplo sob a forma de soluções injectáveis ou soluções para infusão, ou por via tópica, por exemplo sob a forma de pomadas, cremes ou óleos.

A produção das preparações farmacêuticas pode ser efectuada sob uma forma que será familiar a qualquer perito na arte juntando os compostos da fórmula (I) descritos e os seus sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis, numa forma de administração

galénica, com veículos sólidos ou líquidos, inertes, não tóxicos, adequados, e, se desejado, adjuvantes farmacêuticos usuais.

Veículos adequados são não só veículos inorgânicos, mas também veículos orgânicos. Assim, por exemplo, lactose, amido de milho ou os seus derivados, talco, ácido esteárico ou os seus sais, podem ser utilizados como veículos para comprimidos, comprimidos revestidos, drageias, cápsulas de gelatina dura. Veículos adequados para cápsulas de gelatina mole são, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras e polióis semi-sólidos e líquidos (dependendo da natureza do ingrediente activo, no caso de cápsulas de gelatina mole não são, no entanto, requeridos quaisquer veículos). Veículos adequados para a produção de soluções e xaropes são, por exemplo, água, polióis, sacarose, açúcar invertido, etc. Veículos adequados para soluções injectáveis são, por exemplo, água, álcoois, polióis, glicerol e óleos vegetais. Veículos adequados para supositórios são, por exemplo, óleos naturais ou endurecidos, ceras, gorduras e polióis líquidos ou semi-líquidos. Veículos adequados para preparações tópicas são gliceridos, gliceridos sintéticos e semi-sintéticos, óleos hydrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, álcoois gordos líquidos, esteróis, polietileno glicóis e derivados de celulose.

Como adjuvantes farmacêuticos podem considerar-se estabilizantes habituais, conservantes, agentes molhantes e emulsionantes, agentes para melhoria da consistência, agentes para melhoria do sabor, sais para variar a pressão osmótica, tampões, solubilizantes, corantes, máscaras e antioxidantes.

A dose dos compostos da fórmula (I) pode variar entre limites amplos, dependendo das doenças a controlar, da idade e da situação individual do doente e do modo de administração, e

serão, evidentemente, ajustadas às necessidades individuais em cada caso particular. Para doentes adultos pode considerar-se uma dose diária de cerca de 1 mg a cerca de 1000 mg, especialmente cerca de 1 mg a cerca de 100 mg. Dependendo da dose é conveniente administrar a dose diária em diversas doses unitárias.

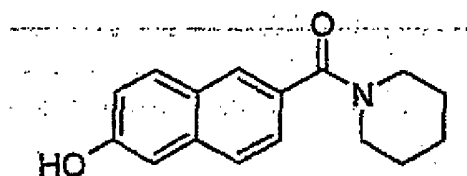
As preparações farmacêuticas contêm, convenientemente, cerca de 0,1-500 mg, de preferência 0,5-100 mg, de um composto da fórmula (I).

Os seguintes exemplos servem para ilustrar a presente invenção mais detalhadamente. Não se destinam, no entanto, de modo algum a limitar o seu âmbito.

Exemplos

Intermédio A

(6-Hidroxi-naftalen-2-il)-piperidin-1-il-metanona

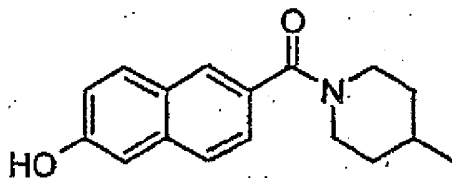


Uma mistura de 0,5 g (0,003 mole) de ácido 6-hidroxi-2-naftóico, 1,2 g (0,003 mole) de tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio, 2,3 ml (0,013 mole) de N-etildiidisopropilamina e de 0,29 ml (0,030 mole) de piperidina em 10 ml de DMF foi agitada durante 16 h à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada até à secura e adicionaram-se 50 ml de acetato de etilo, 30 ml de água e 20 ml de NaHCO₃ aq. (10%). A

fase aquosa foi extraída com 50 ml de acetato de etilo e as fases orgânicas combinadas foram purificadas por cromatografia em coluna de sílica. As frações do produto foram concentradas até à secura e trituradas duas vezes com 20 ml de éter dietílico / heptano 1/1. O resíduo foi seco sob vácuo a 50°C para se obterem 0,58 g (0,0227 mmole; 85%) do composto em epígrafe como um sólido castanho claro. Massa (m/e): 254,3 (MH⁺, 100%)

Intermédio B

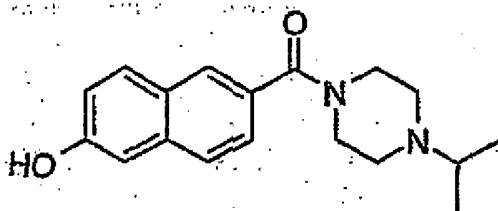
(6-Hidroxi-naftalen-2-il)-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona



O composto em epígrafe foi sintetizado a partir do ácido 6-hidroxi-2-naftóico (disponível no comércio) e da 4-metil-piperidina (disponível no comércio) de acordo com o processo descrito para o Exemplo A. Massa (m/e): 268,5 (MH⁺, 100%)

Intermédio C

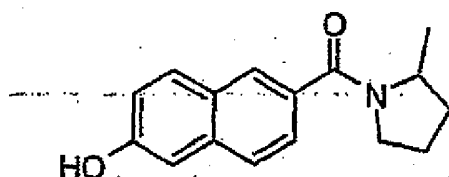
(6-Hidroxi-naftalen-2-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona



O composto em epígrafe foi sintetizado a partir do ácido 6-hidroxi-2-naftóico (disponível no comércio) e da N-isopropil-piperazina (disponível no comércio) de acordo com o processo descrito para o Exemplo A. Massa (m/e): 299,3 (MH^+ , 100%)

Intermédio D

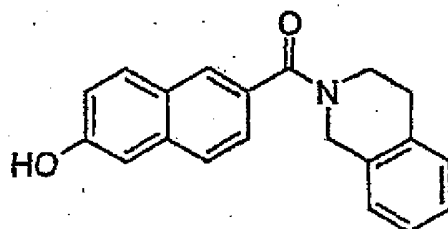
(6-Hidroxi-naftalen-2-il)-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona



O composto em epígrafe foi sintetizado a partir do ácido 6-hidroxi-2-naftóico (disponível no comércio) e da 2-metil-pirrolidina (disponível no comércio) de acordo com o processo descrito para o Exemplo A. Massa (m/e): 254,1 (MH^+ , 100%)

Intermédio E

(3,4-Di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-(6-hidroxi-naftalen-2-il)-metanona

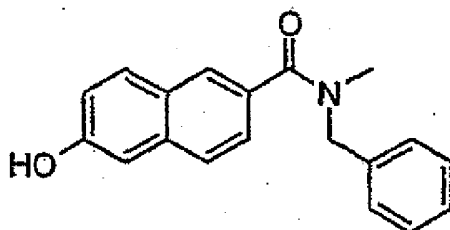


O composto em epígrafe foi sintetizado a partir do ácido 6-hidroxi-2-naftóico (disponível no comércio) e da 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina (disponível no comércio) de acordo com o

processo descrito para o Exemplo A. Massa (m/e): 302,1 (MH^+ , 100%)

Intermédio F

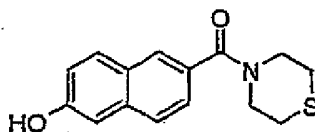
Benzil-metilamida do ácido 6-hidroxi-naftaleno-2-carboxílico



O composto em epígrafe foi sintetizado a partir do ácido 6-hidroxi-2-naftóico (disponível no comércio) e de N-metilbenzilamina (disponível no comércio) de acordo com o processo descrito para o Exemplo A. Massa (m/e): 290,1 (MH^+ , 100%)

Intermédio G

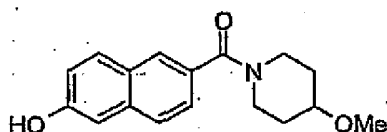
(6-Hidroxi-naftalen-2-il)-tiomorfolin-4-il-metanona



O composto em epígrafe foi sintetizado a partir do ácido 6-hidroxi-2-naftóico (disponível no comércio) e da tiomorfolina (disponível no comércio) de acordo com o processo descrito para o Exemplo A. Massa (m/e): 272,0 (MH^+ , 100%)

Intermédio H

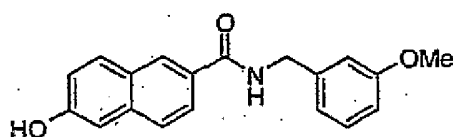
(6-Hidroxi-naftalen-2-il)-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona



O composto em epígrafe foi sintetizado a partir do ácido 6-hidroxi-2-naftóico (disponível no comércio) e da 4-metoxi-piperidina (disponível no comércio) de acordo com o processo descrito para o Exemplo A. Massa (m/e): 284,0 (MH⁺, 100%)

Intermédio I

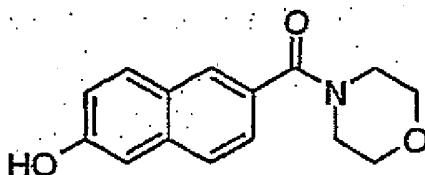
3-Metoxi-benzilamida do ácido 6-hidroxi-naftaleno-2-carboxílico



O composto em epígrafe foi sintetizado a partir do ácido 6-hidroxi-2-naftóico (disponível no comércio) e da 3-metoxi-benzilamina (disponível no comércio) de acordo com o processo descrito para o Exemplo A. Massa (m/e): 306,2 (MH⁺, 100%)

Intermédio J

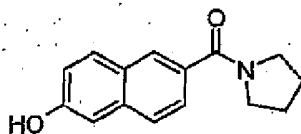
(6-Hidroxi-naftalen-2-il)-morfolin-4-il-metanona



O composto em epígrafe foi sintetizado a partir do ácido 6-hidroxi-2-naftóico (disponível no comércio) e da morfolina (disponível no comércio) de acordo com o processo descrito para o Exemplo A. Massa (m/e): 256,0 (MH^+ , 100%)

Intermédio K

(6-Hidroxi-naftalen-2-il)-pirrolidin-1-il-metanona



O composto em epígrafe foi sintetizado a partir do ácido 6-hidroxi-2-naftóico (disponível no comércio) e da pirrolidina (disponível no comércio) de acordo com o processo descrito para o Exemplo A. Massa (m/e): 240,4 (MH^+ , 100%)

Exemplo 1

Cloridrato 1:1 de piperidin-1-il-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona

Uma mistura de 51 mg (0,2 mmole) de (6-hidroxi-naftalen-2-il)-piperidin-1-il-metanona, de 350 mg (ca. 3 mmole) de trifenilfosfina com ligação a polímero (Fluka), de 34 mg (0,24 mmole) de piperidinopropanol e de 92 mg (0,4 mmole) de azadicarboxilato de di-terc-butilo em 2 ml THF foi agitada durante um longo período de tempo à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada através de uma camada de sílica e lavada com 3 ml THF. Adicionou-se HCl em metanol (0,8 ml; 1,25 M) e a mistura foi evaporada até à secura. O resíduo foi retomado em metanol e purificado por HPLC preparativa em fase reversa eluindo com acetonitrilo/água/HCl. As fracções de produto

combinadas foram evaporadas sob pressão reduzida para se obterem 40 mg (46%) do composto em epígrafe como uma espuma castanha clara. Massa (m/e): 381,3 (MH^+ , 100%)

De acordo com o processo descrito para a síntese do Exemplo 1 sintetizaram-se outros derivados a partir da respectiva (6-Hidroxi-naftalen-2-il)-amina-4-il-metanona e do respectivo álcool. Os resultados são apresentados na tabela 1 e compreendem do Exemplo 1 ao Exemplo 73.

Tabela 1

Ex. Nº	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi nado (M+H) ⁺
1	Cloridrato 1:1 de piperidin-1-il-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-il]-metanona	380,5	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-piperidin-1-il-metanona (Intermédio A) e 3-piperidin-1-il-propan-1-ol (disponível no comércio)	381,3
2	Cloridrato 1:1 de (4-metil-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-il]-metanona	394,6	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona (Intermédio B) e 3-piperidin-1-il-propan-1-ol (disponível no comércio)	395,4

Ex. Nº	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi nado (M+H) ⁺
3	Cloridrato 1:1 de (4-metil- piperidin-1-il)- {6-[3-(2-metil- piperidin-1-il)- propoxi]- naftalen-2-il]}- metanona	408,6	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-(4-metil-piperidin- 1-il)-metanona (Intermédio B) e 3-(2- metil-piperidin-1-il)- propan-1-ol (disponível no comércio)	409,3
4	Cloridrato 2:1 de (4-isopropil- piperazin-1-il)- [6-(3-piperidin- 1-il)-propoxi]- naftalen-2-il]- metanona	423,6	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-(4-isopropil- piperazin-1-il)-metanona (Intermédio C) e 3- piperidin-1-il-propan-1- ol (disponível no comércio)	424,1
5	Cloridrato 2:1 de (4-isopropil- piperazin-1-il)- {6-[2-(1-metil- piperidin-2-il)- etoxi]-naftalen- 2-il]}-metanona	423,6	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-(4-isopropil- piperazin-1-il)-metanona (Intermédio C) e 2-(1- metil-piperidin-2-il)- etanol (disponível no comércio)	424,3

Ex. Nº	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi- nado (M+H) ⁺
6	Cloridrato 1:1 de (2-metil- pirrolidin-1-il)- [6-(3-piperidin- 1-il-propoxi)- naftalen-2-il]- metanona	380,5	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-(2-metil-pirrolidin- 1-il)-metanona (Intermédio D) e 3- piperidin-1-il-propan-1- ol (disponível no comércio)	381,1
7	Cloridrato 1:1 de {6-[3-(2-metil- piperidin-1-il)- propoxi]- naftalen-2-il}- (2-metil- pirrolidin-1-il)- metanona	394,6	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-(2-metil-pirrolidin- 1-il)-metanona (Intermédio D) e 3-(2- metil-piperidin-1-il)- propan-1-ol (disponível no comércio)	395,3
8	Cloridrato 1:1 de {6-[2-(1-metil- piperidin-2-il)- etoxi]-naftalen- 2-il}-(2-metil- pirrolidin-1-il)- metanona	380,5	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-(2-metil-pirrolidin- 1-il)-metanona (Intermédio D) e 2-(1- metil-piperidin-2-il)- etanol (disponível no comércio)	381,3

Ex. Nº	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi nado (M+H) ⁺
9	Cloridrato 1:1 de (3,4-di-hidro-1H- isoquinolin-2- il)-[6-(3- piperidin-1-il- propoxi)- naftalen-2-il]- metanona	428,6	(3,4-di-hidro-1H- isoquinolin-2-il)-6- hidroxi-naftalen-2-il)- metanona (Intermédio E) e 3-piperidin-1-il- propan-1-ol (disponível no comércio)	429,5
10	Cloridrato 1:1 de (3,4-di-hidro-1H- isoquinolin-2- il)-{6-[3-(2- metil-piperidin- 1-il)-propoxi]- naftalen-2-il}- metanona	442,6	(3,4-di-hidro-1H- isoquinolin-2-il)-6- hidroxi-naftalen-2-il)- metanona (Intermédio E) e 3-(2-metil-piperidin- 1-il)-propan-1-ol (disponível no comércio)	443,3
11	Cloridrato 1:1 de (3,4-di-hidro-1H- isoquinolin-2- il)-{6-[2-(1- metil-piperidin- 2-il)-etoxi]- naftalen-2-il)- metanona	428,6	(3,4-di-hidro-1H- isoquinolin-2-il)-6- hidroxi-naftalen-2-il)- metanona (Intermédio E) e 2-(1-metil-piperidin- 2-il)-etanol (disponível no comércio)	429,5

Ex. Nº	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi nado (M+H) ⁺
12	Cloridrato 1:1 da benzil-metilamida do ácido 6-(3- piperidin-1-il- propoxi)- naftaleno-2- carboxílico	416,6	benzil-metilamida do ácido 6-hidroxi- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio F) e 3- piperidin-1-il-propan-1- ol (disponível no comércio)	417,3
13	Cloridrato 1:1 da benzil-metilamida do ácido 6-[3-(2- metil-piperidin- 1-il)-propoxi]- naftaleno-2- carboxílico	430,6	benzil-metilamida do ácido 6-hidroxi- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio F) e 3-(2- metil-piperidin-1-il)- propan-1-ol (disponível no comércio)	431,4
14	Cloridrato 1:1 de [6-(3-piperidin- 1-il-propoxi)- naftalen-2-il]- tiomorfolin-4-il- metanona	398,6	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-tiomorfolin-4-il- metanona (Intermédio G) e 3-piperidin-1-il- propan-1-ol (disponível no comércio)	399,4
15	Cloridrato 1:1 de [6-(3-morfolin-4- il-propoxi)- naftalen-2-il]- tiomorfolin-4-il- metanona	400,5	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-tiomorfolin-4-il- metanona (Intermédio G) e 3-morfolin-4-il- propan-1-ol (disponível no comércio)	401,5

Ex. Nº	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi nado (M+H) ⁺
16	Cloridrato 1:1 de 6-[3-(2-metil- piperidin-1-il)- propoxi]- naftaleno-2- tiomorfolin-4-il- metanona	412,6	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-tiomorfolin-4-il- metanona (Intermédio G) e 3-(2-metil-piperidin- 1-il)-propan-1-ol (disponível no comércio)	413,4
17	Cloridrato de {6- [2-(1-metil- piperidin-2-il)- etoxi]-naftalen- 2-il}- tiomorfolin-4-il- metanona	398,6	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-tiomorfolin-4-il- metanona (Intermédio G) e 2-(1-metil-piperidin- 2-il)-etanol (disponível no comércio)	399,4
18	Cloridrato 1:1 de (4-metoxi- piperidin-1-il)- [6-(3-piperidin- 1-il-propoxi)- naftalen-2-il]- metanona	410,6	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-(4-metoxi-piperidin- 1-il)-metanona (Intermédio H) e 3- piperidin-1-il-propan-1- ol (disponível no comércio)	411,3

Ex. Nº	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi- nado (M+H) ⁺
19	Cloridrato 1:1 de (4-metoxi- piperidin-1-il)- {6-[3-(2-metil- piperidin-1-il)- propoxi]- naftalen-2-il]}- metanona	424,6	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-(4-metoxi-piperidin- 1-il)-metanona (Intermédio H) e 3-(2- metil-piperidin-1-il)- propan-1-ol (disponível no comércio)	425,4
20	Cloridrato 1:1 de (4-metoxi- piperidin-1-il)- {6-[2-(1-metil- piperidin-2-il)- etoxi]-naftalen- 2-il}-metanona	410,6	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-(4-metoxi-piperidin- 1-il)-metanona (Intermédio H) e 2-(1- metil-piperidin-2-il)- etanol (disponível no comércio)	411,3
21	Cloridrato 1:1 da 3-metoxi- benzilamida do ácido 6-(3- piperidin-1-il- propoxi)- naftaleno-2- carboxílico	432,6	3-metoxi-benzilamida do ácido 6-hidroxi- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio I) e 3- piperidin-1-il-propan-1- ol (disponível no comércio)	433,4

Ex. N°	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi- nado (M+H) ⁺
22	Cloridrato 1:1 da 3-metoxi- benzilamida do ácido 6-[3-(2- metil-piperidin- 1-il)-propoxi]- naftaleno-2- carboxílico	446,6	3-metoxi-benzilamida do ácido 6-hidroxi- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio I) e 3-(2- metil-piperidin-1-il)- propan-1-ol (disponível no comércio)	447,4
23	Cloridrato 1:1 de morfolin-4-il-[6- (3-morfolin-4-il- propoxi)- naftalen-2-il]- metanona	384,5	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-morfolin-4-il- metanona (Intermédio J) e 3-morfolin-4-il- propan-1-ol (disponível no comércio)	385,5
24	Cloridrato 1:1 de {6-[3-(2-metil- piperidin-1-il)- propoxi]- naftalen-2-il}- morfolin-4-il- metanona	396,5	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-morfolin-4-il- metanona (Intermédio J) e 3-(2-metil-piperidin- 1-il)-propan-1-ol (disponível no comércio)	397,4
25	Cloridrato 1:1 de {6-[2-(1-metil- piperidin-2-il)- etoxi]-naftalen- 2-il}-morfolin-4- il-metanona	382,5	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-morfolin-4-il- metanona (Intermédio J) e 2-(1-metil-piperidin- 2-il)-etanol (disponível no comércio)	383,4

Ex. Nº	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi- nado (M+H) ⁺
26	Cloridrato 1:1 de [6-(3-piperidin- 1-il-propoxi)- naftalen-2-il]- pirrolidin-1-il- metanona	366,5	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-pirrolidin-1-il- metanona (Intermédio K) e 3-piperidin-1-il- propan-1-ol (disponível no comércio)	367,3
27	Cloridrato 1:1 de {6-[3-(2-metil- piperidin-1-il)- propoxi]- naftalen-2-il}- pirrolidin-1-il- metanona	380,5	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-pirrolidin-1-il- metanona (Intermédio K) e 3-(2-metil-piperidin- 1-il)-propan-1-ol (disponível no comércio)	381,4
28	Cloridrato 1:1 de {6-[2-(1-metil- pirrolidin-2-il)- etoxi]-naftalen- 2-il}-piperidin- 1-il-metanona	366,5	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-piperidin-1-il- metanona (Intermédio A) e 2-(1-metil-pirrolidin- 2-il)-etanol (disponível no comércio)	367,4
29	Cloridrato 1:1 de [6-(1-isopropil- pirrolidin-3- iloxi)-naftalen- 2-il]-piperidin- 1-il-metanona	366,5	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-piperidin-1-il- metanona (Intermédio A) e 1-isopropil- pirrolidin-3-ol (disponível no comércio)	367,5

Ex. N°	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi- nado (M+H) ⁺
30	Cloridrato 1:1 de [6-(1-isobutil- piperidin-4- iloxi)-naftalen- 2-il]-piperidin- 1-il-metanona	394,6	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-piperidin-1-il- metanona (Intermédio A) e 1-isobutil-piperidin- 4-ol (disponível no comércio)	395,4
31	Cloridrato 1:1 de (4-metil- piperidin-1-il)- {6-[2-(1-metil- pirrolidin-2-il)- etoxi]-naftalen- 2-il}-metanona	380,5	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-(4-metil-piperidin- 1-il)-metanona (Intermédio B) e 2-(1- metil-pirrolidin-2-il)- etanol (disponível no comércio)	381,3
32	Cloridrato 1:1 de [6-(1-isopropil- pirrolidin-3- iloxi)-naftalen- 2-il]-(4-metil- piperidin-1-il)- metanona	380,5	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-(4-metil-piperidin- 1-il)-metanona (Intermédio B) e 1- isopropil-pirrolidin-3- ol (disponível no comércio)	381,3
33	Cloridrato 1:1 de [6-(1-isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftalen- 2-il]-(4-metil- piperidin-1-il)- metanona	394,6	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-(4-metil-piperidin- 1-il)-metanona (Intermédio B) e 1- isopropil-piperidin-4-ol (Acta Physica et Chemica 1980, 26(3-4), 177-184)	395,4

Ex. N°	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi nado (M+H) ⁺
34	Cloridrato 1:1 de [6-(1-isobutil- piperidin-4- iloxi)-naftalen- 2-il]-(4-metil- piperidin-1-il)- metanona	408,6	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-(4-metil-piperidin- 1-il)-metanona (Intermédio B) e 1- isobutil-piperidin-4-ol (disponível no comércio)	409,5
35	Cloridrato 1:1 de (2-metil- pirrolidin-1-il)- {6-[2-(1-metil- pirrolidin-2-il)- etoxi)-naftalen- 2-il]-metanona	366,5	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-(2-metil-pirrolidin- 1-il)-metanona e 2-(1- metil-pirrolidin-2-il)- etanol (disponível no comércio)	367,3
36	Cloridrato 1:1 de [6-(1-isopropil- pirrolidin-3- iloxi)-naftalen- 2-il]-(2-metil- pirrolidin-1-il)- metanona	366,5	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-(2-metil-pirrolidin- 1-il)-metanona e 1- isopropil-pirrolidin-3- ol (disponível no comércio)	367,3

Ex. Nº	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi- nado (M+H) ⁺
37	Cloridrato 1:1 de [6-(1-isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftalen- 2-il]-(2-metil- pirrolidin-1-il)- metanona	380,5	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-(2-metil-pirrolidin- 1-il)-metanona (Intermédio D) e 1- isopropil-piperidin-4-ol (Acta Physica et Chemica 1980, 26(3-4), 177-184)	381,3
38	Cloridrato 1:1 de [6-(1-isobutil- piperidin-4- iloxi)-naftalen- 2-il]-(2-metil- pirrolidin-1-il)- metanona	394,6	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-(2-metil-pirrolidin- 1-il)-metanona (Intermédio D) e 1- isobutil-piperidin-4-ol (disponível no comércio)	395,4
39	Cloridrato 1:1 de (3,4-di-hidro-1H- isoquinolin-2- il)-{6-[2-(1- metil-pirrolidin- 2-il)-etoxi]- naftalen-2-il}- metanona	414,5	(3,4-di-hidro-1H- isoquinolin-2-il)-6- hidroxi-naftalen-2-il)- metanona (Intermédio E) e 2-(1-metil-pirrolidin- 2-il)-etanol (disponível no comércio)	415,4

Ex. N°	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi nado (M+H) ⁺
40	Cloridrato 1:1 de (3,4-di-hidro-1H- isoquinolin-2- il)-[6-(1- isopropil- pirrolidin-3- iloxi)-naftalen- 2-il]-metanona	414,5	(3,4-di-hidro-1H- isoquinolin-2-il)-6- hidroxi-naftalen-2-il)- metanona (Intermédio E) e 1-isopropil- pirrolidin-3-ol (disponível no comércio)	415,4
41	Cloridrato 1:1 de (3,4-di-hidro-1H- isoquinolin-2- il)-[6-(1- isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftalen- 2-il]-metanona	428,6	(3,4-di-hidro-1H- isoquinolin-2-il)-6- hidroxi-naftalen-2-il)- metanona (Intermédio E) e 1-isopropil-piperidin- 4-ol (Acta Physica et Chemica 1980, 26(3-4), 177-184)	429,6
42	Cloridrato 1:1 de (3,4-di-hidro-1H- isoquinolin-2- il)-[6-(1- isobutil- piperidin-4- iloxi)-naftalen- 2-il]-metanona	442,6	(3,4-di-hidro-1H- isoquinolin-2-il)-6- hidroxi-naftalen-2-il)- metanona (Intermédio E) e 1-isobutil-piperidin- 4-ol (disponível no comércio)	443,4

Ex. Nº	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi nado (M+H) ⁺
43	Cloridrato 1:1 de (3,4-di-hidro-1H- isoquinolin-2- il)-[6-(1-metil- piperidin-3- ilmetoxi)- naftalen-2-il]- metanona	414,5	(3,4-di-hidro-1H- isoquinolin-2-il)-6- hidroxi-naftalen-2-il)- metanona (Intermédio E) e (1-metil-piperidin-3- il)-metanol (disponível no comércio)	415,5
44	Cloridrato 1:1 da benzil-metilamida do ácido {6-[2- (1-metil- pirrolidin-2-il)- etoxi]-naftaleno- 2-carboxílico	402,5	benzil-metilamida do ácido 6-hidroxi- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio F) e 2-(1- metil-pirrolidin-2-il)- etanol (disponível no comércio)	403,5
45	Cloridrato 1:1 da benzil-metilamida do ácido 6-(1- isopropil- pirrolidin-3- iloxi)-naftaleno- 2-carboxílico	402,5	benzil-metilamida do ácido 6-hidroxi- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio F) e 1- isopropil-pirrolidin-3- ol (disponível no comércio)	403,6

Ex. N°	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi nado (M+H) ⁺
46	Cloridrato 1:1 da benzil-metilamida do ácido 6-(1- isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftaleno- 2-carboxílico	416,6	benzil-metilamida do ácido 6-hidroxi- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio F) e 1- isopropil-piperidin-4-ol (Acta Physica et Chemica 1980, 26(3-4), 177-184)	417,4
47	Cloridrato 1:1 da benzil-metilamida do ácido 6-(1- isobutil- piperidin-4- iloxi)-naftaleno- 2-carboxílico	430,6	benzil-metilamida do ácido 6-hidroxi- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio F) e 1- isobutil-piperidin-4-ol (disponível no comércio)	431,5
48	Cloridrato 1:1 de {6-[2-(1-metil- pirrolidin-2-il)- etoxi]-naftalen- 2-il)- tiomorfolin-4-il- metanona	384,5	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-tiomorfolin-4-il- metanona (Intermédio G) e 2-(1-metil-pirrolidin- 2-il)-etanol (disponível no comércio)	385,5

Ex. Nº	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi- nado (M+H) ⁺
49	Cloridrato 1:1 de [6-(1-isopropil- pirrolidin-3- iloxi)-naftalen- 2-il]- tiomorfolin-4-il- metanona	384,5	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-tiomorfolin-4-il- metanona (Intermédio G) e 1-isopropil- pirrolidin-3-ol (disponível no comércio)	385,4
50	Cloridrato 1:1 de [6-(1-isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftalen- 2-il]- tiomorfolin-4-il- metanona	398,6	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-tiomorfolin-4-il- metanona (Intermédio G) e 1-isopropil-piperidin- 4-ol (Acta Physica et Chemica 1980, 26(3-4), 177-184)	399,5
51	Cloridrato 1:1 de [6-(1-isobutil- piperidin-4- iloxi)-naftalen- 2-il]- tiomorfolin-4-il- metanona	412,6	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-tiomorfolin-4-il- metanona (Intermédio G) e 1-isobutil-piperidin- 4-ol (disponível no comércio)	413,5

Ex. N°	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi- nado (M+H) ⁺
52	Cloridrato 1:1 de (4-metoxi- piperidin-1-il)- {6-[2-(1-metil- pirrolidin-2-il)- etoxi]-naftalen- 2-il}-metanona	396,5	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-(4-metoxi-piperidin- 1-il)-metanona (Intermédio H) e 2-(1- metil-pirrolidin-2-il)- etanol (disponível no comércio)	397,5
53	Cloridrato 1:1 de [6-(1-isopropil- pirrolidin-3- iloxi)-naftalen- 2-il]-(4-metoxi- piperidin-1-il)- metanona	396,5	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-(4-metoxi-piperidin- 1-il)-metanona (Intermédio H) e 1- isopropil-pirrolidin-3- ol (disponível no comércio)	397,4
54	Cloridrato 1:1 de [6-(1-isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftalen- 2-il]-(4-metoxi- piperidin-1-il)- metanona	410,6	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-(4-metoxi-piperidin- 1-il)-metanona (Intermédio H) e 1- isopropil-piperidin-4-ol (Acta Physica et Chemica 1980, 26(3-4), 177-184)	411,5

Ex. Nº	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi- nado (M+H) ⁺
55	Cloridrato 1:1 de [6-(1-isobutil- piperidin-4- iloxi)-naftalen- 2-il]-(4-metoxi- piperidin-1-il)- metanona	424,6	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-(4-metoxi-piperidin- 1-il)-metanona (Intermédio H) e 1- isobutil-piperidin-4-ol (disponível no comércio)	425,4
56	Cloridrato 1:1 da 3-metoxi- benzilamida do ácido 6-[2-(1- metil-pirrolidin- 2-il)-etoxi]- naftaleno-2- carboxílico	418,5	3-metoxi-benzilamida do ácido 6-hidroxi- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio I) e 2-(1- metil-pirrolidin-2-il)- etanol (disponível no comércio)	419,4
57	Cloridrato 1:1 da 3-metoxi- benzilamida do ácido 6-(1- isopropil- pirrolidin-3- iloxi)-naftaleno- 2-carboxílico	418,5	3-metoxi-benzilamida do ácido 6-hidroxi- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio I) e 1- isopropil-pirrolidin-3- ol (disponível no comércio)	419,3

Ex. Nº	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi nado (M+H) ⁺
58	Cloridrato 1:1 da 3-metoxi- benzilamida do ácido 6-(1- isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftaleno- 2-carboxílico	432,6	3-metoxi-benzilamida do ácido 6-hidroxi- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio I) e 1- isopropil-piperidin-4-ol (Acta Physica et Chemica 1980, 26(3-4), 177-184)	433,4
59	Cloridrato 1:1 da 3-metoxi- benzilamida do ácido 6-(1- isobutil- piperidin-4- iloxi)-naftaleno- 2-carboxílico	446,6	3-metoxi-benzilamida do ácido 6-hidroxi- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio I) e 1- isobutil-piperidin-4-ol (disponível no comércio)	447,4
60	Cloridrato 1:1 da 3-metoxi- benzilamida do ácido 6-(1-metil- piperidin-3- ilmetoxi)- naftaleno-2- carboxílico	418,5	3-metoxi-benzilamida do ácido 6-hidroxi- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio I) e (1- metil-piperidin-3-il)- metanol (disponível no comércio)	419,3

Ex. N°	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi- nado (M+H) ⁺
61	Cloridrato 1:1 de {6-[2-(1-metil- pirrolidin-2-il)- etoxi]-naftalen- 2-il}-morfolin-4- il-metanona	368,5	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-morfolin-4-il- metanona (Intermédio J) e 2-(1-metil-pirrolidin- 2-il)-etanol (disponível no comércio)	369,3
62	Cloridrato 1:1 de [6-(1-isopropil- pirrolidin-3- iloxi)-naftalen- 2-il]-morfolin-4- il-metanona	368,5	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-morfolin-4-il- metanona (Intermédio J) e 1-isopropil- pirrolidin-3-ol (disponível no comércio)	369,3
63	Cloridrato 1:1 de [6-(1-isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftalen- 2-il]-morfolin-4- il-metanona	382,5	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-morfolin-4-il- metanona (Intermédio J) e 1-isopropil-piperidin- 4-ol (Acta Physica et Chemica 1980, 26(3-4), 177-184)	383,3
64	Cloridrato 1:1 de [6-(1-isobutil- piperidin-4- iloxi)-naftalen- 2-il]-morfolin-4- il-metanona	396,5	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-morfolin-4-il- metanona (Intermédio J) e 1-isobutil-piperidin- 4-ol (disponível no comércio)	397,4

Ex. Nº	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi- nado (M+H) ⁺
65	Cloridrato 1:1 de {6-[2-(1-metil- pirrolidin-2-il)- etoxi]-naftalen- 2-il]-pirrolidin- 1-il-metanona	352,5	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-pirrolidin-1-il- metanona (Intermédio J) e 2-(1-metil-pirrolidin- 2-il)-etanol (disponível no comércio)	353,3
66	Cloridrato 1:1 de [6-(1-isopropil- pirrolidin-3- iloxi)-naftalen- 2-il]-pirrolidin- 1-il-metanona	352,5	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-pirrolidin-1-il- metanona (Intermédio J) e 1-isopropil- pirrolidin-3-ol (disponível no comércio)	353,4
67	Cloridrato 1:1 de [6-(1-isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftalen- 2-il]-pirrolidin- 1-il-metanona	366,5	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-pirrolidin-1-il- metanona (Intermédio J) e 1-isopropil-piperidin- 4-ol (disponível no comércio)	367,3
68	Cloridrato 1:1 de [6-(1-isobutil- piperidin-4- iloxi)-naftalen- 2-il]-pirrolidin- 1-il-metanona	380,5	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-pirrolidin-1-il- metanona (Intermédio J) e 1-isobutil-piperidin- 4-ol (disponível no comércio)	381,4

Ex. Nº	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi- nado (M+H) ⁺
69	Cloridrato 1:1 de (4-isopropil- piperazin-1-il)- {6-[2-(1-metil- pirrolidin-2-il)- etoxi]-naftalen- 2-il}-metanona	409,6	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-(4-isopropil- piperazin-1-il)-metanona (Intermédio C) e 2-(1- metil-pirrolidin-2-il)- etanol (disponível no comércio)	410,3
70	Cloridrato 1:1 de (4-isopropil- piperazin-1-il)- [6-(1-isopropil- pirrolidin-3- iloxi)-naftalen- 2-il]-metanona	409,6	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-(4-isopropil- piperazin-1-il)-metanona (Intermédio C) e 1- isopropil-pirrolidin-3- ol (disponível no comércio)	410,3
71	Cloridrato 1:1 de [6-(1-isobutil- piperidin-4- iloxi)-naftalen- 2-il]-(4- isopropil- piperazin-1-il)- metanona	437,6	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-(4-isopropil- piperazin-1-il)-metanona (Intermédio C) e 1- isobutil-piperidin-4-ol (disponível no comércio)	438,4

Ex. N°	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi- nado (M+H) ⁺
72	Cloridrato 1:1 de (4-isopropil- piperazin-1-il)- [6-(1-metil- piperidin-3- ilmetoxi)- naftalen-2-il]- metanona	409,6	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-(4-isopropil- piperazin-1-il)-metanona (Intermédio C) e (1- metil-piperidin-3-il)- metanol (disponível no comércio)	410,3
73	Cloridrato 1:1 de [6-(1-isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftalen- 2-il]-piperidin- 1-il-metanona	380,5	(6-hidroxi-naftalen-2- il)-piperidin-1-il- metanona (Intermédio A) e 1-isopropil-piperidin- 4-ol (Acta Physica et Chemica 1980, 26(3-4), 177-184)	381,1

Exemplo 74

Cloridrato 1:1 de (1,1-dioxo-6-tiomorfolin-4-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona

Uma mistura de 0,12 g (0,3 mmole) de cloridrato 1:1 de [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona (Exemplo 50) e de 0,463 g (0,75 mmole) de sal triplo de monopersulfato de potássio (oxone®) em 5 ml de metanol foi agitada durante 4 h à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi evaporado até à secura e o resíduo foi purificado em sílica eluindo com DCM/2N NH₃ em MeOH 92/2 a 9/1. As fracções do produto foram evaporadas e o resíduo foi retomado em metanol

e tratado subsequentemente com 0,5 ml de 1,25N HCl em metanol e evaporado até à secura para se obterem 16 mg (11%) do composto em epígrafe como uma espuma ligeiramente amarelada. Massa (m/e): 431,4 (MH^+ , 100%).

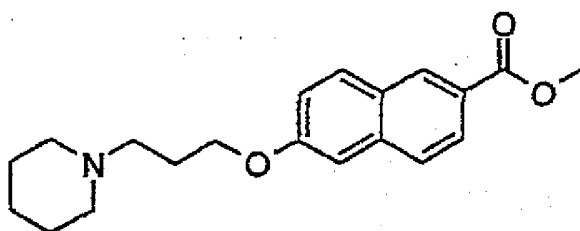
Exemplo 75

[6-(2,2-Dimetil-3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona

O composto em epígrafe foi sintetizado a partir da (6-hidroxi-naftalen-2-il)-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona (intermédio B) e de 2,2-dimetil-3-piperidin-1-il-propan-1-ol (disponível no comércio) de acordo com o processo descrito para a síntese do Exemplo 1. Massa (m/e): 423,1 (MH^+ , 100%)

Intermédio L

Éster metílico do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico

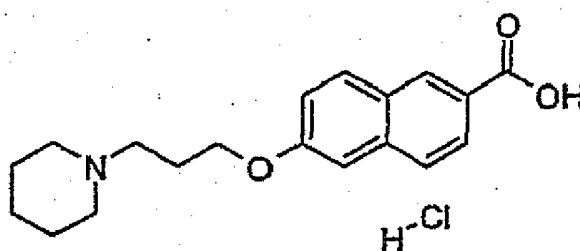


Uma mistura de 20,2 g (0,1 mole) do éster metílico do ácido 6-hidroxi-naftaleno-2-carboxílico (disponível no comércio), 18,6 g (0,13 mole) de piperidina-1-propanol (disponível no comércio), 50,4 g (0,2 mole) de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina e 58 ml (0,2 mole) de tri-n-butil-fosfina em 400 ml de THF foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. A suspensão foi separada por filtração e o filtrado evaporado até à secura. O resíduo foi

retomado em 200 ml de DCM e adicionaram-se 400 g de Isolute® HM-N (Argonaut Technologies Inc., material de suporte para extração acelerada com solvente) e evaporou-se até à secura. O resíduo foi cromatografado em sílica eluindo com um gradiente formado com DCM/MeOH(2N NH₃) de 99/1 até 9/1. Após evaporação o resíduo foi tratado com heptano/éter dietílico e o precipitado foi separado por filtração e lavado de novo com heptano/éter dietílico. Após secagem sob pressão reduzida a 50°C obtiveram-se 25 g (76%) do composto em epígrafe como um sólido branco. Massa (m/e): 328,3 (MH⁺, 100%)

Exemplo M

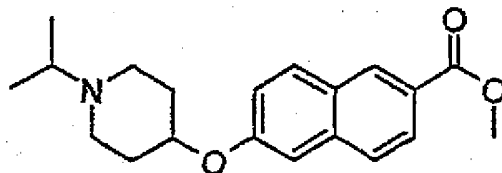
Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico



Uma mistura de 24,1 g (0,074 mole) do éster metílico do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico (intermédio L) e de 3,4 g (0,081 mole) de LiOH·H₂O em 250 ml de THF, 100 ml de água e 50 ml de metanol foi aquecida a refluxo durante 1 h. Após evaporação dos solventes orgânicos adicionaram-se 200 ml de gelo/água e 50 ml de 4 N HCl. O precipitado foi separado por filtração lavado com água, acetonitrilo e éter dietílico e seco sob pressão reduzida a 80°C para se obterem 22,6 g (88%) do composto em epígrafe como um sólido branco. Massa (m/e): 314,0 (MH⁺, 100%)

Exemplo N

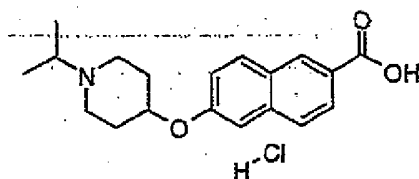
Éster metílico do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico



De acordo com o processo descrito para a síntese do éster metílico do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico (intermédio L), o composto em epígrafe foi sintetizado a partir do éster metílico do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico (disponível no comércio) e de 1-isopropil-piperidin-4-ol (preparado de acordo com Acta Physica et Chemica 1980, 26(3-4), 177-184). Massa (m/e): 328,3 (MH⁺, 100%)

Intermédio O

Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico



De acordo com o processo descrito para a síntese do cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico (intermédio M), o composto em epígrafe foi sintetizado a partir do éster metílico do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico (intermédio N) e de LiOH. Massa (m/e): 314,0 (MH⁺, 100%)

De acordo com o processo descrito para a síntese do Intermédio A foram sintetizados outros derivados amida a partir do cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico ou do cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico e da respectiva amina disponível no comércio listada na tabela 2. A purificação foi conduzida com HPLC preparativa em coluna em fase reversa eluindo com um gradiente formado com acetonitrilo/água(0,02% HCl (25%)). A evaporação das fracções do produto produziram as respectivas amidas que incluem desde o exemplo 76 ao exemplo 186 na tabela 2.

Tabela 2

Ex. Nº	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi nado (M+H) ⁺
76	Cloridrato 1:1 da etilamida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico	376,93	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico (Intermédio M) e etilamina (disponível no comércio)	341,3
77	Cloridrato 1:1 da etil-metilamida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico	390,95	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico (Intermédio M) e etil-metilamina (disponível no comércio)	355,5

Ex. N°	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi nado (M+H) ⁺
78	Cloridrato 1:1 da (4,4-difluoro- piperidin-1-il)- [6-(3-piperidin- 1-il-propoxi)- naftalen-2-il]- metanona	452,97	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e 4,4-difluoro- piperidina (disponível no comércio)	417,5
79	Cloridrato 1:1 da (2,6-dimetil- morfolin-4-il)- [6-(3-piperidin- 1-il-propoxi)- naftalen-2-il]- metanona	447,02	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e 2,6-dimetil- morfolina (disponível no comércio)	411,5
80	Cloridrato 1:1 da fenetil- metilamida do ácido 6-(3- piperidin-1-il- propoxi)- naftaleno-2- carboxílico	467,05	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e fenetil-metilamina (disponível no comércio)	431,5

Ex. N°	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi nado (M+H) ⁺
81	Cloridrato 1:1 da propilamida do ácido 6-(3- piperidin-1-il- propoxi)- naftaleno-2- carboxílico	390,95	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e propilamina (disponível no comércio)	355,5
82	Cloridrato 1:1 da metil-propilamida do ácido 6-(3- piperidin-1-il- propoxi)- naftaleno-2- carboxílico	404,98	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e metil-propilamina (disponível no comércio)	369
83	Cloridrato 1:1 da etil-propilamida do ácido 6-(3- piperidin-1-il- propoxi)- naftaleno-2- carboxílico	419,01	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e etil-propilamina (disponível no comércio)	383,5

Ex. N°	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi- nado (M+H) ⁺
84	Cloridrato 1:1 da ciclo-hexil- metilamida do ácido 6-(3- piperidin-1-il- propoxi)- naftaleno-2- carboxílico	445,05	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e ciclo-hexil- metilamina (disponível no comércio)	409,4
85	Cloridrato 1:1 da (3-hidroxi- pirrolidin-1-il)- [6-(3-piperidin- 1-il-propoxi)- naftalen-2-il]- metanona	418,96	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e 3-hidroxi- pirrolidina (disponível no comércio)	383,3
86	Cloridrato 1:1 da benzil- isopropilamida do ácido 6-(3- piperidin-1-il- propoxi)- naftaleno-2- carboxílico	481,08	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e benzil- isopropilamina (disponível no comércio)	445,4

Ex. N°	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi nado (M+H) ⁺
87	Cloridrato 1:1 da butilamida do ácido 6-(3- piperidin-1-il- propoxi)- naftaleno-2- carboxílico	404,98	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e butilamina (disponível no comércio)	369,1
88	Cloridrato 1:1 da azetidin-1-il-[6- (3-piperidin-1- il-propoxi)- naftalen-2-il]- metanona	388,94	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e azetidina (disponível no comércio)	353,4
89	Cloridrato 1:1 da azepan-1-il-[6- (3-piperidin-1- il-propoxi)- naftalen-2-il]- metanona	431,02	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e azepano (disponível no comércio)	395,5

Ex. N°	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi- nado (M+H) ⁺
90	Cloridrato 1:1 da etil-(2-metoxi- etil)-amida do ácido 6-(3- piperidin-1-il- propoxi)- naftaleno-2- carboxílico	435,01	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e etil-(2-metoxi- etil)-amina (disponível no comércio)	399,4
91	Cloridrato 1:1 da ciclopropil- metilamida do ácido 6-(3- piperidin-1-il- propoxi)- naftaleno-2- carboxílico	402,97	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e ciclopropil- metilamina (disponível no comércio)	367,4
92	Cloridrato 1:1 da etil- isopropilamida do ácido 6-(3- piperidin-1-il- propoxi)- naftaleno-2- carboxílico	419,01	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e etil- isopropilamina (disponível no comércio)	383,4

Ex. N°	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi- nado (M+H) ⁺
93	Cloridrato 1:1 da bis-(2-metoxi- etil)-amida do ácido 6-(3- piperidin-1-il- propoxi)- naftaleno-2- carboxílico	465,03	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e bis-(2-metoxi- etil)-amina (disponível no comércio)	429,5
94	Cloridrato 1:1 da (3-metoxi- piperidin-1-il)- [6-(3-piperidin- 1-il-propoxi)- naftalen-2-il]- metanona	447,02	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e 3-metoxi- piperidina (disponível no comércio)	411,5
95	Cloridrato 1:1 da (4-hidroximetil- piperidin-1-il)- [6-(3-piperidin- 1-il-propoxi)- naftalen-2-il]- metanona	447,02	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e 4-hidroximetil- piperidina (disponível no comércio)	411,5

Ex. N°	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi nado (M+H) ⁺
96	Cloridrato 1:1 da isobutilamida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico	404,98	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico (Intermédio M) e isobutilamina (disponível no comércio)	369,1
97	Cloridrato 1:1 da ciclo-hexil-etilamida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico	459,07	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico (Intermédio M) e ciclo-hexil-etilamina (disponível no comércio)	423,5
98	Cloridrato 1:1 da ciclopropilamida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico	388,94	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico (Intermédio M) e ciclopropilamina (disponível no comércio)	353,4

Ex. N°	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi- nado (M+H) ⁺
99	Cloridrato 1:1 da (2-metoxi-etil)- amida do ácido 6- (3-piperidin-1-il- propoxi)- naftaleno-2- carboxílico	406,95	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e (2-metoxi-etil)- amina (disponível no comércio)	371,4
100	Cloridrato 1:1 da [2-(3,4-dimetoxi- fenil)-etil]- metilamida do ácido 6-(3- piperidin-1-il- propoxi)- naftaleno-2- carboxílico	527,1	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e [2-(3,4-dimetoxi- fenil)-etil]-metilamina (disponível no comércio)	491,3
101	Cloridrato 1:1 da etil-(2-fluoro- benzil)-amida do ácido 6-(3- piperidin-1-il- propoxi)- naftaleno-2- carboxílico	485,04	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e etil-(2-fluoro- benzil)-amina (disponível no comércio)	449,4

Ex. N°	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi nado (M+H) ⁺
102	Cloridrato 1:1 da (2-metil- piperidin-1-il)- [6-(3-piperidin- 1-il-propoxi)- naftalen-2-il]- metanona	431,02	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e 2-metil-piperidina (disponível no comércio)	395,5
103	Cloridrato 2:1 da (4-benzil- piperazin-1-il)- [6-(3-piperidin- 1-il-propoxi)- naftalen-2-il]- metanona	544,57	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e 4-benzil- piperazina (disponível no comércio)	472,5
104	Cloridrato 1:1 da (3-metil- piperidin-1-il)- [6-(3-piperidin- 1-il-propoxi)- naftalen-2-il]- metanona	431,02	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e 3-metil-piperidina (disponível no comércio)	395,5

Ex. Nº	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi nado (M+H) ⁺
105	Cloridrato 1:1 da etil-piridin-4- ilmetilamida do ácido 6-(3- piperidin-1-il- propoxi)- naftaleno-2- carboxílico	468,04	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e etil-piridin-4- ilmetilamina (disponível no comércio)	432,5
107	Cloridrato 2:1 da (4-fenil- piperazin-1-il)- [6-(3-piperidin- 1-il-propoxi)- naftalen-2-il]- metanona	530,54	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e 4-fenil-piperazina (disponível no comércio)	458,3
108	Cloridrato 1:1 da (2-tiofen-2-il- etil)-amida do ácido 6-(3- piperidin-1-il- propoxi)- naftaleno-2- carboxílico	459,05	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e 2-tiofen-2-il- etil-amina (disponível no comércio)	423,4

Ex. Nº	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi- nado (M+H) ⁺
109	Cloridrato 1:1 da (3-metoxi- propil)-amida do ácido 6-(3- piperidin-1-il- propoxi)- naftaleno-2- carboxílico	420,98	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e 3-metoxi-propil- amina (disponível no comércio)	385,1
110	Cloridrato 1:1 da (3-metil-tiofen- 2-ilmetil)-amida do ácido 6-(3- piperidin-1-il- propoxi)- naftaleno-2- carboxílico	459,05	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e 3-metil-tiofen-2- ilmetil-amina (disponível no comércio)	423,4
111	Cloridrato 2:1 da [2-(2-metil- piperidin-1-il)- etil]-amida do ácido 6-(3- piperidin-1-il- propoxi)- naftaleno-2- carboxílico	510,55	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e 2-(2-metil- piperidin-1-il)- etilamina (disponível no comércio)	438,5

Ex. Nº	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi nado (M+H) ⁺
112	Cloridrato 1:1 da (1,3-di-hidro- isoindol-2-il)- [6-(3-piperidin- 1-il-propoxi)- naftalen-2-il]- metanona	451,01	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e 1,3-di-hidro- isoindole (disponível no comércio)	415,5
113	Cloridrato 2:1 da (2-morfolin-4-il- etil)-amida do ácido 6-(3- piperidin-1-il- propoxi)- naftaleno-2- carboxílico	498,49	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e 2-morfolin-4-il- etilamina (disponível no comércio)	426,5
114	Cloridrato 1:1 da (tiofen-2- ilmetil)-amida do ácido 6-(3- piperidin-1-il- propoxi)- naftaleno-2- carboxílico	445,02	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e tiofen-2-ilmetil- amina (disponível no comércio)	409,4

Ex. N°	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi nado (M+H) ⁺
115	Cloridrato 1:1 da (3,6-di-hidro-2H- piridin-1-il)-[6- (3-piperidin-1- il-propoxi)- naftalen-2-il]- metanona	414,98	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e 3,6-di-hidro-2H- piridina (disponível no comércio)	379,4
116	Cloridrato 1:1 da [6-(3-piperidin- 1-il-propoxi)- naftalen-2-il]- (3-piridin-2-il- pirrolidin-1-il)- metanona	480,05	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e 3-piridin-2-il- pirrolidina (disponível no comércio)	444,5
117	Cloridrato 2:1 da (2-dimetilamino- etil)-etilamida do ácido 6-(3- piperidin-1-il- propoxi)- naftaleno-2- carboxílico	484,51	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e 2-dimetilamino- etil-etilamina (disponível no comércio)	412,5

Ex. N°	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi nado (M+H) ⁺
118	Cloridrato 1:1 da (4-fluoro- piperidin-1-il)- [6-(3-piperidin- 1-il-propoxi)- naftalen-2-il]- metanona	434,98	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e 4-fluoro- piperidina (disponível no comércio)	399,3
119	Cloridrato 1:1 da (4-benzil- piperidin-1-il)- [6-(3-piperidin- 1-il-propoxi)- naftalen-2-il]- metanona	507,12	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e 4-benzil- piperidina (disponível no comércio)	471,5
120	Cloridrato 2:1 da (4-metil- piperazin-1-il)- [6-(3-piperidin- 1-il-propoxi)- naftalen-2-il]- metanona	468,47	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e 4-metil-piperazina (disponível no comércio)	396,4

Ex. N°	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi nado (M+H) ⁺
121	Cloridrato 1:1 da ciclo-heptilamida do ácido 6-(3- piperidin-1-il- propoxi)- naftaleno-2- carboxílico	445,05	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e ciclo-heptilamina (disponível no comércio)	409,4
122	Cloridrato 1:1 da ciclopentilamida do ácido 6-(3- piperidin-1-il- propoxi)- naftaleno-2- carboxílico	416,99	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e ciclopentilamina (disponível no comércio)	381,5
123	Cloridrato 1:1 da (4-hidroxi- piperidin-1-il)- [6-(3-piperidin- 1-il-propoxi)- naftalen-2-il]- metanona	432,99	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e 4-hidroxi- piperidina (disponível no comércio)	397,3

Ex. N°	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi nado (M+H) ⁺
124	Cloridrato 1:1 da amida do ácido 1-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carbonil]-piperidina-4-carboxílico	460,02	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico (Intermédio M) e amida do ácido piperidina-4-carboxílico (disponível no comércio)	424,5
125	Cloridrato 1:1 da (3-hidroximetil-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona	447,02	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico (Intermédio M) e 3-hidroximetil-piperidina (disponível no comércio)	411,5
126	Cloridrato 1:1 da ciclo-hexilamida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico	431,02	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico (Intermédio M) e ciclo-hexilamina (disponível no comércio)	395,5

Ex. Nº	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi- nado (M+H) ⁺
127	Cloridrato 1:1 da (4-bromo- piperidin-1-il)- [6-(3-piperidin- 1-il-propoxi)- naftalen-2-il]- metanona	495,89	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e 4-bromo-piperidina (disponível no comércio)	459,5
128	Cloridrato 1:1 da (4-benzil-4- hidroxi- piperidin-1-il)- [6-(3-piperidin- 1-il-propoxi)- naftalen-2-il]- metanona	523,12	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e 4-benzil-4- hidroxi-piperidina (disponível no comércio)	487,6
129	Cloridrato 1:1 da [3-(1-hidroxi- etil)-fenil]- amida do ácido 6- (3-piperidin-1- il-propoxi)- naftaleno-2- carboxílico	469,02	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e [3-(1-hidroxi- etil)-fenil]-amina (disponível no comércio)	433,4

Ex. Nº	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi nado (M+H) ⁺
130	Cloridrato 1:1 da (3- metanossulfonil- pirrolidin-1-il)- [6-(3-piperidin- 1-il-propoxi)- naftalen-2-il]- metanona	481,05	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e 3-metanossulfonil- pirrolidina (disponível no comércio)	445,4
131	Cloridrato 1:1 da (2-isopropil- pirrolidin-1-il)- [6-(3-piperidin- 1-il-propoxi)- naftalen-2-il]- metanona	445,05	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e 2-isopropil- pirrolidina (disponível no comércio)	409,4
132	Cloridrato 1:1 da (3,4-dimetil- fenil)-amida do ácido 6-(3- piperidin-1-il- propoxi)- naftaleno-2- carboxílico	453,03	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e (3,4-dimetil- fenil)-amina (disponível no comércio)	417,5

Ex. Nº	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi nado (M+H) ⁺
133	Cloridrato 2:1 da (3-dimetilamino- pirrolidin-1-il)- [6-(3-piperidin- 1-il-propoxi)- naftalen-2-il]- metanona	482,5	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e 3-dimetilamino- pirrolidina (disponível no comércio)	410,5
134	Cloridrato 1:1 da 2,2,2-trifluoro- N-{1-[6-(3- piperidin-1-il- propoxi)- naftaleno-2- carbonil]- pirrolidin-3-il)- acetamida	513,99	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e 2,2,2-trifluoro-N- pirrolidin-3-il- acetamida (disponível no comércio)	478,5
135	Cloridrato 2:1 da metil-(1-metil- pirrolidin-3-il)- amida do ácido 6- (3-piperidin-1- il-propoxi)- naftaleno-2- carboxílico	482,5	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e metil-(1-metil- pirrolidin-3-il)-amina (disponível no comércio)	410,5

Ex. N°	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi nado (M+H) ⁺
136	Cloridrato 1:1 da [6-(3-piperidin- 1-il-propoxi)- naftalen-2-il]- (4- trifluorometil- piperidin-1-il)- metanona	484,99	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(3-piperidin-1-il- propoxi)-naftaleno-2- carboxílico (Intermédio M) e 4-trifluorometil- piperidina (disponível no comércio)	449,4
137	Cloridrato 2:1 da [6-(1-isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftalen- 2-il]-(4-metil- piperazin-1-il)- metanona	468,47	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio O) e 4- metil-piperazina (disponível no comércio)	396,5
138	Cloridrato 1:1 da [6-(1-isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftalen- 2-il]-(2- isopropil- pirrolidin-1-il)- metanona	445,05	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio O) e 2- isopropil-pirrolidina (disponível no comércio)	409,5

Ex. N°	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi- nado (M+H) ⁺
139	Cloridrato 1:1 da (4-benzil- piperidin-1-il)- [6-(1-isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftalen- 2-il]-metanona	507,12	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio O) e 4- benzil-piperidina (disponível no comércio)	471,6
140	Cloridrato 2:1 da (4-isopropil- piperazin-1-il)- [6-(1-isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftalen- 2-il]-metanona	460,06	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio O) e 4- isopropil-piperazina (disponível no comércio)	424,5
141	Cloridrato 1:1 da (4-hidroximetil- piperidin-1-il)- [6-(1-isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftalen- 2-il]-metanona	447,02	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio O) e 4- hidroximetil-piperidina (disponível no comércio)	411,5

Ex. N°	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi- nado (M+H) ⁺
142	Cloridrato 1:1 da (2-metoxi-etil)- amida do ácido 6- (1-isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftaleno- 2-carboxílico	406,95	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio O) e 2- metoxi-etilamina (disponível no comércio)	371,4
143	Cloridrato 1:1 da 4-metil- benzilamida do ácido 6-(1- isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftaleno- 2-carboxílico	453,03	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio O) e 4- metil-benzilamina (disponível no comércio)	417,4
144	Cloridrato 1:1 da [6-(1-isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftalen- 2-il]-(4- trifluorometil- piperidin-1-il)- metanona	484,99	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio O) e 4- trifluorometil- piperidina (disponível no comércio)	449,4

Ex. N°	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi nado (M+H) ⁺
145	Cloridrato 1:1 da (4-fluoro- piperidin-1-il)- [6-(1-isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftalen- 2-il]-metanona	434,98	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio O) e 4- fluoro-piperidina (disponível no comércio)	399,3
146	Cloridrato 1:1 da (4,4-difluoro- piperidin-1-il)- [6-(1-isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftalen- 2-il]-metanona	452,97	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio O) e 4,4- difluoro-piperidina (disponível no comércio)	417,5
147	Cloridrato 1:1 da ciclopropilmetil- amida do ácido 6- (1-isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftaleno- 2-carboxílico	402,97	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio O) e ciclopropilmetil-amina (disponível no comércio)	367,3

Ex. Nº	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi- nado (M+H) ⁺
148	Cloridrato 1:1 da (2-metilsulfanil- etil)-amida do ácido 6-(1- isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftaleno- 2-carboxílico	423,02	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio 0) e 2- metilsulfanil-etil- amina (disponível no comércio)	387,4
149	Cloridrato 1:1 da 4-fluoro- benzilamida do ácido 6-(1- isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftaleno- 2-carboxílico	456,99	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio 0) e 4- fluoro-benzilamina (disponível no comércio)	421,1
150	Cloridrato 1:1 da [6-(1-isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftalen- 2-il]-(3-metoxi- piperidin-1-il)- metanona	447,02	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio 0) e 3- metoxi-piperidina (disponível no comércio)	411,5

Ex. N°	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi nado (M+H) ⁺
151	Cloridrato 1:1 da fenetilamida do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico	453,03	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico (Intermédio 0) e fenetilamina (disponível no comércio)	417,5
152	Cloridrato 1:1 da (3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-il]-metanona	418,96	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico (Intermédio 0) e 3-hidroxi-pirrolidina (disponível no comércio)	383,4
153	Cloridrato 1:1 da (4-hidroxi-piperidin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-il]-metanona	432,99	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico (Intermédio 0) e 4-hidroxi-piperidina (disponível no comércio)	397,4

Ex. Nº	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi nado (M+H) ⁺
154	Cloridrato 2:1 da (3-dimetilamino- propil)-amida do ácido 6-(1- isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftaleno- 2-carboxílico	470,48	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio O) e 3- dimetilamino-propil- amina (disponível no comércio)	398,1
155	Cloridrato 1:1 da etil-(2-metoxi- etil)-amida do ácido 6-(1- isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftaleno- 2-carboxílico	435,01	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio O) e etil- (2-metoxi-etil)-amina (disponível no comércio)	399,3
156	Cloridrato 2:1 da (2-morfolin-4-il- etil)-amida do ácido 6-(1- isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftaleno- 2-carboxílico	498,49	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio O) e 2- morfolin-4-il-etil- amina (disponível no comércio)	426,4

Ex. N°	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi nado (M+H) ⁺
157	Cloridrato 2:1 da (2-piperidin-1-il-etil)-amida do ácido 6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)-naftaleno- 2-carboxílico	496,52	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio 0) e 2- piperidin-1-il-etil- amina (disponível no comércio)	424,4
158	Cloridrato 2:1 da (4-benzil- piperazin-1-il)- [6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)-naftalen- 2-il]-metanona	544,57	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio 0) e 4- benzil-piperazina (disponível no comércio)	472,5
159	Cloridrato 1:1 da isopropil-metil- amida do ácido 6- (1-isopropil- piperidin-4-iloxi)-naftaleno- 2-carboxílico	404,98	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio 0) e isopropil-metilamina (disponível no comércio)	369,4

Ex. N°	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi- nado (M+H) ⁺
160	Cloridrato 1:1 da azepan-1-il-[6- (1-isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftalen- 2-il]-metanona	431,02	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio O) e azepano (disponível no comércio)	395,5
161	Cloridrato 1:1 da isobutilamida do ácido 6-(1- isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftaleno- 2-carboxílico	404,98	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio O) e isobutilamina (disponível no comércio)	369,3
162	Cloridrato 1:1 da ciclo-hexil- metilamida do ácido 6-(1- isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftaleno- 2-carboxílico	445,05	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio O) e ciclo- hexil-metilamina (disponível no comércio)	409,3

Ex. N°	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi nado (M+H) ⁺
163	Cloridrato 1:1 da etil-piridin-4- il-metilamida do ácido 6-(1- isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftaleno- 2-carboxílico	468,04	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio O) e etil- piridin-4-il-metilamina (disponível no comércio)	432,5
164	Cloridrato 1:1 da fenetil-metil- amida do ácido 6- (1-isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftaleno- 2-carboxílico	467,05	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio O) e fenetil-metilamina (disponível no comércio)	431,5
165	Cloridrato 1:1 da metil-propilamida do ácido 6-(1- isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftaleno- 2-carboxílico	404,98	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio O) e metil- propilamina (disponível no comércio)	369,1

Ex. Nº	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi nado (M+H) ⁺
166	Cloridrato 1:1 da ciclopropilmetil- propilamida do ácido 6-(1- isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftaleno- 2-carboxílico	445,05	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio O) e ciclopropilmetil- propilamina (disponível no comércio)	409,3
167	Cloridrato 1:1 da (3-metoxi- propil)-amida do ácido 6-(1- isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftaleno- 2-carboxílico	420,98	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio O) e 3- metoxi-propilamina (disponível no comércio)	385,5
168	Cloridrato 1:1 da propilamida do ácido 6-(1- isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftaleno- 2-carboxílico	390,95	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio O) e propilamina (disponível no comércio)	355,5

Ex. N°	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi nado (M+H) ⁺
169	Cloridrato 1:1 da ciclopentilamida do ácido 6-(1- isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftaleno- 2-carboxílico	416,99	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio O) e ciclopentilamina (disponível no comércio)	381,5
170	Cloridrato 1:1 da ciclo-hexilamida do ácido 6-(1- isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftaleno- 2-carboxílico	431,02	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio O) e ciclo- hexilamina (disponível no comércio)	395,5
171	Cloridrato 1:1 da etil-metilamida do ácido 6-(1- isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftaleno- 2-carboxílico	390,95	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio O) e etil- metilamina (disponível no comércio)	355,5

Ex. N°	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi nado (M+H) ⁺
172	Cloridrato 1:1 da terc-butilamida do ácido 6-(1- isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftaleno- 2-carboxílico	404,98	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio 0) e terc- butilamina (disponível no comércio)	369,5
173	Cloridrato 1:1 da ciclopropilamida do ácido 6-(1- isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftaleno- 2-carboxílico	388,94	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio 0) e ciclopropilamina (disponível no comércio)	353,4
174	Cloridrato 1:1 da isopropilamida do ácido 6-(1- isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftaleno- 2-carboxílico	390,95	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio 0) e isopropilamina (disponível no comércio)	355,5

Ex. Nº	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi nado (M+H) ⁺
175	Cloridrato 1:1 da dietilamida do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico	404,98	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico (Intermédio 0) e dietilamina (disponível no comércio)	369,1
176	Cloridrato 1:1 da metil-(2-piridin-2-il-etil)-amida do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico	468,04	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico (Intermédio 0) e metil-(2-piridin-2-il-etil)-amina (disponível no comércio)	432,5
177	Cloridrato 1:1 da benzil-etilamida do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico	467,05	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico (Intermédio 0) e benzil-etilamina (disponível no comércio)	431,5

Ex. N°	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi- nado (M+H) ⁺
178	Cloridrato 1:1 da [6-(1-isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftalen- 2-il]-(2-metil- piperidin-1-il)- metanona	431,02	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio O) e 2- metil-piperidina (disponível no comércio)	395,5
179	Cloridrato 2:1 de (3-dimetilamino- pirrolidin-1-il)- [6-(1-isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftalen- 2-il]-metanona	482,5	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio O) e 3- dimetilamino- pirrolidina (disponível no comércio)	410,4
180	Cloridrato 2:1 da metil-(1-metil- pirrolidin-3-il)- amida do ácido 6- (1-isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftaleno- 2-carboxílico	482,5	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio O) e metil- (1-metil-pirrolidin-3- il)-amina (disponível no comércio)	410,5

Ex. Nº	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi nado (M+H) ⁺
181	Cloridrato 1:1 da [6-(1-isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftalen- 2-il]-(3- metanossulfonil- pirrolidin-1-il)- metanona	481,05	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio O) e 3- metanossulfonil- pirrolidina (disponível no comércio)	445,4
182	Cloridrato 1:1 da ciclo-heptilamida do ácido 6-(1- isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftaleno- 2-carboxílico	445,05	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio O) e ciclo- heptilamina (disponível no comércio)	409,3
183	Cloridrato 1:1 da 2,2,2-trifluoro- N-{1-[6-(1- isopropil- piperidin-4- iloxi)-naftaleno- 2-carbonil]- pirrolidin-3-il}- acetamida	513,99	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil- piperidin-4-iloxi)- naftaleno-2-carboxílico (Intermédio O) e 2,2,2- trifluoro-N-pirrolidin- 3-il-acetamida (disponível no comércio)	478,4

Ex. N°	Nome sistemático	PM	Materiais de partida	PM determi nado (M+H) ⁺
184	Cloridrato 1:1 da amida do ácido 1-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carbonil]-piperidino-4-carboxílico	460,02	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico (Intermédio O) e amida do ácido piperidino-4-carboxílico (disponível no comércio)	424,5
185	Cloridrato 2:1 da (4-ciclopentil-piperazin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona	522,56	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico (Intermédio O) e 4-ciclopentil-piperazina (disponível no comércio)	450,5
186	Cloridrato 1:1 de [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	598,54	Cloridrato 1:1 do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico (Intermédio O) e 4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina (disponível no comércio)	526,5

Exemplo 187

[6-(1-Isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona

O cloridrato 1:1 da (2-metil-pirrolidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona racémico (Exemplo 6) foi resolvido numa coluna ChiralPack AD[®] (Daicel Chemical Industries Ltd.) eluindo com heptano/etanol 85/15. As fracções do produto foram evaporadas, obtendo-se 175 mg (38 %) do produto desejado como um sólido branco. Massa (m/e): 381,2 (MH⁺, 100%)

Exemplo 188

[6-(1-Ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-morfolin-4-il-metanona

Passo 1: Éster etílico do ácido 3-[ciclopropil-(2-etoxicarbonil-etil)-amino]-propiónico

Uma mistura de acrilato de etilo (30,0 g, 300 mmole, 2,0 eq.) e de ciclopropilamina (8,5 mL, 149 mmole, 1,0 eq.) em etanol absoluto (45 mL) foi agitada durante 24 h à temperatura ambiente. A mistura bruta foi purificada por destilação fraccionada no vácuo (20 mbar). Uma fracção foi recolhida (ponto de ebulição: 135°C a 20 mbar), obtendo-se 20,58 g (54%) do produto desejado como um óleo incolor. Massa (m/e): 274,3 (MH⁺, 100%).

Passo 2: 1-Ciclopropil-piperidin-4-ona

Uma solução do éster etílico do ácido 3-[ciclopropil-(2-etoxicarbonil-etil)-amino]-propiónico (10,0 g, 39 mmole, 1,0 eq.) em tetra-hidrofurano anidro (65 mL) foi adicionada gota a gota a uma solução de hidreto de sódio (dispersão em óleo a 60%, 2,33 g, 58 mmole, 1,5 eq.) em tetra-hidrofurano anidro (65 mL). Adicionou-se etanol absoluto (1,79 g, 39 mmole, 1,0 eq.). A mistura resultante foi aquecida a refluxo durante 24 h. A

solução obtida foi neutralizada (pH:7) com ácido acético diluído e repartida entre água e acetato de etilo. A fase aquosa foi extraída com acetato de etilo. Os extractos combinados foram secos sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido no vácuo, obtendo-se 10,2 g de um óleo avermelhado.

Este óleo bruto foi então aquecido a refluxo em ácido clorídrico a 18% p/p (130 mL) durante 5 h. Depois de basificação com hidróxido de sódio (ca. 31 g, pH: ca. 12), a mistura bruta foi extraída com acetato de etilo. Os extractos combinados foram secos sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido no vácuo. A mistura bruta foi purificada por destilação fraccionada no vácuo (20 mbar). Uma fracção foi recolhida (ponto de ebulição: 75°C a 20 mbar), obtendo-se 3,6 g (67%) do produto desejado como um óleo incolor. Massa (m/e): 140,0 (MH^+ , 100%).

Passo 3: 1-Ciclopropil-piperidin-4-ol

A uma solução fria (0°C) de 1-ciclopropil-piperidin-4-ona (1,5 g, 11 mmole, 1,0 eq.) em etanol absoluto adicionou-se boro-hidreto de sódio (306 mg, 8 mmole, 0,75 eq.). A mistura da reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 65 h. A mistura foi concentrada no vácuo. Adicionou-se água gelada (10 mL), seguida de uma solução aquosa de hidróxido de sódio (28% p/p, ca. 10 mL) e diclorometano (20 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. Depois da separação de fases, a fase aquosa foi extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de sódio, filtradas e evaporadas no vácuo. A mistura bruta foi purificada em sílica eluindo com DCM/ 2N NH_3 em metanol 93/7, obtendo-se 1,44 g (95%) do produto desejado como um óleo incolor. Massa (m/e): 423,1 (MH^+ , 100%).

Passo 4: Éster metílico do ácido 6-(1-ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico. Sal cloridrato

A uma solução de 1-ciclopropil-piperidin-4-ol (272 mg, 1,9 mmole, 1,3 eq.) em tetra-hidrofurano (7 mL) adicionou-se uma solução do éster metílico do ácido 6-hidroxi-naftaleno-2-carboxílico (disponível no comércio) (300 mg, 1,48 mmole, 1,0 eq.) em tetra-hidrofurano (5 mL) e tri-n-butilfosfina (600 mg, 2,96 mmole, 2 eq.). Adicionou-se uma solução de azodicarbonildipiperidina (749 mg, 2,97 mmole, 2,0 eq.) em tetra-hidrofurano (5 mL) em 3 min. A mistura da reacção foi agitada durante 48 h à temperatura ambiente. A mistura da reacção foi concentrada no vácuo, agitada em 15 mL de diclorometano/heptano 1/1 v/v e filtrada. O sólido foi lavado com 15 mL de diclorometano/heptano e depois rejeitado. Os filtrados foram concentrados no vácuo. A mistura bruta foi dissolvida em acetato de etilo (10 mL). Adicionou-se uma solução de ácido clorídrico em acetato de etilo (2,23 M, 4 mL), seguida de éter metílico e terc-butilico (10 mL). A mistura resultante foi agitada durante 2 h a 0°C e depois filtrada. O sólido foi lavado com éter metílico e terc-butilico e depois seco no vácuo, obtendo-se 240 mg (45%) do produto desejado como um sólido branco. Massa (m/e): 362,7 (MH⁺, 100%).

Passo 5: [6-(1-Ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-morfolin-4-il-metanona

A uma solução de sal cloridrato do éster metílico do ácido 6-(1-ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico (205 mg, 0,57 mmole, 1,0 eq.) numa mistura de tetra-hidrofurano (3 mL), metanol (1,5 mL) e água (1 mL) adicionou-se hidróxido de lítio (52 mg, 1,25 mmole, 2,2 eq.). A mistura foi agitada durante a noite a 45°C. A mistura bruta foi concentrada no vácuo.

Adicionou-se água (2 mL) e a suspensão foi acidificada (pH ca. 2) com ácido clorídrico. A solução foi concentrada no vácuo.

Esta mistura bruta foi dissolvida em dimetilformamida (5 mL). Adicionaram-se tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurônio, morfolina e dietilisopropilamina. A mistura bruta foi agitada à temperatura ambiente durante 24 h. A mistura foi repartida entre acetato de etilo e uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio. A fase aquosa foi extraída com acetato de etilo e as fases orgânicas combinadas foram evaporadas no vácuo. A mistura bruta foi purificada em sílica eluindo com DCM/ 2N NH₃ em metanol 97/3, obtendo-se 145 mg (67%) do produto desejado como um sólido branco. Massa (m/e): 381,5 (MH⁺, 100%)

Exemplo A

Os comprimidos revestidos por película, contendo os ingredientes seguintes, podem ser fabricados de um modo convencional:

Ingredientes	Por comprimido	
Núcleo:		
Composto da fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
Celulose microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactose hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
Amido glicolato de sódio	12,5 mg	17,0 mg
Estearato de magnésio	1,5 mg	4,5 mg
(Peso do núcleo)	120,0 mg	350,0 mg

Película de revestimento:

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

O ingrediente activo é passado por peneiro e misturado com celulose microcristalina e a mistura é granulada com uma solução de polivinilpirrolidona em água. O granulado é misturado com amido glicolato de sódio e estearato de magnésio e comprimido para se obterem núcleos com 120 ou 350 mg respectivamente. Os núcleos são revestidos com uma solução/ suspensão aquosa da película de revestimento, acima referida.

Exemplo B

As cápsulas, contendo os ingredientes seguintes, podem ser fabricadas de um modo convencional:

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

Os componentes são passados por peneiro, misturados e enchem-se cápsulas do tamanho 2.

Exemplo C

As soluções injectáveis podem ter a seguinte composição:

Composto da fórmula (I)	3,0 mg
Gelatina	150,0 mg
Fenol	4,7 mg
Carbonato de sódio	para se obter um pH final de 7
Água para soluções injectáveis	para perfazer 1,0 ml

Exemplo D

As cápsulas de gelatina mole, contendo os ingredientes seguintes, podem ser fabricadas de um modo convencional:

Conteúdo da cápsula

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

Cápsula de gelatina

Gelatina	75,0 mg
Glicerol a 85%	32,0 mg
Karion 83	8,0mg (matéria seca)

Dióxido de titânio	0,4 mg
Óxido de ferro amarelo	1,1 mg

O ingrediente activo é dissolvido, a quente, numa massa fundida dos outros ingredientes e enchem-se com a mistura cápsulas de gelatina mole da dimensão apropriada. As cápsulas de gelatina mole cheias são tratadas de acordo com os processos habituais.

Exemplo E

As saquetas, contendo os ingredientes seguintes, podem ser fabricadas de um modo convencional:

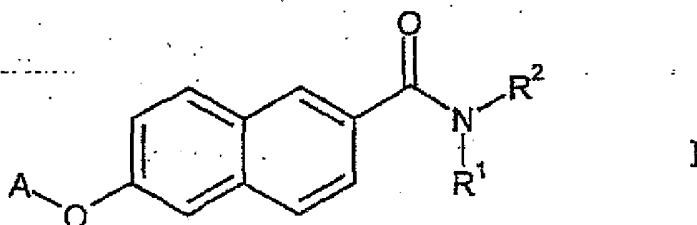
Composto da fórmula (I)	50,0 mg
Lactose, pó fino	1015,0 mg
Celulose microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
Carboximetilcelulose sódica	14,0 mg
Polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
Estearato de magnésio	10,0 mg
Aditivos aromatizantes	1,0 mg

O ingrediente activo é misturado com a lactose, celulose microcristalina e com a carboximetilcelulose sódica e é granulado com uma mistura de polivinilpirrolidona em água. O granulado é misturado com estearato de magnésio e com os aditivos aromatizantes e as saquetas são cheias.

Lisboa, 6 de Março de 2008

Reivindicações

1. Compostos da fórmula geral



em que

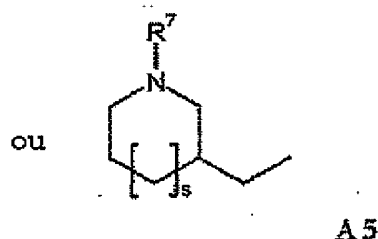
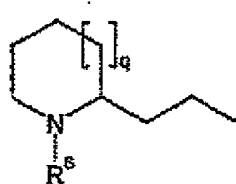
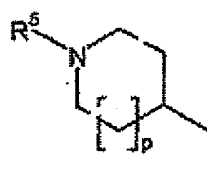
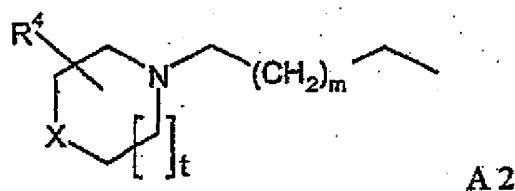
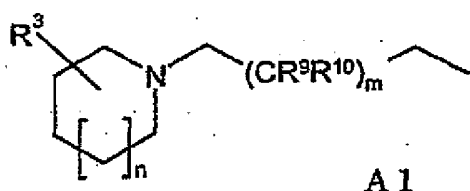
R^1 é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, C_1 - C_8 -alquilo, fenilo não substituído ou substituído com um ou dois grupos seleccionados independentemente do grupo que consiste em C_1 - C_8 -alquilo, halogeno- C_1 - C_8 -alcoxi e hidroxio- C_1 - C_8 -alquilo, fenil- C_1 - C_8 -alquilo, em que o anel de fenilo é não substituído ou substituído com um ou dois grupos seleccionados independentemente do grupo que consiste em C_1 - C_8 -alquilo, halogénio, C_1 - C_8 -alcoxi e hidroxio- C_1 - C_8 -alquilo, e alcoxi- C_1 - C_8 -alquilo;

R^2 é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, C_1 - C_8 -alquilo, C_3 - C_7 -cicloalquilo, C_3 - C_7 -cicloalquil- C_1 - C_8 -alquilo, hidroxio- C_1 - C_8 -alquilo, alcoxi- C_1 - C_8 -alquilo, C_1 - C_8 -alquilsulfonil- C_1 - C_8 -alquilo, di- C_1 - C_8 -alquilamino- C_1 - C_8 -alquilo, fenilo não substituído ou substituído com um ou dois grupos seleccionados independentemente do grupo que consiste em C_1 - C_8 -alquilo, halogénio, C_1 - C_8 -alcoxi e hidroxio- C_1 - C_8 -alquilo, fenil- C_1 - C_8 -alquilo, em que o anel de fenilo é não substituído ou substituído com um ou dois grupos seleccionados independentemente do grupo que consiste em C_1 - C_8 -alquilo, halogénio, C_1 - C_8 -alcoxi e hidroxio- C_1 - C_8 -alquilo, pirrolidinilo não substituído ou substituído com um grupo seleccionado entre C_1 - C_8 -alquilo ou halogénio, heteroaril- C_1 - C_8 -alquilo, em que o anel heteroarilo é não substituído ou substituído com um ou dois

grupos C_1-C_8 -alquilo, e heterociclil- C_1-C_8 -alquilo, em que o anel heterociclilo é não substituído ou substituído com um ou dois grupos C_1-C_8 -alquilo; ou

R^1 e R^2 em conjunto com o átomo de azoto a que se encontram ligados formam um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 4, 5, 6 ou 7 membros contendo opcionalmente um heteroátomo adicional seleccionado de entre azoto, oxigénio ou enxofre, sendo o referido anel heterocíclico saturado não substituído ou substituído com um, dois ou três grupos seleccionados independentemente do grupo que consiste em C_1-C_8 -alquilo, halogénio, halogeno- C_1-C_8 -alquilo, hidroxilo, hidroxil- C_1-C_8 -alquilo, C_1-C_8 -alcoxi, oxo, fenilo, benzilo, piridilo, di- C_1-C_8 -alquilamino, carbamoilo, C_1-C_8 -alquilsulfonilo, e halogeno- C_1-C_8 -alquilcarbonilamino, ou encontrando-se condensado com um anel fenilo, sendo o referido anel fenilo não substituído ou substituído com um, dois ou três grupos seleccionados independentemente de C_1-C_8 -alquilo, C_1-C_8 -alcoxi e halogénio;

A é seleccionado de entre



em que

m é 0, 1 ou 2;

n é 0, 1 ou 2;

R^3 é hidrogénio ou C_1-C_8 -alquilo;

R^9 e R^{10} são seleccionados independentemente um do outro de hidrogénio ou C_1-C_8 -alquilo;

t é 1 ou 2;

R^4 é hidrogénio ou C_1-C_8 -alquilo;

X é O, S ou $N-R^8$; com R^8 a ser hidrogénio ou C_1-C_8 -alquilo;

p é 0, 1 ou 2;

R^5 é C_1-C_8 -alquilo ou cicloalquilo;

q é 0, 1 ou 2;

R^6 é C_1-C_8 -alquilo;

s é 0, 1 ou 2;

R^7 é C_1-C_8 -alquilo;

e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

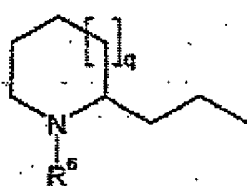
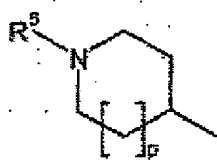
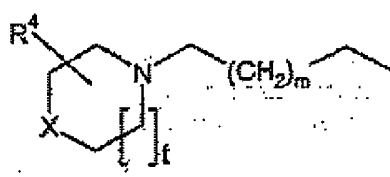
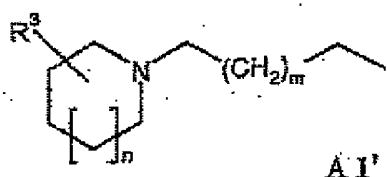
2. Compostos da fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que

R^1 é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, C_1-C_8 -alquilo, fenilo não substituído ou substituído com um ou dois grupos seleccionados independentemente de C_1-C_8 -alquilo, halógeno- C_1-C_8 -alcoxi ou hidróxi- C_1-C_8 -alquilo, e fenil- C_1-C_8 -alquilo, em que o anel de fenilo pode ser não substituído ou substituído com um ou dois grupos seleccionados independentemente de C_1-C_8 -alquilo, halógeno, C_1-C_8 -alcoxi ou hidróxi- C_1-C_8 -alquilo;

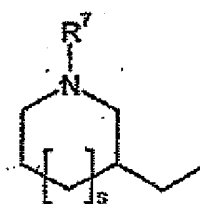
R^2 é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, C_1-C_8 -alquilo, fenilo não substituído ou substituído com um ou dois grupos seleccionados independentemente de C_1-C_8 -alquilo, halógeno, C_1-C_8 -alcoxi ou hidróxi- C_1-C_8 -alquilo, e fenil- C_1-C_8 -alquilo, em que o anel de fenilo pode ser não substituído ou substituído com um ou dois grupos seleccionados, independentemente, de C_1-C_8 -alquilo, halógeno, C_1-C_8 -alcoxi ou hidróxi- C_1-C_8 -alquilo; ou

R^1 e R^2 em conjunto com o átomo de azoto a que se encontram ligados formam um anel heterocíclico saturado de 5 ou 6 membros contendo opcionalmente um heteroátomo adicional seleccionado de entre azoto, oxigénio ou enxofre, sendo o referido anel heterocíclico saturado não substituído ou substituído com um, dois ou três grupos seleccionados independentemente de C_1 - C_8 -alquilo, C_1 - C_8 -alcoxi e oxo, ou encontrando-se condensado com um anel fenilo, sendo o referido anel fenilo não substituído ou substituído com um, dois ou três grupos seleccionados independentemente de C_1 - C_8 -alquilo, C_1 - C_8 -alcoxi e halogénio;

A é seleccionado de entre



ou



em que

m é 0, 1 ou 2;

n é 0, 1 ou 2;

R^3 é hidrogénio ou C_1 - C_8 -alquilo;

t é 1 ou 2;

R^4 é hidrogénio ou C_1 - C_8 -alquilo;

X é O, S ou $N-R^8$; com R^8 a ser hidrogénio ou C_1 - C_8 -alquilo;

p é 0, 1 ou 2;

R^5 é alquilo inferior;

q é 0, 1 ou 2;

R^6 é C_1-C_8 -alquilo;

s é 0, 1 ou 2;

R^7 é C_1-C_8 -alquilo;

e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

3. Compostos da fórmula I de acordo com as reivindicações 1 ou 2, em que R^1 é seleccionado de entre o grupo que consiste em hidrogénio, C_1-C_8 -alquilo, fenilo não substituído ou substituído com um ou dois grupos seleccionados independentemente de entre C_1-C_8 -alquilo, halógeno- C_1-C_8 -alcoxi ou hidroxil- C_1-C_8 -alquilo, e fenil- C_1-C_8 -alquilo em que o anel fenilo pode ser não substituído ou substituído com um ou dois grupos seleccionados independentemente de entre C_1-C_8 -alquilo, halogénio, C_1-C_8 -alcoxi ou hidroxil- C_1-C_8 -alquilo e R^2 é hidrogénio ou C_1-C_8 -alquilo.

4. Compostos da fórmula I de acordo com as reivindicações 1 a 3, em que R^1 é fenil- C_1-C_8 -alquilo em que o anel fenilo pode ser não substituído ou substituído com um ou dois grupos seleccionados independentemente de entre C_1-C_8 -alquilo, halogénio, C_1-C_8 -alcoxi ou hidroxil- C_1-C_8 -alquilo.

5. Compostos da fórmula I de acordo com a reivindicação 1 ou as reivindicações 3 ou 4, em que R^2 é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, C_1-C_8 -alquilo, C_3-C_7 -cicloalquilo, C_3-C_7 -cicloalquil- C_1-C_8 -alquilo, hidroxil- C_1-C_8 -alquilo, alcoxi- C_1-C_8 -alquilo, C_1-C_8 -alquilsulfonil- C_1-C_8 -alquilo, di- C_1-C_8 -alquilamino- C_1-C_8 -alquilo, fenilo não substituído ou substituído com um ou dois grupos seleccionados independentemente de entre o grupo que consiste em C_1-C_8 -alquilo, halogénio, C_1-C_8 -alcoxi e hidroxil- C_1-C_8 -alquilo, fenil- C_1-C_8 -alquilo, em que o anel fenilo é não substituído ou substituído com um ou dois grupos seleccionados independentemente de entre o grupo que consiste em C_1-C_8 -alquilo, halogénio, C_1-C_8 -alcoxi e hidroxil- C_1-C_8 -alquilo, pirrolidinilo não

substituído ou substituído com um grupo seleccionado de entre C₁-C₈-alquilo ou halogénio, heteroaril-C₁-C₈-alquilo, em que o anel heteroarilo é não substituído ou substituído com um ou dois grupos C₁-C₈-alquilo, e heterociclil-C₁-C₈-alquilo, em que o anel heterociclilo é não substituído ou substituído com um ou dois grupos C₁-C₈-alquilo.

6. Compostos da fórmula I de acordo com a reivindicação 1 ou as reivindicações 3 a 5, em que R² é seleccionado entre o grupo que consiste em hidrogénio, C₁-C₈-alquilo, fenilo não substituído ou substituído com um ou dois grupos seleccionados independentemente de entre o grupo que consiste em C₁-C₈-alquilo, halogénio, C₁-C₈-alcoxi e hidroxi-C₁-C₈-alquilo, fenil-C₁-C₈-alquilo, em que o anel fenilo é não substituído ou substituído com um ou dois grupos seleccionados independentemente de entre o grupo que consiste em C₁-C₈-alquilo, halogénio, C₁-C₈-alcoxi e hidroxi-C₁-C₈-alquilo, e pirrolidinilo não substituído ou substituído com um grupo seleccionado entre C₁-C₈-alquilo ou halogénio.

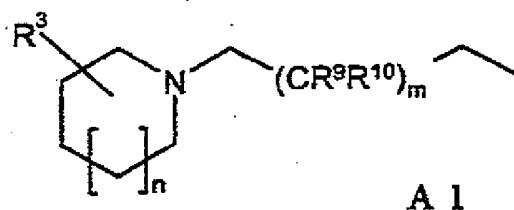
7. Compostos da fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que em que R¹ e R² em conjunto com o átomo de azoto a que se encontram ligados formam um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado com 4, 5, 6 ou 7 membros contendo opcionalmente um heteroátomo adicional seleccionado de entre azoto, oxigénio ou enxofre, sendo o referido anel heterocíclico saturado não substituído ou substituído com um, dois ou três grupos seleccionados independentemente entre o grupo que consiste em C₁-C₈-alquilo, halogénio, halogeno-C₁-C₈-alquilo, hidroxilo, hidroxi-C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-alcoxi, oxo, fenilo, benzilo, piridilo, di-C₁-C₈-alquilamino, carbamoilo, C₁-C₈-alquilsulfonilo e halogeno-C₁-C₈-alquilcarbonilamino, ou encontrando-se condensado com um anel fenilo, sendo o referido anel fenilo não substituído ou substituído com um, dois ou três

grupos seleccionados independentemente de entre C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-alcoxi e halogénio.

8. Compostos da fórmula I de acordo com as reivindicações 1 ou 7, em que R¹ e R² em conjunto com o átomo de azoto a que se encontram ligados formam um anel heterocíclico seleccionado de entre o grupo que consiste em piperidina, piperazina, pirrolidina, tiomorfolina, morfolina e azepano, sendo o referido anel heterocíclico não substituído ou substituído com um, dois ou três grupos seleccionados independentemente de entre o grupo que consiste em C₁-C₈-alquilo, halogénio, halogeno-C₁-C₈-alquilo, hidroxilo, hidrox-C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-alcoxi, oxo, fenilo, benzilo, piridilo, di-C₁-C₈-alquilamino, carbamoilo, C₁-C₈-alquilsulfonilo e halogeno-C₁-C₈-alquilcarbonilamino, ou encontrando-se condensado com um anel fenilo, sendo o referido anel fenilo não substituído ou substituído com um, dois ou três grupos seleccionados independentemente de entre C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-alcoxi e halogénio.

9. Compostos da fórmula I de acordo com as reivindicações 1 ou 2, em que R¹ e R² em conjunto com o átomo de azoto a que se encontram ligados formam um anel heterocíclico saturado com 5 ou 6-membros que contém opcionalmente um heteroátomo adicional seleccionado entre azoto, oxigénio ou enxofre, sendo o referido anel heterocíclico saturado não substituído ou substituído com um, dois ou três grupos seleccionados independentemente de entre C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-alcoxi e oxo, ou encontrando-se condensado com um anel fenilo, sendo o referido anel fenilo não substituído ou substituído com um, dois ou três grupos seleccionados independentemente de entre C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-alcoxi e halogénio.

10. Compostos da fórmula I de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicações 3 a 9, em que A significa

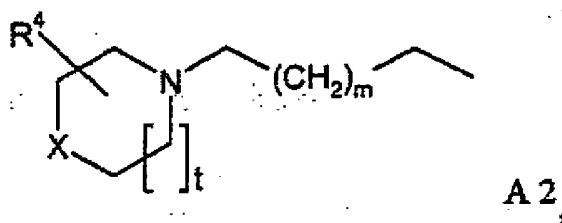


em que m é 0, 1 ou 2; n é 0, 1 ou 2; R^3 é hidrogénio ou C_1 - C_8 -alquilo, e R^9 e R^{10} são seleccionados independentemente um do outro de entre hidrogénio ou C_1 - C_8 -alquilo.

11. Compostos da fórmula I de acordo com a reivindicação 10, em que R^9 e R^{10} são hidrogénio.

12. Compostos da fórmula I de acordo com as reivindicações 10 ou 11, em que m é 1 e n é 1.

13. Compostos da fórmula I de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 9, em que A significa

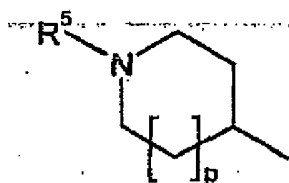


em que m é 0, 1 ou 2; t é 1 ou 2; R^4 é hidrogénio ou C_1 - C_8 -alquilo; e X é O, S ou $N-R^8$; com R^8 a ser hidrogénio ou C_1 - C_8 -alquilo.

14. Compostos da fórmula I de acordo com a reivindicação 13, em que t é 1 e X é O.

15. Compostos da fórmula I de acordo com a reivindicação 13, em que m é 1.

16. Compostos da fórmula I de acordo com a reivindicação 1 ou as reivindicações 3 a 9, em que A significa



A3,

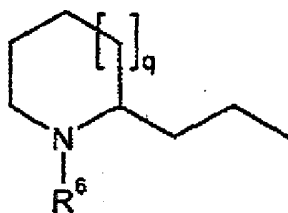
em que p é 0, 1 ou 2 e R⁵ é C₁-C₈-alquilo ou C₃-C₇-cicloalquilo.

17. Compostos da fórmula I de acordo com a reivindicação 16, em que R⁵ é C₁-C₈-alquilo.

18. Compostos da fórmula I de acordo com a reivindicação 16, em que p é 0.

19. Compostos da fórmula I de acordo com a reivindicação 16, em que p é 1.

20. Compostos da fórmula I de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 9, em que A significa



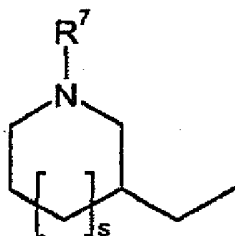
A4,

em que q é 0, 1 ou 2; e R⁶ é C₁-C₈-alquilo.

21. Compostos da fórmula I de acordo com a reivindicação 20, em que q é 0.

22. Compostos da fórmula I de acordo com a reivindicação 20, em que q é 1.

23. Compostos da fórmula I de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 9, em que A significa



A5,

em que s é 0, 1 ou 2; e R^7 é C_1 - C_8 -alquilo.

24. Compostos da fórmula I de acordo com a reivindicação 23, em que s é 1.

25. Compostos da fórmula I de acordo com a reivindicação 1, seleccionados do grupo que consiste em

piperidin-1-il-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

(4-metil-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

(4-isopropil-piperazin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

(4-isopropil-piperazin-1-il)-{6-[2-(1-metil-piperidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il}-metanona,

(2-metil-pirrolidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-{6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-il}-metanona,

[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona,

(4-metoxi-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,

{6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-il}-pirrolidin-1-il-metanona,

[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona,

[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona,

(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-{6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il}-metanona,

(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona,

benzil-metilamida do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico,

[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona,

3-metoxi-benzilamida do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico,

[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

(4-isopropil-piperazin-1-il)-[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona,

[6-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona,

[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-piperidin-1-il-metanona,

cloridrato 1:1 da fenetil-metilamida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da benzil-isopropilamida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da azepan-1-il-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

cloridrato 1:1 da etil-(2-fluoro-benzil)-amida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 2:1 da (2-dimetilamino-etil)-etilamida do ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da (4-benzil-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

cloridrato 1:1 da (2-isopropil-pirrolidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

cloridrato 2:1 da metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amida do ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftaleno-2-carboxílico,

cloridrato 1:1 da [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[6-(1-ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-morfolin-4-il-metanona, e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

26. Compostos da fórmula I de acordo com a reivindicação 1, seleccionados do grupo que consiste em

4-metil-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

(4-isopropil-piperazin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

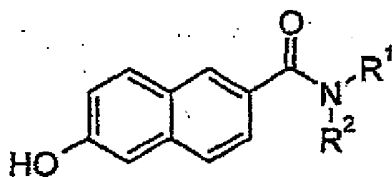
(3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,

{6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-il}-pirrolidin-1-il-metanona, e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

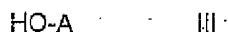
27. Um processo para o fabrico de compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, cujo processo compreende

a) fazer reagir um composto da fórmula II



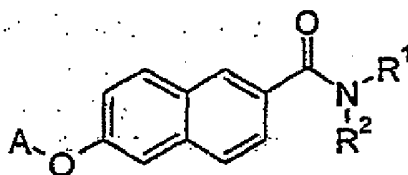
II

em que R^1 e R^2 são tal como definidos na reivindicação 1, com um álcool da fórmula III



em que A é como definido na reivindicação 1,

na presença de uma trialquilfosfina ou trifenilfosfina e de um composto diazo para se obter um composto da fórmula I

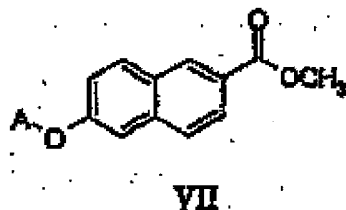


I

e se desejado,

converter o composto obtido num sal farmacêuticamente aceitável de adição a um ácido, ou, alternativamente,

b) acoplar o composto da fórmula VII



em que A é como definido na reivindicação 1,

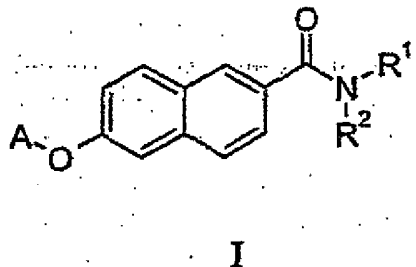
com uma amina da fórmula V



em que R¹ e R² são como definidos na reivindicação 1,

sob condições básicas para se obter um composto da fórmula

I



e se desejado,

converter o composto obtido num sal de adição a um ácido farmacêuticamente aceitável.

28. Composições farmacêuticas compreendendo um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26 bem como um veículo e/ou adjuvante farmacêuticamente aceitável.

29. Composições farmacêuticas de acordo com a reivindicação 28 para o tratamento e/ou a prevenção de doenças que estão associadas com a modulação dos receptores H3.

30. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26 para utilização como substâncias terapeuticamente activas.

31. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26 para utilização como substâncias terapeuticamente activas para o tratamento e/ou a prevenção de doenças que estão associadas com a modulação dos receptores H3.

32. A utilização de compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26 para a preparação de medicamentos para o tratamento e/ou a prevenção de doenças que estão associadas com a modulação dos receptores H3.

33. A utilização de acordo com a reivindicação 32 para o tratamento e/ou a prevenção da obesidade.

Lisboa, 6 de Março de 2008