

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

(21) **PI0619233-5 A2**

(22) Data de Depósito: 20/11/2006  
(43) Data da Publicação: 20/09/2011  
(RPI 2124)



(51) *Int.Cl.:*  
C07D 401/12  
A61K 31/404

**(54) Título:** COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, MÉTODO PARA O TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DE ENFERMIDADES QUE ESTÃO ASSOCIADAS COM A MODULAÇÃO DE RECEPTORES DE H3, USO DOS COMPOSTOS E MÉTODO PARA O TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE OBESIDADE E DE DIABETES DO TIPO II EM UM SER HUMANO OU ANIMAL

**(30) Prioridade Unionista:** 30/11/2005 EP 05111477.5

**(73) Titular(es):** F Hoffmann-La Roche AG

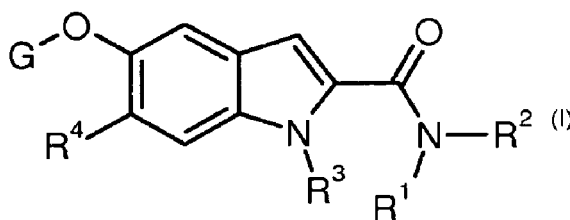
**(72) Inventor(es):** Hans Richter, Jean-Marc Plancher, Matthias Nettekoven, Olivier Roche, SvenTaylor

**(74) Procurador(es):** Vieira de Mello Advogados

**(86) Pedido Internacional:** PCT EP2006068658 de 20/11/2006

**(87) Publicação Internacional:** WO 2007/063000de 07/06/2007

**(57) Resumo:** COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, MÉTODO PARA O TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DE ENFERMIDADES QUE ESTÃO ASSOCIADAS COM A MODULAÇÃO DE RECEPTORES DE H3, USO DOS COMPOSTOS E MÉTODO PARA O TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE OBESIDADE E DE DIABETES DO TIPO II EM UM SER HUMANO OU ANIMAL. Refere-se a presente invenção aos compostos da fórmula I, em que  $R^1$  até  $R^4$  e G são tais como definidos na descrição e nas reivindicações e aos seus sais farmacêuticamente aceitáveis. Os compostos são de utilidade para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de H3.

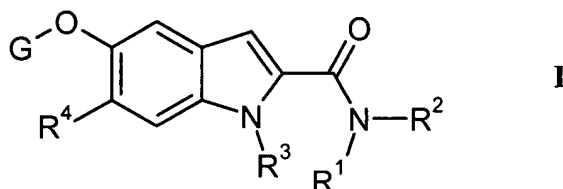


COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, MÉTODO PARA  
O TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DE ENFERMIDADES QUE ESTÃO  
ASSOCIADAS COM A MODULAÇÃO DE RECEPTORES DE H3, USO DOS  
COMPOSTOS E MÉTODO PARA O TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE  
5 OBESIDADE E DE DIABETES DO TIPO II EM UM SER HUMANO OU

ANIMAL

Refere-se a presente invenção a novos derivados de indol-2-carboxamida 5-substituídos, sua manufatura, composições farmacêuticas que os contêm e ao  
10 seu uso como medicamentos. Os compostos ativos da presente invenção são de utilidade no tratamento de obesidade e de outros distúrbios.

Em particular, a presente invenção refere-se aos compostos da fórmula geral



15

em que

R<sup>1</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste de  
alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior,  
inferior,

20

cicloalquila, cicloalquilalquila inferior,  
hidroxialquila inferior,  
alcoxialquila inferior,

alquilsulfanilalquila inferior,

dialquilaminoalquila inferior,

25

dialquilcarbamoilalquila inferior,

- fenil não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogenoalcoxila inferior e hidroxialquila inferior,
- 5 fenilalquila inferior, em que o anel de fenil pode ser não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, alcoxila inferior e hidroxialquila inferior,
- 10 heteroarilalquila inferior em que o anel de heteroaril pode ser não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, alcoxila inferior e hidroxialquila inferior e
- 15 heterociclilalquila inferior, em que o anel de heterociclil pode ser não-substituído ou substituído com um ou dois grupos de alquila inferior;
- R<sup>2</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio,
- 20 alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior,
- cicloalquila, cicloalquilalquila inferior, hidroxialquila inferior, alcoxialquila inferior, alquilsulfanilalquila inferior,
- 25 dialquilaminoalquila inferior, dialquilcarbamoilalquila inferior,
- fenil não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir

de alquila inferior, halogenoalcoxila inferior e hidroxialquila inferior, fenilalquila inferior, em que o anel de fenil pode ser não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, alcoxila inferior e hidroxialquila inferior, heteroarilalquila inferior em que o anel de heteroaril pode ser não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, alcoxila inferior e hidroxialquila inferior e heterociclilalquila inferior, em que o anel heterocíclico pode ser não-substituído ou substituído com um ou dois grupos de alquila inferior; ou  $R^1$  e  $R^2$  em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão vinculados formam um anel heterocíclico saturado ou parcialmente não-saturado, de 4-, 5-, 6- ou 7-elementos, que contém opcionalmente um ou outro heteroátomo selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, um grupo de sulfinil ou um grupo de sulfonil, sendo o dito anel heterocíclico saturado ou parcialmente não-saturado não-substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, halogenoalquila, hidroxila, hidroxialquila inferior, alcoxila inferior, oxo, fenil, benzil,

- piridil e carbamoil, ou  
 sendo condensado com um anel de fenil, sendo o di-  
 to anel de fenil não-substituído ou substituído  
 por um, dois ou três grupos selecionados indepen-  
 5 dentemente a partir de alquila inferior, alcoxila  
 inferior e halogênio;
- $R^3$  é selecionado a partir do grupo que consiste de  
 hidrogênio, alquila inferior, hidroxialquila infe-  
 rior,  
 10 alcoxialquila inferior, halogenoalquila inferior,  
 cicloalquilalquila inferior,  
 alcanoil inferior, cianoalquila inferior, alquil-  
 sulfonil inferior,  
 fenilsulfonil em que o anel de fenil pode ser não-  
 15 substituído ou substituído com um ou dois grupos  
 selecionados independentemente a partir de al-  
 quila inferior, halogênio, alcoxila inferior, ha-  
 logenoalcoxila inferior e hidroxialquila inferi-  
 or;
- 20 fenil não-substituído ou substituído com um ou dois  
 grupos selecionados independentemente a partir  
 de alquila inferior, halogênio, alcoxila inferi-  
 or, halogenoalcoxila inferior e hidroxialquila  
 inferior;
- 25 fenilalquila inferior, em que o anel de fenil pode  
 ser não-substituído ou substituído com um ou dois  
 grupos selecionados independentemente a partir  
 de alquila inferior, halogênio, alcoxila inferi-

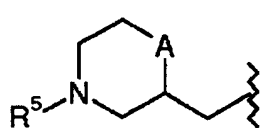
or, halogenoalcoxila inferior e hidroxialquila inferior; e

heteroaril não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior ou halogênio;

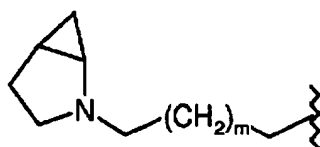
5

$R^4$  é hidrogênio ou halogênio;

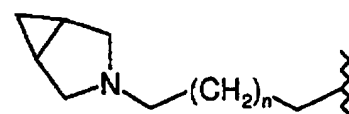
G é um grupo selecionado a partir de



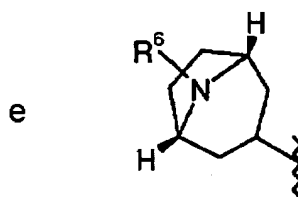
G1



G2



G3



G4

e

em que

10

$R^5$  é selecionado a partir de alquila inferior, cicloalquila, cicloalquilalquila inferior e fenil-alquila inferior;

A é selecionado a partir de  $CH_2$ , O e S;

m é 0, 1 ou 2;

15

n é 0, 1 ou 2;

$R^6$  é alquila inferior ou cicloalquila;

e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Constatou-se que os compostos da fórmula I são antagonistas e/ou agonistas inversos no receptor de

histamina 3 (receptor H3).

A histamina (2-(4-imidazolil)etilamina) é um dos neuro-transmissores aminérgicos que se encontra amplamente distribuído por todo o corpo, por exemplo,  
5 no trato gastrintestinal (Burks 1994 em Johnson L.R. ed., *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, Raven Press, NY, pp.211-242). A histamina regula uma variedade de eventos patofisiológicos digestivos, tais como a secreção ácida gástrica, a mobilidade intestinal  
10 (Leurs et al., *Br J. Pharmacol.* 1991, 102, pp. 179-185), respostas vaso motoras, respostas inflamatórias intestinais e reações alérgicas (Raithel et al., *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1995, 108, 127-133). No cérebro dos mamíferos, a histamina é sintetizada em corpos celulares histaminérgicos que são encontrados centralmente no núcleo tuberomamilar do hipotálamo basal posterior. Dali, os corpos celulares histaminérgicos projetam-se para várias regiões do cérebro (Panula et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1984, 81, 2572-2576; Inagaki  
15 et al., *J. Comp. Neurol* 1988, 273, 283-300).

De acordo com o conhecimento atual, a histamina promove a mediação de todas as suas ações tanto no CNS quanto na periferia, através de quatro receptores de histamina distintos, os receptores de histamina  
25 H1, H2, H3 e H4.

Os receptores de H3 ficam predominantemente localizados no sistema nervoso central (CNS). Como um auto-receptor, os receptores de H3 inibem constitu-

tivamente a síntese e secreção de histamina proveniente de neurônios histaminérgicos (Arrang *et al.*, Nature 1983, 302, 832-837; Arrang *et al.*, Neuroscience 1987, 23, 149-157). Como hetero-receptores, os receptores de H3 também modulam a liberação de outros neurotransmissores tais como acetilcolina, dopamina, serotonina e norepinefrina, entre outros, tanto no sistema nervoso central quanto nos órgãos periféricos, tais como pulmões, sistema cardiovascular e trato gastrointestinal (Clapham & Kilpatrick, Br. J. Pharmacol. 1982, 107, 919-923; Blandina *et al.*, em The Histamine H3 Receptor (Leurs RL and Timmermann H eds, 1998, pp. 27-40, Elsevier, Amsterdam, The Netherlands)). Os receptores de H3 são constitutivamente ativos, tendo com isto o significado de que mesmo sem histamina exógena, o receptor é tonicamente ativado. No caso de um receptor inibidor tal como o receptor de H3, esta atividade inerente provoca uma inibição tônica da liberação de neurotransmissor. Conseqüentemente, poderá ser importante que um antagonista de H3R seja também dotado de atividade agonista inversa para bloquear os efeitos de histamina exógena e para deslocar o receptor a partir da sua forma constitutivamente ativa (inibidora) para um estado neutro.

A ampla distribuição de receptores de H3 no CNS de mamíferos indica a função fisiológica deste receptor. Conseqüentemente, foi proposto o potencial terapêutico de um objetivo de desenvolvimento de nova

droga em várias indicações.

A administração de ligantes de H3R - 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, assim, pode ser de utilidade no tratamento de diversos distúrbios. Esses distúrbios incluem obesidade, (Masaki *et al.*; *Endocrinol.* 2003, 144, 2741-2748; Hancock *et al.*, *European J. of Pharmacol.* 2004, 487, 183-197), distúrbios cardiovasculares tais como infarto do miocárdio agudo, demência e distúrbios cognitivos, tais como distúrbio de hiperatividade de déficit de atenção (ADHD) e doença de Alzheimer, distúrbios neurológicos, tais como esquizofrenia, depressão, epilepsia, mal de Parkinson, e acessos ou convulsões, distúrbios do sono, narcolepsia, dor, distúrbios gastrointestinais, disfunção vestibular tal como Morbus Meniere, abuso de drogas e náusea de movimento (Timmermann, *J. Med. Chem.* 1990, 33, 4-11).

Existe, portanto, uma necessidade em proporcionar antagonistas, respectivamente, agonistas inversos, receptores de H3 seletivos, capazes de atuar diretamente. Esses antagonistas/agonistas inversos são de utilidade como substâncias terapeuticamente ativas, com particularidade no tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de H3.

Na presente descrição, o termo "alquila",

isoladamente ou em combinação com outros grupos, refere-se a um radical de hidrocarboneto alifático saturado monovalente de cadeia normal ou ramificada, de um a vinte átomos de carbono, preferentemente de um a dezesseis átomos de carbono, com maior preferência de um a dez átomos de carbono.

O termo "alquila inferior" ou "C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila", isoladamente ou em combinação, significa um grupo de alquila de cadeia normal ou cadeia ramificada com de 1 a 8 átomos de carbono, preferentemente um grupo de alquila de cadeia normal ou ramificada com de 1 a 6 átomos de carbono e particularmente preferido um grupo de alquila de cadeia normal ou ramificada com de 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos de grupos de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquila de cadeia normal e ramificada são metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, tert-butil, os pentilos isoméricos, os hexilos isoméricos, os heptilos isoméricos e os octilos isoméricos, preferentemente metil e etil, e com maior preferência metil.

O termo "alquenila inferior" ou "C<sub>2</sub>-<sub>8</sub>-alquenila", isoladamente ou em combinação, significa um radical de hidrocarboneto de cadeia normal ou ramificada que compreende uma ligação olefínica e até 8, preferentemente até 6, particularmente preferido até 4 átomos de carbono. Exemplos de grupos de alquenila compreendem etenil, 1-propenil, 2-propenil, isopropenil, 1-butenil, 2-butenil, 3-butenil e isobutenil. Um exemplo preferido é 2-propenil.

O termo "alquinila inferior" ou "C<sub>2-8</sub>-alquinila", isoladamente ou em combinação, significa um resíduo de hidrocarboneto de cadeia normal ou ramificada que compreende uma ligação tripla e até 8, preferen-  
5 temente até 6, particularmente preferido até 4 átomos de carbono. Exemplos de grupos de alquinil são etinil, 1-propinil, ou 2-propinil. Um exemplo preferido é 2-propinil.

O termo "cicloalquila" ou "C<sub>3-7</sub>-ciacloalquila" indica um grupo carbocíclico saturado  
10 que contém de 3 a 7 átomos de carbono, tais como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, cicloexilo ou cicloeptilo. Especialmente preferidos são ciclopropilo, ciclopentilo e cicloexilo.

15 O termo "cicloalquilalquila inferior" ou "C<sub>3-7</sub>-cicloalquila-C<sub>1-8</sub>-alquila" refere-se aos grupos de alquila inferior tais como definidos anteriormente, em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo de alquila inferior é substituído por cicloalquila. Um  
20 exemplo preferido é ciclopropilmetil.

O termo "alcoxila" refere-se ao grupo R'-O-, em que R' is alquila inferior e o termo "alquila inferior" tem o significado anteriormente indicado. Exemplos de grupos de alcoxila inferior são, por exem-  
25 plo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec.butoxi e tert.butoxi, preferably metoxi e etoxi e com a maior preferência metoxi.

O termo "alcoxialquila inferior" ou "C<sub>1-8</sub>-

alcoxila-C<sub>1-8</sub>-alquila" refere-se aos grupos de alquila inferior tais como definidos anteriormente em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio dos grupos de alquila inferior é substituído por um grupo de alcoxila, preferentemente metoxi ou etoxi. Entre os grupos de alcoxialquila preferidos estão 2-metoxietil ou 3-metoxipropil.

O termo "alquilsulfanil" ou "C<sub>1-8</sub>-alquilsulfanil" refere-se ao grupo R'-S-, em que R' é alquila inferior e o termo "alquila inferior" tem o significado dado anteriormente. Exemplos de grupos de alquilsulfanil são, por exemplo, metilsulfanil ou etilsulfanil.

O termo "alquilsulfanilalquila inferior" ou "C<sub>1-8</sub>-alquilsulfanil-C<sub>1-8</sub>-alquila" refere-se aos grupos de alquila inferior tais como definidos anteriormente, em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio dos grupos de alquila inferior é substituído por um grupo de alquilsulfanil, preferentemente metilsulfanil. Um exemplo para um grupo de alquilsulfanilalquila inferior preferido compreende 2-metilsulfaniletil.

O termo "alquilsulfonil" ou "alquilsulfonil inferior" refere-se ao grupo R'-S(O)<sub>2</sub>-, em que R' é alquila inferior e o termo "alquila inferior" tem o significado dado anteriormente. Exemplos de grupos de alquilsulfonil são, por exemplo, metilsulfonil ou etilsulfonil.

O termo "halogênio" refere-se a flúor,

cloro, bromo e iodo, em que o fluoro, cloro e bromo são preferidos.

O termo "halogenálquila inferior" ou "halogênio-C<sub>1-8</sub>-álquila" refere-se aos grupos de álquila inferior tais como definidos anteriormente, em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo de álquila inferior é substituído por um átomo de halogênio, preferentemente fluoro ou cloro, com maior preferência fluoro. Entre os grupos de álquila inferior halogenado preferidos encontram-se trifluorometil, difluorometil, fluorometil e clorometil, com o trifluorometil sendo especialmente preferido.

O termo "halogenálcoxilo inferior" ou "halogênio-C<sub>1-8</sub>-álcoxilo" refere-se aos grupos de álcoxilo inferior tais como definidos anteriormente, em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo de álcoxilo inferior é substituído por um átomo de halogênio, preferentemente fluoro ou cloro, com maior preferência fluoro. Entre os grupos de álquila inferior halogenado preferidos encontram-se trifluorometoxilo, difluorometoxilo, fluorometoxilo e clorometoxilo, com o trifluorometoxilo sendo especialmente preferido.

O termo "hidroxialquila inferior" ou "hidroxi-C<sub>1-8</sub>-álquila" refere-se aos grupos de álquila inferior tais como definidos anteriormente em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo de álquila inferior é substituído por um grupo hidroxila. Exemplos de grupos de hidroxialquila inferior são hidroxial-

metil ou hidroxietil.

O termo "dialquilamino" refere-se ao grupo  $-NR'R''$ , em que  $R'$  e  $R''$  são alquila inferior e o termo "alquila inferior" tem o significado dado anteriormente. Um grupo de dialquilamino preferido é compreendido por dimetilamino.

O termo "dialquilaminoalquila inferior" ou " $C_{1-8}$ -dialquilamino- $C_{1-8}$ -alquila" refere-se aos grupos de alquila inferior tais como definidos anteriormente em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo de alquila inferior é substituído por um grupo de dialquilamino, preferentemente dimetilamino. Um grupo de dialquilaminoalquila inferior preferido é compreendido por 3-dimetilaminopropil.

O termo "alcanoil inferior" refere-se ao grupo  $-CO-R'$ , em que  $R'$  é alquila inferior e o termo "alquila inferior" tem o significado dado anteriormente. Preferido é um grupo  $-CO-R'$ , em que  $R'$  é metil, tendo como significado um grupo de acetil.

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

O termo "dialquilcarbamoil" ou " $C_{1-8}$ -dialquilcarbamoil" refere-se ao grupo  $-CO-NR'R''$ , em que  $R'$  e  $R''$  são alquila inferior e o termo "alquila inferior" tem o significado dado anteriormente. Um grupo de dialquilcarbamoil preferido é dimetilcarbamoil.

O termo "dialquilcarbamoilalquila inferior" ou " $C_{1-8}$ -dialquilcarbamoil- $C_{1-8}$ -alquila" refere-se

aos grupos alquila inferior tais como definidos anteriormente em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupos de alquila inferior é substituído por um grupo de dialquilcarbamoil tal como definido anteriormente  
5 neste contexto. Um grupo de dialquicarbamoilalquila inferior preferido é dimetilcarbamoilmetil.

O termo "fenilalquila inferior" ou "fenil-C<sub>1-8</sub>-alquila" refere-se a grupos de alquila inferior tais como definidos anteriormente em que pelo menos um  
10 dos átomos de hidrogênio do grupo de alquila inferior é substituído por um grupo de fenil. Grupos de fenilalquila inferior preferidos são benzil ou fenetil.

O termo "heteroaril" refere-se a um anel de 5- ou 6-elementos aromáticos os quais poderão compreender um, dois ou três átomos selecionados a partir  
15 de nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre. Exemplos de grupos de heteroaril compreendem, por exemplo, furil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, tienil, isoxazolil, tiazolil, isotiazolil, oxazolil, imidazolil,  
20 ou pirrolil. Especialmente preferidos são furil e piridil.

O termo "heteroarilalquila inferior" ou "heteroaril-C<sub>1-8</sub>-alquila" refere-se a grupos de alquila inferior tais como definidos anteriormente em que pelo  
25 menos um dos átomos de hidrogênio do grupo de alquila inferior é substituído por um grupo de heteroaril tal como definido anteriormente.

O termo "heterociclíil" refere-se a um anel

de 5- ou 6-elementos saturados ou parcialmente não-saturados que pode compreender um, dois ou três átomos selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre. Exemplos de anéis de heterociclil incluem piperidinil, piperazinil, azepinil, pirrolidinil, pirazolidinil, imidazolinil, imidazolidinil, piridinil, piridazinil, pirimidinil, oxazolidinil, isoxazolidinil, morfolinil, tiazolidinil, isotiazolidinil, tiadiazolilidinil, diidrofuril, tetraidrofuril, diidropiranil, tetraidropiranil, e tiamosfolinil. Um grupo de heterociclil preferido é piperidinil.

O termo "heterociclilalquila inferior" ou "heterociclil-C<sub>1-8</sub>-alquila" refere-se aos grupos de alquila inferior tais como definidos anteriormente em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo de alquila inferior é substituído por um grupo de heterociclilo tal como definido anteriormente.

O termo "forma um anel heterocíclico saturado de 4-, 5-, 6- ou 7-elementos opcionalmente contendo um outro heteroátomo selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre" refere-se a um anel N-heterocíclico saturado, que poderá opcionalmente conter um outro átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, tal como azetidil, pirrolidinil, imidazolidinil, pirazolidinil, oxazolidinil, isoxazolidinil, tiazolidinil, isotiazolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, ou azepanil. Um "anel heterocíclico parcialmente não-saturado de 4-, 5-, 6- ou 7-elementos"

significa um anel heterocíclico tal como definido anteriormente, o qual contém uma ligação dupla, por exemplo, 2,5-diidropirrolil ou 3,6-diidro-2H-piridinil. Um "anel heterocíclico saturado ou parcialmente não-saturado de 4-, 5-, 6- ou 7-elementos que contém um grupo de sulfinil ou um grupo de sulfonil" significa um anel N-heterocíclico que contém um grupo -S(O)- ou um grupo -SO<sub>2</sub>-, por exemplo, 1-oxotiomorfolinil ou 1,1-dioxotiomorfolinil. O anel heterocíclico pode ser não-substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, alcoxilo inferior e oxo. O anel heterocíclico também pode ser condensado com um anel de fenilo, sendo o dito anel de fenilo não-substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, alcoxilo inferior e halogênio. Um exemplo para esse anel heterocíclico condensado compreende 3,4-diidro-1H-isoquinolina.

O termo "oxo" significa que um átomo-C do anel heterocíclico pode ser substituído por =O, significando deste modo que o anel heterocíclico pode conter um ou mais grupos de carbonil (-CO-).

O termo "sais farmacêuticamente aceitáveis" refere-se àqueles sais que retêm a eficiência e propriedades biológicas das bases livres ou ácidos livres, que não são biologicamente ou de outro modo indesejáveis. Os sais são formados com ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido

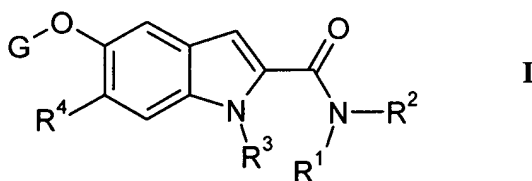
sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e assemelhados, preferentemente ácido clorídrico; e ácidos orgânicos, tais como ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxílico, ácido maléico, ácido malônico, ácido salicílico, ácido succínico, 5 ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico, N-acetilcisteína e 10 assemelhados. Além disso, estes sais podem ser preparados a partir da adição de uma base inorgânica ou uma base orgânica para o ácido livre. Os sais derivados de uma base inorgânica incluem, sendo que não ficam a eles limitados, sais de sódio, potássio, lítio, amônio, cálcio, 15 magnésio e assemelhados. Os sais derivados de bases orgânicas incluem, sendo que não se fica limitado aos mesmos, sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas incluindo aminas substituídas que se apresentam naturalmente, aminas cíclicas e resinas de permuta iônica básicas, tais como re- 20 sinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, polimina, e assemelhadas. O composto da fórmula I também pode estar 25 presente na forma de zwitterions. Sais farmacêuticamente aceitáveis particularmente preferidos de compostos da fórmula I são os sais de cloridrato.

Os compostos da fórmula I também podem ser

solvatados, por exemplo, hidratados. A solvatação pode ser realizada no decorrer do processo de manufatura ou poderá ocorrer, por exemplo, como uma consequência das propriedades higroscópicas de um composto de fórmula I  
 5 inicialmente anídrico (hidratação). O termo sais farmacêuticamente aceitáveis também incluem solvatos fisiologicamente aceitáveis.

"Isômeros" significam compostos que são dotados de fórmulas moleculares idênticas, mas que diferem na natureza ou na sequência de aglutinação de  
 10 seus átomos ou então na disposição de seus átomos no espaço. Os isômeros que diferem na disposição de seus átomos no espaço são denominados "estereoisômeros". Os estereoisômeros que não são imagens especulares uns dos  
 15 outros, são chamados de "diastereoisômeros", e os estereoisômeros que são imagens especulares não suscetíveis de serem superpostas, são chamados de "enantiômeros", ou por vezes isômeros ópticos. Um átomo de carbono aglutinado a quatro substituintes não idênticos é chamado um "centro quiral".  
 20

Em detalhe, a presente invenção refere-se aos compostos da fórmula geral



em que

25  $R^1$  é selecionado a partir do grupo que consiste de

alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior,  
 cicloalquila, cicloalquilalquila inferior,  
 hidroxialquila inferior,  
 5 alcoxialquila inferior,  
 alquilsulfanilalquila inferior,  
 dialquilaminoalquila inferior,  
 dialquilcarbamoilalquila inferior,  
 fenil não-substituído ou substituído com um ou dois  
 10 grupos selecionados independentemente a partir  
 de alquila inferior, halogenoalcoxila inferior e  
 hidroxialquila inferior,  
 fenilalquila inferior, em que o anel de fenil pode  
 ser não-substituído ou substituído com um ou dois  
 15 grupos selecionados independentemente a partir  
 de alquila inferior, halogênio, alcoxila inferior  
 e hidroxialquila inferior,  
 heteroarilalquila inferior em que o anel de hetero-  
 aril pode ser não-substituído ou substituído com  
 20 um ou dois grupos selecionados independentemente  
 a partir de alquila inferior, halogênio, alcoxila  
 inferior e hidroxialquila inferior e  
 heterociclilalquila inferior, em que o anel de he-  
 terociclil pode ser não-substituído ou substituí-  
 25 do com um ou dois grupos de alquila inferior;  
 R<sup>2</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste de hi-  
 drogênio,  
 alquila inferior, alquenila inferior, alquinila

inferior,  
 cicloalquila, cicloalquilalquila inferior,  
 hidroxialquila inferior, alcoxialquila inferior,  
 alquilsulfanilalquila inferior,  
 5 dialquilaminoalquila inferior,  
 dialquilcarbamoilalquila inferior,  
 fenil não-substituído ou substituído com um ou dois  
 grupos selecionados independentemente a partir  
 de alquila inferior, halogenoalcoxila inferior e  
 10 hidroxialquila inferior,  
 fenilalquila inferior, em que o anel de fenil pode  
 ser não-substituído ou substituído com um ou dois  
 grupos selecionados independentemente a partir  
 de alquila inferior, halogênio, alcoxila inferior  
 15 e hidroxialquila inferior,  
 heteroarilalquila inferior em que o anel de hetero-  
 aril pode ser não-substituído ou substituído com  
 um ou dois grupos selecionados independentemente  
 a partir de alquila inferior, halogênio, alcoxila  
 20 inferior e hidroxialquila inferior e  
 heterociclilalquila inferior, em que o anel hetero-  
 cíclico pode ser não-substituído ou substituído  
 com um ou dois grupos de alquila inferior; ou  
 $R^1$  e  $R^2$  em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual  
 25 eles estão vinculados formam um anel heterocíclico  
 saturado ou parcialmente não-saturado, de 4-, 5-,  
 6- ou 7-elementos, que contém opcionalmente um ou-  
 tro heteroátomo selecionado a partir de nitrogê-

- nio, oxigênio ou enxofre, um grupo de sulfinil ou  
 um grupo de sulfonil,  
 sendo o dito anel heterocíclico saturado ou parci-  
 almente não-saturado não-substituído ou substituí-  
 5 do por um, dois ou três grupos selecionados inde-  
 pendentemente a partir de alquila inferior, halo-  
 gênio, halogenoalquila, hidroxila, hidroxialquila  
 inferior, alcoxila inferior, oxo, fenil, benzil,  
 piridil e carbamoil, ou  
 10 sendo condensado com um anel de fenil, sendo o di-  
 to anel de fenil não-substituído ou substituído  
 por um, dois ou três grupos selecionados indepen-  
 dentemente a partir de alquila inferior, alcoxila  
 inferior e halogênio;  
 15  $R^3$  é selecionado a partir do grupo que consiste de  
 hidrogênio, alquila inferior, hidroxialquila infe-  
 rior,  
 alcoxialquila inferior, halogenoalquila inferior,  
 cicloalquilalquila inferior,  
 20 alcanoil inferior, cianoalquila inferior, alquil-  
 sulfonil inferior,  
 fenilsulfonil em que o anel de fenil pode ser não-  
 substituído ou substituído com um ou dois grupos  
 selecionados independentemente a partir de al-  
 25 quila inferior, halogênio, alcoxila inferior, ha-  
 logenoalcoxila inferior e hidroxialquila inferi-  
 or;  
 fenil não-substituído ou substituído com um ou dois

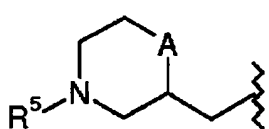
grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, alcoxila inferior, halogenoalcoxila inferior e hidroxialquila inferior;

- 5 fenilalquila inferior, em que o anel de fenil pode ser não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, alcoxila inferior, halogenoalcoxila inferior e hidroxialquila inferior;
- 10 inferior; e

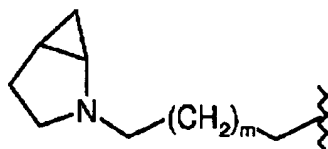
heteroaril não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior ou halogênio;

$R^4$  é hidrogênio ou halogênio;

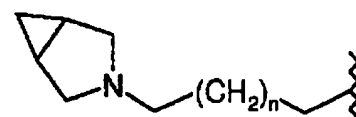
- 15 G é um grupo selecionado a partir de



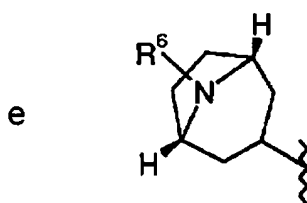
G1



G2



G3



G4

em que

$R^5$  é selecionado a partir de alquila inferior, cicloalquila, cicloalquilalquila inferior e fe-

nil-alquila inferior;

A é selecionado a partir de CH<sub>2</sub>, O e S;

m é 0, 1 ou 2;

n é 0, 1 ou 2;

5 R<sup>6</sup> é alquila inferior ou cicloalquila;

e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

São preferidos os compostos da fórmula I de acordo com a presente invenção, em que R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão  
 10 vinculados formam um anel heterocíclico saturado ou parcialmente não-saturado de 4-, 5-, 6- ou 7-elementos que contém opcionalmente outro heteroátomo selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, um grupo de sulfinil ou um grupo de sulfonil, sendo o dito anel  
 15 heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado não-substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, halogenálquila, hidroxila, hidroxialquila inferior, alcoxila inferior, oxo, fenil, benzil,  
 20 piridil e carbamoil, ou sendo condensado com um anel de fenil, sendo o dito anel de fenil não-substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, alcoxila inferior e halogênio.

25 De maior preferência são os compostos da fórmula I de acordo com a invenção, em que R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão

vinculados formam um anel heterocíclico selecionado a partir do grupo que consiste de morfolina, piperidina, 2,5-diidropirrol, pirrolidina, azepano, piperazina, azetidina, tiomorfolina, 1-oxo-tiomorfolina, 1,1-dioxotiomorfolina e 3,6-diidro-2H-piridina, sendo o dito anel heterocíclico não-substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, halogenoalquila, hidroxila, alcoxila inferior, oxo, fenil, benzil, piridil e carbamoil, ou sendo condensado com um anel de fenil, sendo o dito anel de fenil não-substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, alcoxila inferior e halogênio.

Ainda com maior preferência,  $R^1$  e  $R^2$  em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão vinculados formam um anel heterocíclico selecionado a partir do grupo que consiste de morfolino, piperidina, 4,4-difluoropiperidina e pirrolidina. Especialmente preferidos são morfolina e 4,4-difluoropiperidina.

Além disso, são preferidos os compostos da fórmula I de acordo com a presente invenção em que:

$R^1$  é selecionado a partir do grupo que consiste de alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, cicloalquila, cicloalquilalquila inferior, hidroxialquila inferior, alcoxialquila inferior, alquilsulfanilalquila inferior,

dialquilaminoalquila inferior, dialquilcarbamoilal-  
 quila inferior,  
 fenilo não-substituído ou substituído com um ou  
 dois grupos selecionados independentemente a par-  
 5 tir de alquila inferior, halogenoalcoxila inferi-  
 or ou hidroxialquila inferior,  
 fenilalquila inferior, em que o anel de fenil pode  
 ser não-substituído ou substituído com um ou dois  
 grupos selecionados independentemente a partir de  
 10 alquila inferior, halogênio, alcoxila inferior ou  
 hidroxialquila inferior,  
 heteroarilalquila inferior, em que o anel de hete-  
 roaril pode ser não-substituído ou substituído  
 com um ou dois grupos selecionados independente-  
 15 mente a partir de alquila inferior, halogênio,  
 alcoxila inferior ou hidroxialquila inferior e  
 heterociclilalquila inferior, em que o anel de he-  
 terociclil pode ser não-substituído ou substituí-  
 do com um ou dois grupos de alquila inferior, e  
 20  $R^2$  é hidrogênio ou alquila inferior.

De maior preferência são os compostos da  
 fórmula I, em que

$R^1$  é selecionado a partir do grupo que consiste de  
 alquila inferior,  
 25 cicloalquila, cicloalquilalquila inferior,  
 alcoxialquila inferior e  
 fenilalquila inferior, em que o anel de fenil pode  
 ser não-substituído ou substituído com um ou dois

grupos selecionados independentemente a partir de  
alquila inferior, halogênio, alcoxila inferior ou  
hidroxialquila inferior

$R^2$  é hidrogênio ou alquila inferior.

5                   Especialmente preferidos são aqueles com-  
postos da fórmula I, em que  $R^1$  é fenilalquila inferior,  
em que o anel de fenil pode ser não-substituído ou  
substituído com um ou dois grupos selecionados indepen-  
dentemente a partir de alquila inferior, halogênio, al-  
10 coxila inferior ou hidroxialquila inferior e  $R^2$  é hi-  
drogênio ou alquila inferior.

Igualmente preferidos são os compostos da  
fórmula I, em que  $R^1$  e  $R^2$  são alquila inferior.

Além disso, são preferidos os compostos da  
15 fórmula I de acordo com a presente invenção, em que  $R^3$   
é selecionado a partir do grupo que consiste de

hidrogênio, alquila inferior, hidroxialquila infe-  
rior, alcoxialquila inferior, halogenoalquila infe-  
rior, cicloalquilalquila inferior, cianoalquila in-  
20 ferior,  
alquilsulfonil inferior, e  
fenilo não-substituído ou substituído com um ou  
dois grupos selecionados independentemente a partir  
de alquila inferior, halogênio, alcoxila inferior,  
25 halogenoalcoxila inferior e hidroxialquila inferi-  
or.

De maior preferência são aqueles compostos  
da fórmula I, em que  $R^3$  é selecionado a partir do grupo

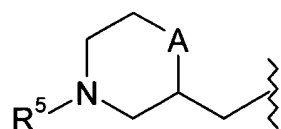
que consiste de hidrogênio, alquila inferior, halogenoalquila inferior, cicloalquilalquila inferior e cianoalquila inferior, com aqueles compostos em que  $R^3$  é halogenoalquila inferior, sendo especialmente preferidos.

5 São igualmente preferidos os compostos da fórmula I, em que  $R^3$  é hidrogênio.

$R^4$  é hidrogênio ou halogênio. Dá-se preferência aos compostos da fórmula I, em que  $R^4$  é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio,  
10 cloro e bromo.

Compostos especialmente preferidos da fórmula I de acordo com a invenção são aqueles em que  $R^4$  é hidrogênio.

Ainda outros compostos preferidos da fórmula I de acordo com a presente invenção são aqueles  
15 compostos em que G significa



**G1**

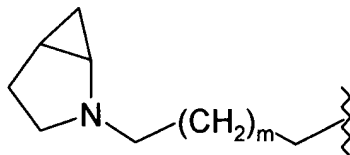
em que  $R^5$  é selecionado a partir de alquila inferior, cicloalquila, cicloalquilalquila inferior e fenilalquila inferior e A é selecionado a partir de  $CH_2$ , O e S.  
20

Dentro deste grupo, são preferidos aqueles compostos da fórmula I em que A é O. Igualmente preferidos são aqueles em que A é  $CH_2$ .  $R^5$  é preferentemente alquila inferior.

25 Igualmente preferidos são os compostos da

fórmula I em que G é um grupo selecionado a partir de G2, G3 e G4.

Especialmente preferidos são os compostos da fórmula I, em que G significa

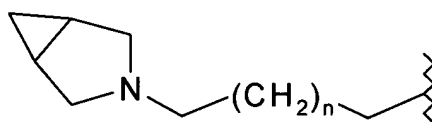


**G2**

5

em que m é 0, 1 ou 2. Preferentemente, m é 1.

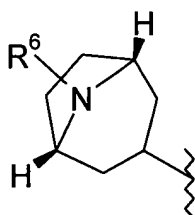
Além disso, são preferidos os compostos da fórmula I onde G significa



**G3**

10 em que n é 0, 1 ou 2. Preferentemente, n é 1.

Igualmente preferidos são os compostos da fórmula I, em que G significa



**G4**

onde R<sup>6</sup> é alquila inferior ou cicloalquila.

15

Dentro deste grupo, dá-se preferência à-  
queles compostos da fórmula I em que R<sup>6</sup> é alquila infe-  
rior. Com maior preferência R<sup>6</sup> significa isopropil.

Os compostos da formula I particularmente preferidos são os seguintes:

- [5-(4-isopropil-morfolin-2-ilmetoxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
- 5 [5-((R)-1-isopropil-piperidin-3-ilmetoxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
- [5-((S)-1-isopropil-piperidin-3-ilmetoxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
- {5-[3-(2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-propoxi]-1H-indol-10 2-il}-morfolin-4-il-metanona,
- {5-[3-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-propoxi]-1H-indol-2-il}-morfolin-4-il-metanona,
- [5-[3-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-propoxi]-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
- 15 3-endo-[5-(8-isopropil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
- 3-endo-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[5-(8-isopropil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-1-(2,2,2-trifluoro-20 etil)-1H-indol-2-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

25 constituem individualmente concretizações preferidas da

presente invenção.

Os compostos da fórmula I podem formar sais de adição ácida com ácidos, tais como ácidos farmacologicamente aceitáveis convencionais, por exemplo, 5 cloridrato, hidrobrometo, fosfato, acetato, fumarato, maleato, salicilato, sulfato, piruvato, citrato, lactato, mandelato, tartarato e metanossulfonato. Preferidos são os sais de cloridrato. Da mesma forma, solvatos e hidratos dos compostos da fórmula I e seus sais 10 formam parte da presente invenção.

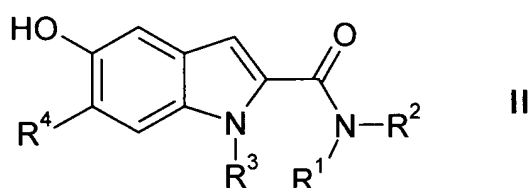
Os compostos da fórmula I podem conter um ou mais átomos de carbono assimétricos e podem estar presentes na forma de enantiômeros opticamente puros, misturas de enantiômeros, tais como, por exemplo, racematos, 15 diastereoisômeros opticamente puros, misturas de diastereoisômeros, racematos diastereoisoméricos ou misturas de racematos diastereoisoméricos. As formas opticamente ativas poderão ser obtidas, por exemplo, por resolução dos racematos, por síntese assimétrica ou 20 por cromatografia assimétrica (cromatografia com adsorventes quirais ou eluente). A invenção abrange todas estas formas.

Será apreciado que os compostos da fórmula geral I nesta invenção podem ser derivados em grupos 25 funcionais para proporcionarem derivados que são capazes de conversão de volta ao composto de origem *in vivo*. Derivados fisiologicamente aceitáveis e metabolicamente instáveis que são capazes de produzir os com-

postos de origem da fórmula geral I *in vivo* também se encontram dentro do escopo desta invenção.

Um outro aspecto da presente invenção consiste no processo para a manufatura de compostos da  
5 fórmula I tais como definidos anteriormente, processo esse que compreende:

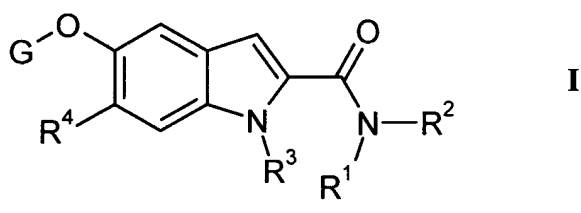
a) fazer reagir um composto da fórmula II



em que de R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup> são tais como definidos anterior-  
10 mente neste contexto, com um álcool da fórmula III



em que G é tal como definido anteriormente neste contexto, na presença de um trialquilfosfina ou trifenilfosfina e de um composto azo para obter-se  
15 um composto da fórmula I

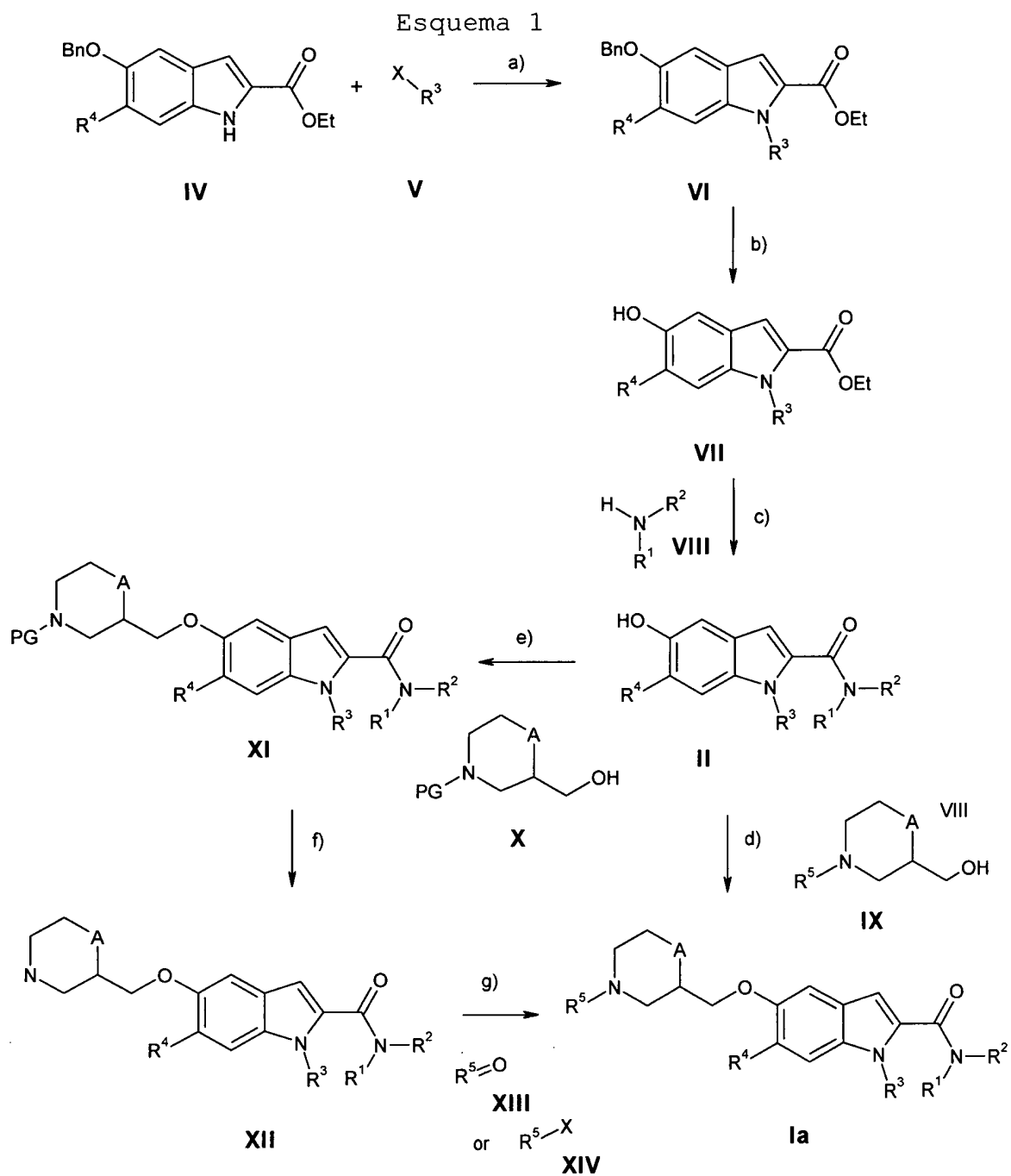


em que de R<sup>1</sup> até R<sup>4</sup> e G são tais como definidos neste contexto anteriormente  
e, se desejado,  
20 converter o composto obtido em um sal de adição ácida farmaceuticamente aceitável.

De uma maneira mais detalhada, os compos-

tos da formula I podem ser manufaturados por meio dos métodos apresentados adiante, pelos métodos expostos nos exemplos, ou por meio de métodos análogos. Condições de reação apropriadas para as etapas de reação individuais são conhecidas da pessoa versada na técnica. Os materiais de partida encontram-se sejam elas disponíveis comercialmente ou então podem ser preparados por meio de métodos análogos aos métodos que se encontram expostos adiante, pelos métodos descritos nas referências citadas no texto ou nos exemplos, ou por meio de métodos conhecidos na técnica.

A preparação dos compostos da fórmula I da presente invenção pode ser realizada por vias sintéticas sucessivas ou convergentes. As sínteses da invenção encontram-se expostas nos esquemas seguintes. As práticas requeridas para a realização da reação e purificação dos produtos resultantes são conhecidas daqueles versados na técnica. Os substituintes e os índices utilizados na descrição seguinte dos processos têm o significado que foi dado anteriormente, a não ser que indicado em contrário.



Os compostos da fórmula geral I podem ser preparados de acordo com o esquema 1, da forma exposta em seguida:

a) Os compostos **IV** podem ser opcionalmente submetidos a reações em que o indol NH será substituído

por substituintes de alquila inferior, substituintes de benzil, substituinte de alquila e arilsulfonil através de uma reação com um agente de alquilação **V**. As condições comumente usadas nestes tipos de transformações

5 encontram-se amplamente descritas na literatura e são conhecidas daqueles versados na técnica. O grupo X pode ser qualquer halogênio (cloro, bromo ou iodo) ou pseudo halogênio (por exemplo, trifluorometilmetanosulfonil, para-toluenossulfonil, metanossulfonil e as-

10 semelhados). A reação pode ser realizada na presença ou ausência de um solvente e preferentemente na presença de uma base. Solventes tais como N,N-dimetil acetamida, N,N-dimetilformamida, tetraidrofurano, dietil éter, dioxana, acetonitrilo, butanona e assemelhados são

15 convenientemente usados. Não existe qualquer restrição particular quanto à natureza do solvente a ser empregado, a partir do momento em que ele não tenha qualquer efeito prejudicial na reação ou nos reagentes envolvidos e que ele possa dissolver os reagentes, pelo menos

20 em certa extensão. Usualmente a reação é realizada na presença de uma base. As bases que são adequadas incluem hidreto de sódio, diisopropiletilamina, carbonato de sódio, carbonato de cézio e assemelhados. A reação pode ocorrer sobre uma ampla gama de temperaturas e a

25 temperatura de reação exata não é da maior importância para a invenção. Os inventores acharam conveniente realizar a reação com aquecimento a partir da temperatura ambiente até refluxo. O tempo requerido para a reação

também pode variar amplamente, na dependência de muitos fatores, notavelmente da temperatura de reação e da natureza dos reagentes. Entretanto, um período de 0,5 hora até vários dias será usualmente suficiente para  
5 proporcionar os compostos **VI** do título.

Alternativamente, o composto **IV** pode ser alquilado ou arilado por um ácido borônico ou um éster borônico da fórmula **V** (seja ele disponível comercialmente ou acessível pelos métodos descritos nas referên-  
10 cias ou pelos métodos conhecidos na técnica, conforme seja apropriado). Condições comumente usadas nesses tipos de transformações encontram-se descritos na literatura e são conhecidos daqueles versados na técnica (por exemplo, Mederski, W. W. K. R.; Lefort, M.; Ger-  
15 mann, M. Kux, D. Tetrahedron 1999 55 12757). R<sup>1</sup> poderá compreender quaisquer compostos de aril, cicloalquila ou heteroarila. O grupo X poderá ser um ácido borônico B(OH)<sub>2</sub> ou um boronato B(OR)<sub>2</sub> e R<sup>3</sup> poderá compreender quaisquer compostos de aril, cicloalquila ou heteroari-  
20 la.

Alternativamente, o composto **IV** poderá ser arilado pelo composto **V** (seja ele disponível comercialmente ou acessível pelos métodos descritos nas referên-  
25 cias ou pelos métodos conhecidos na técnica; conforme seja apropriado). A transformação pode ser efetuada pelo emprego de condições de reação que são conhecidas daqueles versados na técnica e amplamente descritas (por exemplo, Watanabe, M; Nishiyama, M.; Yamamoto, T.;

Koie, Y, Tetrahedron Letters 2000, 41, 481; Old, D. W.; Harris, M. C.; Buchwald, S. L 2000 2 10 1403; Klapars, A.; Antilla, J. C.; Huang, X.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2001 123 7727). O grupo X  
5 pode ser qualquer grupo de halogênio (cloro, bromo, iodo) ou grupo de pseudo halogênio (por exemplo, trifluorometilmetanossulfonil, paratoluenossulfonil, metanossulfonil e assemelhados) e R<sup>3</sup> pode ser qualquer compostos de aril ou heteroaril.

10                   b) A remoção dos grupos de proteção benzílicos é realizada utilizando-se condições comumente usadas nestes tipos de transformações e encontra-se amplamente descrita na literatura e é conhecida daqueles versados na técnica (para as condições de reação descritas na literatura que afetam tais reações, vide, por  
15 exemplo: "Protective groups in organic synthesis", 3rd Edition, Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, Wiley Interscience 1999). Os inventores acharam conveniente utilizar paládio adsorvido em carvão vegetal ativado  
20 como catalisador em solvente adequado, por exemplo, etil acetato, tetraidrofurano, metanol e assemelhados, sozinhos ou misturados. Gás de hidrogênio encontra-se presente sob uma pressão parcial de 1 atm até 100 atm, proporcionando um composto da fórmula **VII**.

25                   c) Os compostos da fórmula **VII** são transformados nos ácidos livres sob condições básicas, por exemplo, pela utilização de monodrato de hidróxido de lítio como uma base.

O acoplamento de ácidos carboxílicos com aminas encontra-se amplamente descrito na literatura e os procedimentos são conhecidos daqueles versados na técnica (para as condições de reação descritas na literatura que afetam essas reações vide, por exemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition, Richard C. Larock, John Wiley & Sons, New York, N.Y. 1999). O ácido carboxílico pode ser convenientemente transformado para a amida respectiva através de acoplamento com uma amina **VIII** (seja ela disponível comercialmente ou acessível pelos métodos descritos nas referências ou pelos métodos conhecidos na técnica, conforme seja apropriado) mediante emprego do uso de reagentes de acoplamento. Por exemplo, reagentes de acoplamento tais como N,N'-carbonildiimidazol, N,N'-dicicloexilcarbodiimida, cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino) metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridínio-3-óxido, 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol, tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurônio e assemelhados podem ser igualmente empregados para afetar esta transformação. Os inventores acharam ser conveniente realizar a reação em um solvente tal como dimetilformamida e na presença de uma base. Não existe qualquer restrição particular quanto à natureza do solvente a ser empregado, a partir do momento em que não tenha qualquer efeito prejudicial na reação ou nos reagentes

envolvidos e que possa dissolver os reagentes, pelo menos em certa extensão. Exemplos de solventes que são adequados incluem: dimetilformamida, diclorometano, di-oxana, tetraidrofurano e assemelhados. Não existe  
5 qualquer restrição particular quanto à natureza da base usada neste estágio e qualquer base comumente usada Neste tipo de reação pode ser igualmente empregada neste contexto. Exemplos destas bases incluem trietilamina e diisopropiletilamina e assemelhados. A reação pode  
10 ocorrer sobre uma ampla faixa de temperaturas e a temperatura de reação exata não é de grande importância para a invenção. Os inventores acharam conveniente realizar a reação com aquecimento a partir da temperatura ambiente para refluxo. O tempo requerido para a reação  
15 também pode variar amplamente, na dependência de muitos fatores, notavelmente a temperatura de reação e a natureza dos reagentes. Entretanto, um período de tempo de 0,5 hora até vários dias será usualmente suficiente para proporcionar os derivados de amida **II**.

20 d) As sínteses de éteres encontram-se amplamente descritas na literatura e os procedimentos são conhecidos daqueles versados na técnica (Para condições de reação descritas na literatura que afetam essas reações vide, por exemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd  
25 Edition, Richard C. Larock, John Wiley & Sons, New York, N.Y. 1999). A transformação pode ser efetuada pelo emprego de condições de reação que são comumente

utilizadas na chamada "reação de **Mitsunobu**" que é conhecida daqueles versados na técnica e amplamente descrita (Hughes, David L. The Mitsunobu reaction. Organic Reactions, New York, 1992, 42 335-656). Os inventores

5 acharam conveniente acoplar a amida **II** com álcoois **IX** suportando um grupo de alquila inferior  $R^5$  (seja ele disponível comercialmente ou acessível pelos métodos descritos nas referências ou pelos métodos conhecidos na técnica, conforme for apropriado) sob condições que

10 empregam uma fosfina na forma de uma trialquilfosfina, tal como tributilfosfina, trifenilfosfina e assemelhadas e um composto diazo, tal como dietil-azodicarboxilato, diisopropil-azodicarboxilato (opcionalmente ligação de polímero), di-tert-butilazodicarboxilato, tetrametil azodicarboxamida e assemelhados, em um solvente comumente usado nestas transformações, tal como tetraidrofurano, tolueno, diclorometano e assemelhados. Não existe qualquer restrição particular quanto à natureza do solvente a ser empregado, a partir do momento

20 em que ele não tenha efeito adverso na reação ou nos reagentes envolvidos e que ele possa dissolver os reagentes, pelo menos em certa extensão. A reação pode ocorrer sobre uma ampla gama de temperaturas e a temperatura de reação exata não é da maior importância para

25 a invenção. Os inventores acharam conveniente realizar a reação com aquecimento a partir da temperatura ambiente até refluxo. O tempo requerido para a reação também pode variar amplamente, na dependência de muitos

fatores, notavelmente da temperatura de reação e da natureza dos reagentes. Entretanto, um período de 0,5 hora até vários dias será usualmente suficiente para proporcionar os compostos **Ia** do título.

5 e) O éter da fórmula **XI** é preparado sob as condições como descritas para o ponto d), com álcoois **X** portadores de um grupo de proteção (seja ele disponível comercialmente ou acessível pelos métodos descritos nas referências ou pelos métodos conhecidos na técnica,  
10 conforme for apropriado).

f) A remoção dos grupos de proteção a partir do composto da fórmula **XI**, proporcionando um composto da fórmula **XII**, na forma de uma amina livre ou qualquer um de seus sais adequados (por exemplo, ácido  
15 clorídrico, ácido trifluoroacético) é realizada utilizando-se condições comumente usadas nestes tipos de transformações e encontra-se amplamente descrita na literatura e conhecida daqueles versados na técnica (Para as condições de reação descritas na literatura que afetam estas reações, vide, por exemplo: Theodora W. Greene,  
20 Peter G. M. Wuts, Protective groups in organic synthesis, 3rd Edition, Wiley Interscience 1999).

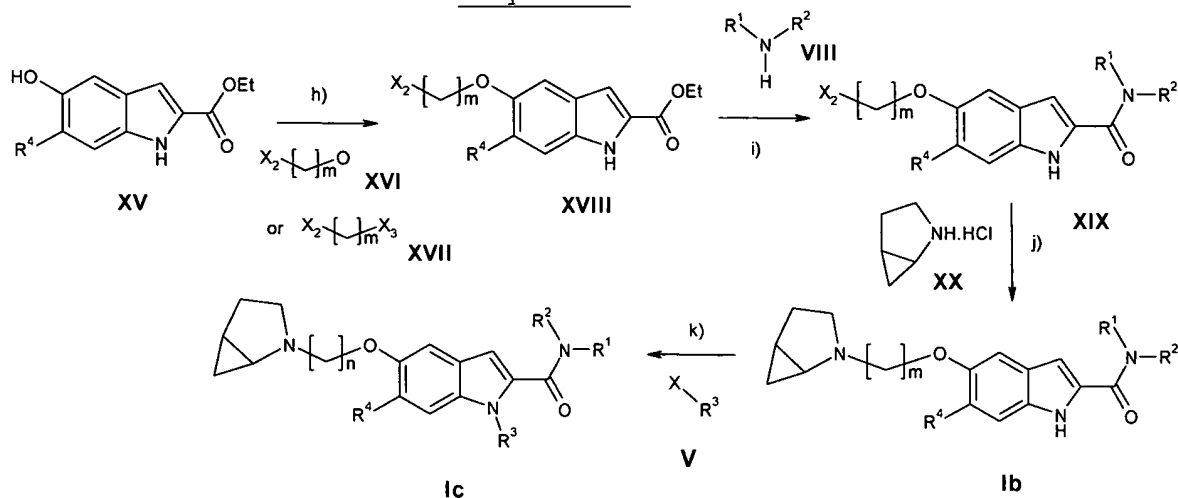
g) A introdução de um substituinte de alquila inferior proporcionando um composto da fórmula **Ia**  
25 pode ser realizada utilizando-se *aminação redutora* de várias cetonas ou aldeídos **XIII** com a amina **XII** como amina livre ou qualquer um de seus sais adequados (por exemplo, ácido clorídrico, ácido trifluoroacético). A

*aminação redutora* encontra-se amplamente descrita na literatura e os procedimentos são conhecidos daqueles versados na técnica (Para as condições de reação descritas na literatura que afetam estas reações vide, por exemplo: Trost, B. M.; Fleming, I., *Comprehensive Organic Synthesis*, Ed. Pergamon Press 1991 or Zaragoza, F., Stephensen, H., Knudsen, S. M., Pridal, L., Wulff, B. S., Rinvall, K. *Journal of Medicinal Chemistry* 2004, 47, 2833 or A. F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff and R. K. Shah, *Journal of Organic Chemistry*, 1996, 61, 3849).

Alternativamente, a amina **XII** como amina livre ou qualquer um de seus sais adequados (por exemplo, ácido clorídrico, ácido trifluoroacético) é convenientemente alquilada com um reagente de alquilação adequado **XIV** sob condições básicas para proporcionar acesso aos derivados indol **Ia**.

Uma síntese dos compostos da fórmula **I**, em que G significa G2, encontra-se exposta no esquema 2.

## Esquema 2



h) Os éteres da fórmula **XVIII** são preparados a partir de etil éster de ácido 5-hidroxi-indol-2-carboxílico **XV** e a halógeno-ou pseudo-halógeno-álcool **XVI** adequado sob as condições descritas de acordo com o ponto d).

Alternativamente, eles podem ser preparados dos por alquilação de etil éster de ácido 5-hidroxi-indol-2-carboxílico **XV**, utilizando-se bis-halogeno (cloro, bromo, iodo) ou pseudo-halogeno-alcanos **XVII** (por exemplo, trifluorometilmetanossulfonil, paratoluenossulfonil, metanossulfonil e assemelhados) sob as condições descritas sob o ponto a).

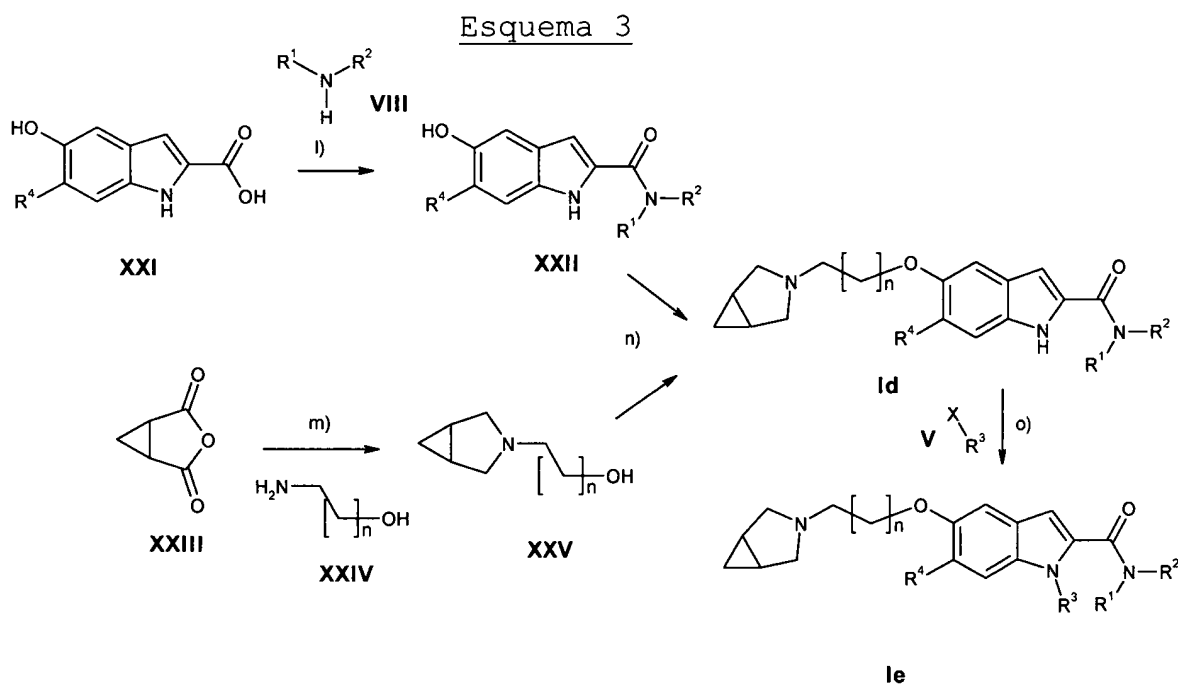
i) As amidas da fórmula **XIX** são preparadas sob as condições descritas sob o ponto c).

j) Os compostos da fórmula **Ib** são preparados a partir de um composto da fórmula **XIX** e cloridrato de 2-aza-biciclo[3.1.0]hexano **XX** sob as condições descritas de acordo com o ponto a). A preparação de 2-

aza-biciclo[3.1.0]hexano e de seu sal **xx** (Registros CAS Nos. 841302-37-2 e 27202-71-7) são conhecidas na literatura (por exemplo, Hamann, Lawrence G.; Khanna, Ashish; Kirby, Mark S.; Magnin, David R.; Simpkins, Ligaya M.; Sutton, James C.; Robl, Jeffrey, Preparation of adamantylglycinamida inhibitors of dipeptidyl peptidase IV, WO 2005012249A2, 2005).

1) Os indóis **Ib** podem ser os produtos desejados, entretanto, eles podem ser opcionalmente submetidos a uma reação de alquilação subsequente, tal como descrita anteriormente sob o ponto a) para fornecer os compostos desejados **Ic**.

Os compostos da fórmula **I**, em que G significa G3, podem ser preparados de acordo com o método descrito no esquema 3.



1) O acoplamento de ácidos carboxílicos com aminas encontra-se amplamente descrito na literatu-

ra e os procedimentos são conhecidos daqueles versados na técnica (Para as condições de reação descritas na literatura que afetam estas reações vide, por exemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999). O ácido carboxílico **XXI** pode ser convenientemente transformado para a amida respectiva através de acoplamento com uma amina **VIII** (seja ela disponível comercialmente ou  
5 acessível pelos métodos descritos nas referências ou pelos métodos conhecidos na técnica, conforme for apropriado) pelo emprego do uso de reagentes de acoplamento. Por exemplo, reagentes de acoplamento tais como N, N'-carbonildiimidazol, N,N'-diciclohexil-carbodiimida, cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridínio-3-óxido, 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol, tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurônio e assemelhados  
10 podem ser igualmente empregados para afetar esta transformação. Os inventores acharam ser conveniente realizar a reação em um solvente tal como dimetilformamida e na presença de uma base. Não existe qualquer restrição particular quanto à natureza do solvente  
15 a ser empregado, a partir do momento em que não tenha qualquer efeito prejudicial na reação ou nos reagentes envolvidos e que possa dissolver os reagentes, pelo menos em certa extensão. Exemplos de solventes que são  
20

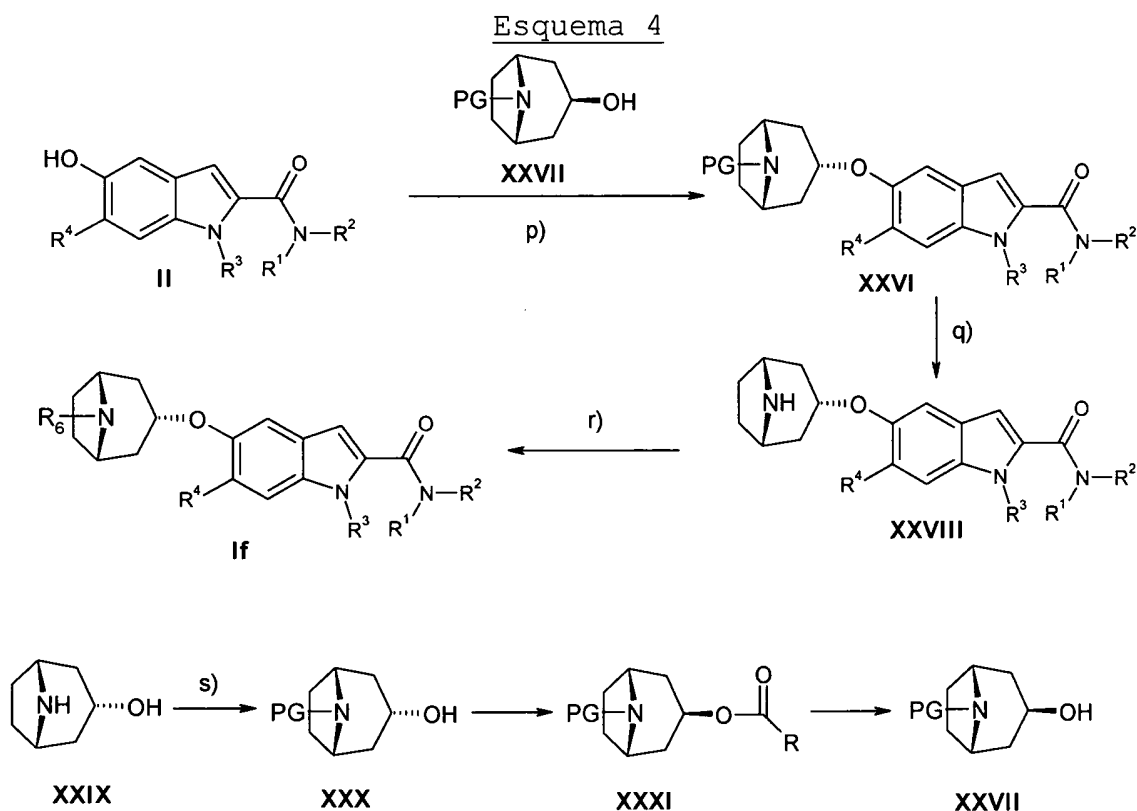
adequados incluem: dimetilformamida, diclorometano, di-  
oxana, tetraidrofurano e assemelhados. Não existe  
qualquer restrição particular quanto à natureza da base  
usada neste estágio e qualquer base comumente usada  
5 Neste tipo de reação pode ser igualmente empregada nes-  
te contexto. Exemplos destas bases incluem trietilami-  
na e diisopropiletilamina e assemelhados. A reação po-  
de ocorrer sobre uma ampla faixa de temperaturas e a  
temperatura de reação exata não é de importância cruci-  
10 al para a invenção. Os inventores acharam conveniente  
realizar a reação com aquecimento a partir da tempera-  
tura ambiente para refluxo. O tempo requerido para a  
reação também pode variar amplamente, na dependência de  
muitos fatores, notavelmente a temperatura de reação e  
15 a natureza dos reagentes. Entretanto, um período de  
tempo variável de 0,5 hora até vários dias será usual-  
mente suficiente para proporcionar os derivados de ami-  
da **XXII**.

m) Os compostos da fórmula **XXV** podem ser  
20 preparados a partir de anidrido de ácido ciclopropano-  
2,3-dicarboxílico **XXIII** disponível comercialmente e um  
amino-álcool adequado **XXIV** por introdução de amida se-  
guida por uma redução. Estes métodos encontram-se des-  
critos na literatura e são conhecidos daqueles versados  
25 na técnica (Para as condições de reação que estão des-  
critas na literatura vide, por exemplo: Kollmeyer, Wil-  
ly D., 3-Benzyl-3-azabicyclo(3.1.0)hexane-2,4-dione, US  
4183857, 1980)

n) Os derivados de éter da fórmula **Id** são preparados sob as condições descritas sob o ponto d).

o) Os indóis **Id** podem ser produtos desejados, entretanto, eles podem ser opcionalmente submetidos a uma reação de alquilação subsequente tal como descrita anteriormente sob o ponto a) para proporcionar os compostos **Ie** desejados.

Os compostos da fórmula **I**, em que G significa G4, podem ser preparados de acordo com os métodos descritos no esquema 4.



p) Os compostos da fórmula **XXVI** podem ser preparados por acoplamento de um composto da fórmula **II** com um álcool adequadamente protegido da fórmula **XXVII** conforme descrito sob o ponto d).

q) Os compostos da fórmula **XXVIII** podem ser obtidos a partir dos compostos da fórmula **XXVI** por remoção do grupo de proteção PG sob condições de desproteção adequadas, conforme descrito sob o ponto f),  
5 por exemplo, utilizando-se uma solução de ácido clorídrico em etil acetato quando o grupo de proteção é tert-butiloxycarbonil (outros ácidos tais como ácido trifluoroacético, ácido fosfórico, ácidos p-toluenossulfônicos e assemelhados também podem ser usa-  
10 dos); outros grupos de proteção conhecidos na técnica podem ser removidos por meio de métodos apropriados (Para as condições de reação descritas na literatura que afetam estas reações vide, por exemplo: Protective groups in organic synthesis, 3rd Edition, Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, Wiley Interscience 1999).  
15 Os compostos da fórmula **XXVIII** podem ser isolados na forma de compostos neutros ou como sais de ácidos orgânicos ou inorgânicos.

r) Os compostos da fórmula **XXVIII** podem  
20 ser convertidos em compostos da fórmula **If** utilizando-se métodos descritos sob o ponto g).

s) Um álcool da fórmula **XXVII** adequadamente protegido pode ser preparado a partir da nortropina **XXIX** disponível comercialmente pela introdução de um  
25 grupo de proteção adequado, por exemplo, pela reação com tert-butildicarbonato em um solvente adequado, tal como tetraidrofurano, entre 0°C e 80°C, preferentemente sob temperatura ambiente, ou de acordo com outros méto-

dos conhecidos na técnica, para proporcionar compostos da fórmula **XXX**. Outros grupos de proteção são adequados (Para as condições de reação descritas na literatura que afetam estas reações vide, por exemplo: Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, Protective groups in organic synthesis, 3rd Edition, Wiley Interscience 1999). Os compostos da fórmula **XXX** são convertidos para os ésteres da fórmula **XXXI** por reação com um ácido carboxílico adequado (tal como ácido 4-nitrobenzóico) na presença de uma fosfina e de composto diazo. A transformação pode ser efetuada pelo emprego de condições de reação que são comumente utilizadas na chamada "reação de **Mitsunobu**" que é conhecida daqueles versados na técnica e amplamente descrita (Hughes, David L. The Mitsunobu reaction. Organic Reactions, New York, 1992, 42 335-656), conforme salientado no ponto d). Os compostos da fórmula **XXVII** são obtidos a partir dos compostos da fórmula **XXXI** por hidrólise do éster sob condições conhecidas na técnica, por exemplo, utilizando-se monodrato de hidróxido de lítio em um solvente adequado ou mistura de solventes, tais como, por exemplo, metanol ou água e tetraidrofurano, ou utilizando-se outros métodos conhecidos na técnica.

Conforme se descreveu anteriormente, os compostos da fórmula I de acordo com a presente invenção podem ser usados como medicamentos para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de H3.

Neste contexto, a expressão "enfermidades associadas com a modulação de receptores de H3" significa enfermidades que podem ser tratadas e/ou prevenidas por modulação dos receptores de H3. Essas enfermidades abrangem, sendo que não se fica limitado às mesmas, obesidade, síndrome metabólica (síndrome X), enfermidades neurológicas incluindo doença de Alzheimer, demência, disfunção de memória relacionada com a idade, debilitação cognitiva suave, déficit cognitivo, distúrbio de hiperatividade de déficit de atenção, epilepsia, dor neuropática, dor inflamatória, enxaqueca, doença de Parkinson, esclerose múltipla, choque, vertigem, esquizofrenia, depressão, vício, enjôo de movimento e distúrbios do sono incluindo narcolepsia, e outras enfermidades incluindo asma, alergia, respostas aéreas induzidas por alergia, congestão, enfermidade pulmonar obstrutiva crônica e distúrbios gastrintestinais.

Em um aspecto preferível, a expressão "enfermidade associada com a modulação de receptores de H3" refere-se a obesidade, síndrome metabólica (síndrome X), e outros distúrbios alimentares, com a obesidade sendo especialmente preferida.

Conseqüentemente, a invenção refere-se também a composições farmacêuticas que compreendem um composto tal como definido anteriormente e um carreador e/ou adjuvante farmacêuticamente aceitável.

Além disso, a invenção refere-se aos compostos tais como definidos anteriormente para o uso co-

mo substâncias terapeuticamente ativas, articularmente como substâncias ativas terapêuticas para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de H3.

5                   Em outra concretização, a invenção refere-se a um método para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de H3, método esse que compreende administrar uma quantidade terapeuticamente ativa de um composto da  
10 fórmula I a um ser humano ou animal. Prefere-se um método para o tratamento e/ou prevenção de obesidade.

A invenção refere-se ainda ao uso de compostos da fórmula I tais como definidos anteriormente para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que se  
15 encontram associadas com a modulação de receptores de H3.

Adicionalmente, a invenção refere-se ao uso de compostos da fórmula I tais como definidos anteriormente, para a preparação de medicamentos para o  
20 tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de H3. Prefere-se o uso de compostos da fórmula I, tais como definidos anteriormente, para a preparação de medicamentos para o tratamento e/ou prevenção de obesidade.

25                   Além disso, a presente invenção refere-se ao uso de um composto da fórmula I para a manufatura de um medicamento para o tratamento e prevenção de obesidade em um paciente que também está recebendo tratamen-

to com um inibidor de lípases e com particularidade em que o inibidor de lípases é orlistat.

Constitui um outro objetivo da presente invenção proporcionar um método para o tratamento ou  
5 prevenção de obesidade e distúrbios relacionados com obesidade que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de acordo com a fórmula **I** em combinação ou associação com uma quantidade terapeuticamente efetiva de outras drogas  
10 para o tratamento de obesidade ou distúrbios alimentares, de maneira tal que em conjunto eles proporcionam alívio efetivo. Outras drogas que são adequadas incluem, sendo que não se fica limitado às mesmas, agentes anoréticos, inibidores de lípases, inibidores de reapreensão de serotonina seletivos (SSRI) e agentes que  
15 estimulam o metabolismo da gordura do corpo. Combinações ou associações dos agentes mencionados anteriormente podem abranger administração separada, sucessiva ou simultânea.

20 O termo "inibidor de lípases" refere-se aos compostos que são capazes de inibir a ação de lípases, por exemplo, lípases gástricas e pancreáticas. Por exemplo, orlistat e lipstatin conforme descritos na patente U.S. N° 4.598.089, são potentes inibidores de  
25 lípases. O lipstatin é um produto de origem microbiana natural, e o orlistat é o resultado de uma hidrogenação de lipstatin. Outros inibidores de lípases incluem uma classe de compostos comumente referidos como pancicli-

nas. As panciclinas são análogos de orlistat Mutoh et al., 1994). O termo "inibidor de lípases" refere-se também a inibidores de lípases de aglutinação de polímeros, por exemplo, descritos no Pedido de Patente Internacional WO99/34786 (Geltex Pharmaceuticals Inc.). Estes polímeros são caracterizados pelo fato de que eles foram substituídos com um ou mais grupos que inibem as lípases. O termo "inibidor de lípases" também compreende os sais farmacologicamente aceitáveis destes compostos. O termo "inibidor de lípases" refere-se preferentemente a tetraidrolipestatin. A administração de uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto de acordo com a fórmula I em combinação ou associação com uma quantidade terapêuticamente efetiva de tetraidrolipestatin é especialmente preferida.

O tetraidrolipestatin (orlistat) é um composto conhecido de utilidade para o controle ou prevenção de obesidade e hiperlipidemia. Vide, a patente U.S. Nº 4.598.089, concedida em 1 de julho de 1986, que também expõe processos para produzir orlistat e a patente U.S. Nº 6.004.996, a qual expõe composições farmacêuticas apropriadas. Outras composições farmacêuticas adequadas encontram-se descritas, por exemplo, por exemplo, nos Pedidos de Patente Internacionais WO 00/09122 e WO 00/09123. Processos adicionais adequados para a preparação de orlistat encontram-se expostos nas publicações dos Pedidos de Patente Internacionais Nos. 185.359, 189.577, 443.449 e 524.495.

Agentes anoréticos adequados de uso em combinação com um composto da presente invenção incluem, sendo que não se fica limitado aos mesmos, APD356, aminorex, anfecloral, anfetamina, axoquina, benzfetamina, bupropion, clorfentermina, clobenzorex, cloforex, clominorex, clortermina, CP945598, ciclexedrina, CYT009-GhrQb, dexfenfluramina, dextroafetamina, dietilpropion, difemetoxidina, N-etilanfetamina, fenbutrazato, fenfluramina, fenisorex, fenproporex, fludorex, fluminorex, furfurilmetilanfetamina, levamfetamina, levofacetoperano, mazindol, mefenorex, metamfepramum, metanfetamina, metreleptina, norpseudofedrina, pentorex, fendimetrazina, fenmetrazina, fentermina, fenilpropanolamina, picilorex, rimonabant, sibutramina, SLV319, SNAP 7941, SR147778 (Surinabant), extrato de planta esteroidal (por exemplo, P57) e TM30338 e os seus e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Os agentes anoréticos de maior preferência são sibutramina, rimonabant e fentermina.

Inibidores de reapreensão de serotonina seletivos adequados de uso em combinação com um composto da presente invenção incluem: fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina, e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Agentes adequados que estimulam o metabolismo da gordura do corpo incluem, sendo que não se fica limitado aos mesmos, agonista de hormônio de crescimento (por exemplo, AOD-9604).

O uso de um composto da fórmula **I** na manufatura de um medicamento para o tratamento e prevenção de obesidade em um paciente que também está recebendo tratamento com um composto selecionado a partir do grupo que consiste de um inibidor de lípases, um agente anorético, um inibidor de reapreensão de serotonina seletivo, e um agente que estimula o metabolismo da gordura do corpo, também constitui um objetivo da presente invenção.

O uso de um composto da fórmula **I** na manufatura de um medicamento para o tratamento e prevenção de obesidade em um paciente que também está recebendo tratamento com um inibidor de lípases, preferentemente com tetraidrolipstatin, também constitui um objetivo da presente invenção.

Constitui outro objetivo preferido proporcionar um método de tratamento ou prevenção de diabetes do Tipo II (diabetes mellitus não dependente de insulina (NIDDM)) em um ser humano que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de acordo com a fórmula **I** em combinação ou associação com uma quantidade terapeuticamente efetiva de um inibidor de lípases, com particularidade em que o inibidor de lípases é tetraidrolipstatin. Também, um objetivo da invenção é o método tal como descrito anteriormente para a administração simultânea, separada ou sucessiva de um composto de acordo com a fórmula **I** e um inibidor de lípases, com particularidade tetraidrolips-

tatin.

Constitui ainda outro objetivo preferido proporcionar um método de tratamento ou prevenção de diabetes do Tipo II (diabetes mellitus não dependente de insulina (NIDDM)) em um ser humano que compreende a  
 5 administração de uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto de acordo com a fórmula **I** em combinação ou associação com uma quantidade terapêuticamente efetiva de um agente anti-diabético.

10 O termo "agente anti-diabético" refere-se aos compostos que são selecionados a partir do grupo que consiste de: 1) agonistas de PPAR $\alpha$  tais como pioglitazona (actos) or rosiglitazona (avandia), e semelhantes; 2) biguanidas tais como metformina (glucofage),  
 15 e assemelhadas; 3) sulfonilurêias tais como glibenclâmida, glimepirida (amaril), glipizida (glucotrol), gliburida (DiaBeta), e assemelhados; 4) nonsulfonilurêias, tais como nateglinida (starlix), repaglimida (prandin), e assemelhados; 5) agonistas de PPAR $\alpha$ / $\beta$  tais como GW-  
 20 2331, e assemelhados; 6) DPP-IV- inibidores tais como LAF-237 (vildagliptin), MK-0431, BMS-477118 (saxagliptin) ou GSK23A e assemelhados; 7) ativadores de Glucocinase, tais como os compostos expostos na, por exemplo, WO 00/58293 A1, e assemelhados; 8) inibidores de  
 25  $\alpha$ -Glucosidase, tais como acarbose (precose) ou miglitol (gliset), e outros assemelhados.

Também um objetivo da invenção é o método tal como descrito anteriormente para a administração

simultânea, separada ou sucessiva de um composto de acordo com a fórmula **I** e uma quantidade terapeuticamente efetiva de um agente anti-diabético.

O uso de um composto da fórmula **I** na manufatura de um medicamento para o tratamento e prevenção de diabetes do Tipo II em um paciente que também está recebendo tratamento com um agente anti-diabético também constitui um objetivo da presente invenção.

Constitui ainda um objetivo preferido proporcionar um método de tratamento ou prevenção de dislipidemias em um ser humano que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de acordo com a fórmula **I** em combinação ou associação com uma quantidade terapeuticamente efetiva de um agente de abaixamento de lipídeos.

O termo "agente de abaixamento de lipídeos" refere-se a compostos selecionados a partir do grupo que consiste de: 1) seqüestrantes de ácido de biliar, tais como colestiramina (questuran), colestipol (colestid), e assemelhados; 2) HMG-CoA inibidores de reductase, tais como atorvastatin (lipitor), cerivastatin (baycol), fluvastatin (lescol), pravastatin (pravachol), simvastatin (zocor) e assemelhados; 3) inibidores de absorção de colesterol tais como ezetimibe, e assemelhados; 4) inibidores de CETP, tais como torcetrapib, JTT 705, e assemelhados; 5) PPAR $\alpha$ -agonistas tais como bezafibrato, gemfibrozil (lopil), fenofibrato (lipidil), bezafibrato (bezalip), e assemelhados; 6)

inibidores de síntese de lipoproteínas, tais como nia-  
cina, e assemelhados; e 7) agonistas receptores de nia-  
cina, tais como ácido nicotínico, e assemelhado.

Também um objetivo da invenção é constitu-  
5 ido pelo método tal como descrito anteriormente adequa-  
do para a administração simultânea, separada ou suces-  
siva de um composto de acordo com a fórmula **I** e uma  
quantidade terapeuticamente efetiva de um agente de a-  
baixamento de lipídeos.

10 O uso de um composto da fórmula **I** na manu-  
fatura de um medicamento para o tratamento e prevenção  
de dislipidemia em um paciente que também está receben-  
do tratamento com um agente de abaixamento de lipídeos,  
constitui também um objetivo da presente invenção.

15 Constitui outro objetivo preferido propor-  
cionar um método de tratamento ou prevenção de hiper-  
tensão em um ser humano, o qual compreende a adminis-  
tração de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um  
composto de acordo com a fórmula **I** em combinação ou as-  
20 sociação com uma quantidade terapeuticamente efetiva de  
um agente anti-hipertensivo.

O termo "agente anti-hipertensivo" ou "a-  
gente de abaixamento de pressão sanguínea" refere-se a  
compostos que são selecionados a partir do grupo que  
25 consiste de: 1) Inibidores de Enzima Conversora de An-  
giotensão (ACE), incluindo benazepril (lotensin), cap-  
topril (capoten), enalapril (vasotec), fosinopril (mo-  
nopril), lisinopril (prinivil, zestril), moexipril (u-

nivasc), perindopril (coversum), quinapril (accupril), ramipril (altace), trandolapril (mavik), e assemelhados; 2) Antagonistas Receptores de Angiotensão II, incluindo candesartan (atacand), eprosartan (teveten),  
5 irbesartan (avapro), losartan (cozaar), telmisartan (micadisc), valsartan (diovan), e assemelhados; 3) Bloqueadores Adrenérgicos (periféricos ou centrais), tais como os bloqueadores beta-adrenérgicos incluindo acebutolol (sectrol), atenolol (tenormin), betaxolol (ker-  
10 lum), bisoprolol (zebeta), carteolol (cartrol), metoprolol (lopressor; topol-XL), nadolol (corgard), penbutolol (levatol), pindolol (visken), propranolol (in-deral), timolol (blockadren) e assemelhados; bloqueadores alfa/beta adrenérgicos, incluindo carvedilol (co-  
15 reg), labetalol (normodyne), e assemelhados; bloqueadores adrenérgicos alfa-1, incluindo prazosin (mini-press), doxazosin (cardura), terazosin (hytrin), fenoxibenzamina (dibenzylamine), e assemelhados; bloqueadores adrenérgicos neuronais periféricos, incluindo guanadrel  
20 (hylorel), guanetidina (ismelin), reserpina (serpasil), e assemelhados; bloqueadores adrenérgicos alfa-2, incluindo a-metildopa (aldomet), clonidina (catapres), guanabenz (wytensin), guanfacina (tenex), e assemelhados; 4) Dilatadores de Vasos Sanguíneos (Vasodilatadores)  
25 res) incluindo hidralazina (apresolina), minoxidil (lonitren), clonidina (catapres), e assemelhados; 5) Bloqueadores de Canla de Cálcio, incluindo amlodipina (norvasc), felodipina (plendil), isradipina (dynacirc),

nicardipina (cardine sr), nifedipina (procardia, adalat), nisoldipina (sular), diltiazem (cardizem), verapamil (isoptil), e assemelhados; 6) Diuréticos, tais como tiazidas e agentes semelhantes a tiazidas, incluindo hidrociorotiazida (hydrodiuril, microzida), clorotiazida (diuril), clortalido (hygroton), indapamida (lozol), metolazum (mykrox), e assemelhados; diuréticos de alça, tais como bumetanida (bumex) e furosemida (lasix), ácido etacrínico (edecrin), torsemida (demadex), e assemelhados; diuréticos de restrição de potássio, incluindo amilorida (midamor), triamterene (dyrenium), spironolactum (aldactum), e a tiamenidina (symcor) e assemelhados; 7) Inibidores de Tirosina Hidroxilase, incluindo metirosina (demser), e assemelhados; 8) Inibidores de Endopeptidase Neutros, incluindo BMS-186716 (omapatrilat), UK-79300 (candoxatril), ecadotril (sinorphan), BP-1137 (fasidotril), UK-79300 (sapatrilat) e assemelhados; e 9) Antagonistas de Endotélio, incluindo tezocentan (R00610612), A308165, e assemelhados.

Constitui também um objetivo da invenção um método tal como descrito anteriormente para a administração simultânea, separada ou sucessiva de um composto de acordo com a fórmula I e uma quantidade terapêuticamente efetiva de um agente anti-hipertensivo.

O uso de um composto da fórmula I na manufatura de um medicamento para o tratamento e prevenção de hipertensão em um paciente que também já está recebendo tratamento com agente anti-hipertensivo, também

constitui um objeto da presente invenção.

Tal como descrito anteriormente, os compostos da fórmula I e seus sais farmacêuticamente aceitáveis possuem propriedades farmacológicas valiosas.

5 Especificamente, constatou-se que os compostos da presente invenção são bons antagonistas e/ou agonistas inversos dos receptores de histamina 3 (H3R).

O teste exposto em seguida foi realizado com a finalidade de se determinar a atividade dos compostos da fórmula (I).

10

Ensaio de aglutinação com  $^3\text{H}$ -(R) $\alpha$ -metil-histamina

Realizaram-se experiências de aglutinação por saturação utilizando-se membranas HR3-CHO preparadas conforme descrito em Takahashi, K, Tokita, S., Kotani, H. (2003) J. Pharmacol. Exp. Therapeutics 307, 213-218.

15

Incubou-se uma quantidade apropriada de membrana (60 a 80  $\mu\text{g}$  proteína/cavidade) com concentrações crescentes de  $^3\text{H}$ -(R) $\alpha$ -metil-histamina dicloridrato (0,10 a 10 nM). Aglutinação não específica foi determinada utilizando-se um excesso de 200 vezes de (R) $\alpha$ -Metil-histamina diidrobrometo frio (concentração final de 500 nM). A incubação foi realizada sob temperatura ambiente (em placas de cavidades profundas com agitação

20

25 durante três horas). O volume final em cada cavidade foi de 250  $\mu\text{l}$ . A incubação foi seguida por rápida filtração em filtros GF/B (pré-embebidos com 100  $\mu\text{l}$  de 0,5% PEI em Tris 50 mM com agitação a 200 rpm durante

duas horas). A filtração foi realizada utilizando-se um colhedor de células e as placas de filtro foram então lavadas cinco vezes com amortecedor de lavagem esfriado com gelo que continha 0,5 M NaCl. Depois da colheita, as placas foram secadas a 55°C durante 60 minutos, então adicionou-se fluido de cintilação (Microscint 40, 40 microl em cada cavidade) e a quantidade de radioatividade foi determinada em contador de topo Packard depois de agitação das placas durante duas horas a 200 rpm sob temperatura ambiente.

Amortecedor de Aglutinação: 50 mM Tris-HCl pH 7,4 e 5 mM  $\text{MgCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$  pH 7,4. Amortecedor de Lavagem: 50 mM Tris-HCl pH 7,4 e 5 mM  $\text{MgCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$  e 0,5 M NaCl pH 7,4.

Medição indireta de afinidade de agonistas inversos de  $\text{H}_3\text{R}$ : doze concentrações crescentes (variáveis de 10  $\mu\text{M}$  a 0,3 nM) dos compostos selecionados foram sempre testadas em experiências de aglutinação de competição utilizando-se membrana da linha de células HR3-CHO humanas. Uma quantidade apropriada de proteína, por exemplo, aproximadamente 500 cpm de aglutinação de RAMH sob  $K_d$ , foram incubadas durante 1 hora sob temperatura ambiente em 250  $\mu\text{l}$  volume final em placas de 96 cavidades na presença de  $^3\text{H}$ -(R) $\alpha$ -metil-histamina (1 nM concentração final =  $K_d$ ). Aglutinação não específica foi determinada utilizando-se um excesso de 200 vezes de (R) $\alpha$ -metil-histamina diidrobrometo frio.

Todos os compostos foram testados sob uma

única concentração em duplicatas. Os compostos que mostraram uma inibição de [<sup>3</sup>H]-RAMH de mais de 50% foram testados novamente para se determinar IC<sub>50</sub> em uma experiência de diluição em série. Calcularam-se K<sub>i</sub>'s a  
5 partir de IC<sub>50</sub> 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<sub>i</sub> dentro da faixa de cerca de 1 nM até cerca de 1000 nM, preferentemente de cerca de 0,1 nM até  
10 cerca de 100 nM, e ainda com maior preferência cerca de 0,1 nM até cerca de 30 nM. A tabela seguinte mostra valores medidos para alguns compostos selecionados da presente invenção.

|           | K <sub>i</sub> (nM) |
|-----------|---------------------|
| Exemplo 1 | 30                  |
| Exemplo 5 | 40                  |
| Exemplo 6 | 26                  |

15 Demonstração de atividades biológicas adicionais dos compostos da presente invenção pode ser alcançada através de ensaios *in vitro*, *ex vivo*, e *in vivo* que são amplamente conhecidos na técnica. Por exemplo, para demonstrar a eficácia de um agente farmacêutico  
20 para o tratamento de distúrbios relacionados com obesidade tais como diabetes, Síndrome X, ou enfermidade aterosclerótica e distúrbios relacionados, tais como hipertrigliceridemia e hipercolesteremia, podem utilizar-

se os ensaios expostos em seguida.

#### **Método para Medir Níveis de Glicose no Sangue**

Camundongos db/db (obtidos a partir da Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME) são sangrados  
5 (seja pelo olho ou por veia da cauda) e agrupados de acordo com níveis de glicose do sangue média. Eles são dosados oralmente (por distribuição em um veículo farmacologicamente aceitável) com o composto de teste uma vez diariamente durante 7 a 14 dias. Neste ponto, os  
10 animais são sangrados novamente pelo olho ou veia da cauda e determinam-se os níveis de glicose do sangue.

#### **Método para Medir Níveis de Triglicérides**

Camundongos hApoA1 (obtidos a partir da Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME) são sangrados  
15 (seja pelo olho ou por veia da cauda) e agrupados de acordo com níveis de triglicérides de soro médio equivalentes. Eles são então dosados oralmente (por distribuição em um veículo farmacologicamente aceitável) com o composto de teste uma vez diariamente durante 7 a  
20 14 dias. Os animais são sangrados novamente pelo olho ou veia da cauda e determinam-se os níveis dos triglicérides de soro.

#### **Método para Medir Níveis de Colesterol HDL**

Para se determinarem os níveis de colesterol-HDL, camundongos hApoA1 são sangrados e agrupados  
25 com níveis de colesterol-HDL de plasma equivalentes. Os camundongos são dosados oralmente uma vez por dia com veículo ou composto de teste durante 7 até 14 dias,

e então sangrados no dia seguinte. O plasma é analisado quanto ao colesterol - HDL.

Os compostos da fórmula (I) e os seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis podem ser usados  
5 como medicamentos, por exemplo, na forma de preparados farmacêuticos para administração entérica, parentérica ou tópica. Eles podem ser administrados, por exemplo, de forma peroral, por exemplo, na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas de gelatina dura e ma-  
10 cia, soluções, emulsões ou suspensões, de forma retal, por exemplo, na forma de supositórios, de forma parenteral, por exemplo, na forma de soluções de injeção ou soluções de infusão, ou topicamente, por exemplo, na forma de ungüentos, cremes ou óleos.

15 A produção dos preparados farmacêuticos pode ser realizada de uma maneira que será familiar a qualquer pessoa versada na técnica, ao trazer os compostos de fórmula (I) descritos e os seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis a uma forma de admi-  
20 nistração galênica em conjunto com materiais carreadores sólidos ou líquidos terapeuticamente compatíveis e, se desejado, adjuvantes farmacêuticos usuais.

Materiais carreadores que são adequados são não apenas materiais carreadores inorgânicos, mas  
25 também materiais carreadores orgânicos. Assim, por exemplo, lactose, amido de milho ou seus derivados, talco, ácido esteárico ou os seus sais poderão ser utilizados como materiais carreadores para comprimidos, com-

primidos revestidos, drágeas e cápsulas de gelatina dura. Materiais carreadores adequados para cápsulas de gelatina macia são, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras e polióis semi-sólidos e líquidos (entretanto, 5 na dependência da natureza do ingrediente ativo, nenhum excipiente será requerido no caso das cápsulas de gelatina macia). Os materiais carreadores que são adequados para a produção de soluções e xaropes compreendem, por exemplo, água, polióis, sacarina, açúcar invertido 10 e outros assemelhados. Os materiais portadores que são adequados para soluções injetáveis compreendem, por exemplo, água, álcoois, polióis, glicerol e óleos vegetais. Os materiais portadores que são adequados para supositórios compreendem, por exemplo, óleos naturais 15 ou endurecidos, ceras, gorduras e polióis semi-líquidos ou líquidos. Os materiais carreadores que são adequados para preparados tópicos compreendem glicerídeos, glicerídeos semi-sintéticos e sintéticos, óleos hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, álcoois 20 graxos líquidos, esteróis, polietileno glicóis e derivados de celulose.

Estabilizadores, preservativos, agentes de umedecimento e emulscionamento, agentes de aperfeiçoamento de consistência, agentes de aperfeiçoamento de 25 aroma, sais para variação de pressão osmótica, substâncias amortecedoras, de solubilização, corantes e agentes de dissimulação e antioxidantes usuais entram em consideração como adjuvantes farmacêuticos.

A dosagem dos compostos da fórmula (I) poderá variar dentro de amplos limites, dependentes da enfermidade a ser controlada, da idade e da condição individual do paciente, bem como da modalidade de administração e será, naturalmente, ajustada aos requisitos individuais em cada caso particular. Para pacientes adultos, entra em consideração uma dosagem diária de cerca de 1 a 1000 mg, especialmente cerca de 1 a 100 mg. Na dependência da dosagem é conveniente administrar a dosagem diária em várias unidades de dosagem.

Convenientemente, os preparados farmacêuticos contêm cerca de 0,1-500 mg, de preferência 0,5-100 mg, de um composto da fórmula (I).

Os Exemplos seguintes servem para ilustrar a presente invenção de maneira mais detalhada. Não obstante, os mesmos não se destinam a limitar o seu escopo de forma alguma.

### **Exemplos**

#### Intermediários

##### 20 Intermediário 1

[ 5-Hidroxi-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il] - morfolin-4-il-metanona

a) Etapa 1: Etil éster de ácido 5-benziloxi-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-carboxílico

25 Uma solução de etil éster de ácido 5-benziloxiindol-2-carboxílico (comprado na Biosynth, ref B2000, 2,26 g, 1,0 equivalente) em dimetilformamida (15 ml) foi adicionada a uma suspensão de

hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo, 367 mg, 1,2 equivalentes) em dimetilformamida. A mistura de reação foi submetida a agitação 50 minutos a 70°C. Adicionou-se 2,2,2-trifluoroetiltrifluorometanossulfonato (3,0 g, 1,7 equivalentes) e a mistura de reação foi submetida a agitação durante a noite a 70°C. A mistura de reação foi dividida entre etil acetato e água. A camada aquosa foi extraída com etil acetato e as frações orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, evaporadas para secagem e purificadas em eluição de sílica com cicloexano/etil acetato 9:1 para proporcionar 1,9 g (66%) do produto desejado na forma de um sólido amarelo claro. MS (m/e): 378,5 (MH<sup>+</sup>, 100%).

15 b) Etapa 2: Etil éster de ácido 5-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-carboxílico

Uma mistura de etil éster de ácido 5-benziloxi-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-carboxílico (intermediário 1, etapa a, 13,6 g, 1,0 equivalente) e paládio em carvão vegetal ativado (10%, em peso, 1,15 g, 0,03 equivalente) em etil acetato (700 ml), foi vigorosamente agitada durante 4 dias sob temperatura ambiente e sob uma atmosfera de hidrogênio (1 Atm). O sólido foi removido por filtração e lavado com etil acetato. O filtrado foi evaporado para secagem e purificado em eluição de sílica com 1:4 cicloexano/etil acetato para proporcionar 8,6 g (83%) do produto dese-

jado na forma de um sólido branco. MS (m/e): 288,5 (MH<sup>+</sup>, 100%).

c) Etapa 3: Ácido 5-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-carboxílico

5                    Uma mistura de etil éster de ácido 5-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-carboxílico (Intermediário 1, etapa b, 8,5 g, 1,0 equivalente), monidrato de hidróxido de lítio (1,43 g, 1,15 equivalentes), água (45 ml), metanol (30 ml) e tetraidrofurano  
10 (90 ml) foi aquecida para refluxo durante 24 horas. Os voláteis foram removidos *in vacuo* e a solução resultante foi acidulada (pH cerca de 2) com ácido clorídrico (1N). O precipitado foi filtrado e submetido a secagem *in vacuo* para proporcionar 7,65 g (99%) do produto desejado, na forma de sólido não-branco. MS (m/e):  
15 258,5 (M-H<sup>-</sup>, 100%).

d) Etapa 4: [5-Hidroxi-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona

                    Uma mistura de 5-hidroxi- 1- (2,2,2-  
20 trifluoro-etil)-1H-indol-2-carboxílico acid (intermediário 1, etapa c, 7,62 g, 1.0 equivalente), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (12,8 g, 1,3 equivalente), morfolina (3,36 ml, 1,3 equivalente) e N-etildiisopropilamina  
25 (25,7 ml, 5 equivalentes) em dimetilformamida (85ml) foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura de reação foi diluída com etil acetato e lavada com ácido clorídrico (1N), água

e salmoura e submetida a secagem sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada *in vacuo*. O precipitado foi filtrado, lavado com etil acetato e submetido a secagem *in vacuo* para proporcionar 7,15 g (74%) do produto desejado na forma de um sólido não-branco. MS  
 5 15 (m/e): 329,5 (MH<sup>+</sup>, 100%).

## Exemplo 1

[5-(4-Isopropil-morfolin-2-ilmetoxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona  
 10 a) Etapa 1: tert-Butil-éster de ácido 2-[2-(morfolina-4-carbonil)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-5-iloximetil]-morfolina-4-carboxílico

A uma mistura fria (0°C) de [5-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-  
 15 metanona (intermediário 1, 500 mg, 1,0 equivalente), *tert*-butil-éster de ácido 2-hidroximetilmorfolina-4-carboxílico (comprado na Pharmcore ref 610009, 397 mg, 1,2 equivalentes) e trifenilfosfina (494 mg, 1,2 equivalentes) em tetraidrofurano (10 ml) foi adiciona-  
 20 da lentamente uma solução de di-*tert*-butilazodicarboxilato (429 mg, 1,2 equivalentes) em tetraidrofurano (5 ml). A mistura de reação foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 72 horas, evaporada para secagem *in vacuo* e purificada em  
 25 sílica, eluição com diclorometano/metanol 99:1 para proporcionar 170 mg (21%) do produto desejado na forma de uma espuma branca. MS (m/e): 528,5 (MH<sup>+</sup>, 100%).

b) Etapa 2: Morfolin-4-il-[5-(morfolin-2-ilmetoxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-metanona na forma de sal de trifluoroacetato

A uma mistura fria (0°C) de *tert*-butil-  
5 éster de ácido 2-[2-(morfolina-4-carbonil)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-5-iloximetil]-morfolina-4-carboxílico (exemplo 1, etapa 1, 130 mg, 1,0 equivalente) em diclorometano (2 ml) foi adicionado ácido trifluoroacético (0,19 ml, 10 equivalentes). A mistura de  
10 reação foi submetida a agitação durante a noite sob temperatura ambiente e evaporada *in vacuo*. O resíduo foi misturado com uma solução de carbonato de potássio (2 g) em água (6 ml) e extraída com etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram submetidas a secagem  
15 sobre sulfato de sódio, filtradas e submetidas a secagem *in vacuo*, para proporcionarem 134 mg (100%) do produto desejado na forma de uma espuma branca. MS (m/e): 428,5 (MH<sup>+</sup>, 100%).

c) Etapa 3: [5-(4-Isopropil-morfolin-2-ilmetoxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona

A uma solução de morfolin-4-il-[5-(morfolin-2-ilmetoxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-metanona na forma de sal de trifluoroacetato (exemplo 1, etapa 2, 120 mg, 1,0 equivalente) em  
25 tetraidrofurano (2 ml) adicionaram-se sucessivamente água (0,004 ml, 1,1 equivalente), acetona (0,019 ml, 1,5 equivalentes), ácido acético (0,040 ml, 3,0 equi-

valentes) e uma solução de cianoboroidreto de sódio em tetraidrofurano (1M, 0,33 ml, 1,5 equivalentes). A mistura de reação foi submetida a agitação a 55°C durante a noite e concentrada *in vacuo*. Adiciona-  
 5 ram-se água (5ml) e ácido clorídrico (1N, 1,5 ml) ao resíduo e a solução foi lavada com etil acetato e então basificada por adição de uma solução aquosa de carbonato de potássio. A fração aquosa foi extraída com etil acetato e as camadas orgânicas combinadas  
 10 foram lavadas com salmoura. O resíduo orgânico foi purificado em sílica, eluição com diclorometano/metanol 98:2, para proporcionar 45 mg (43%) do produto desejado na forma de uma espuma branca.  
 MS (m/e): 470,5 (MH<sup>+</sup>, 100%).

15

## Exemplo 2

[5-((R)-1-Isopropil-piperidin-3-ilmetoxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin- 4-il-  
metanona

a) Etapa 1: tert-Butil-éster de ácido (R)-3-[2-  
 20 (morfolina-4-carbonil)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-  
indol-5-iloximetil]-piperidina-1-carboxílico

Em analogia ao procedimento descrito para a síntese do exemplo 1, etapa 1, o composto do título foi sintetizado a partir de [5-hidroxi- 1-  
 25 (2,2,2-trifluoro-etil)- 1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona (intermediário 1) e de tert-butil-éster de ácido 3R-hidroximetil-piperidina-1-carboxílico. O produto do título foi obtido em rendimento de 71%

na forma de um sólido branco. MS (m/e): 526,5 (MH<sup>+</sup>, 100%).

A preparação de *tert*-butil-éster de ácido 3R-hidroximetil-piperidina-1-carboxílico (CAS number 140695-85-8) já foi descrita (por exemplo, Bettoni et al, Gaz. Chim. Ital. 1972 102 189).

b) Etapa 2: Morfolin-4-il-[5-((R)-1-piperidin-3-ilmetoxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-metanona na forma de sal de trifluoroacetato.

10 Em analogia ao procedimento descrito para a síntese do exemplo 1, etapa 2, o composto do título foi sintetizado a partir de *tert*-butil-éster de ácido (R)-3-[2-(morfolina-4-carbonil)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-5-iloximetil]-piperidina-1-carboxílico (exemplo 2, etapa 1). O produto dese-  
15 do foi obtido com rendimento de 97% na forma de um sólido branco. MS (m/e): 412,5 (MH<sup>+</sup>, 100%).

c) Etapa 3: [5-((R)-1-Isopropil-piperidin-3-ilmetoxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona

20

Em analogia ao procedimento descrito para a síntese do exemplo 1, etapa 3, o composto do título foi sintetizado a partir de morfolin-4-il-[5-((R)-1-piperidin-3-ilmetoxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-metanona na forma de um sal de  
25 ácido trifluoroacético (Exemplo 2, etapa 2). O produto do título foi obtido com um rendimento de 69%

na forma de um sólido branco. MS (m/e): 468,2 (MH<sup>+</sup>, 100%).

### Exemplo 3

5 [5-((S)-1-Isopropil-piperidin-3-ilmetoxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona

a) Etapa 1: tert-Butil-éster de ácido (S)-3-[2-(morfolina-4-carbonil)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-5-iloximetil]-piperidina-1-carboxílico

10 Em analogia ao procedimento descrito para a síntese do exemplo 1, etapa 1, o composto do título foi sintetizado a partir de [5-hidroxi- 1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona (intermediário 1) e tert-butil-éster de ácido 3S-  
15 hidroximetil-piperidina-1-carboxílico. O composto desejado foi obtido com rendimento de 69% na forma de um sólido branco. MS (m/e): 526,5 (MH<sup>+</sup>, 100%).

A preparação de tert-butil-éster de ácido 3S-hidroximetil-piperidina-1-carboxílico (CAS number  
20 140695-84-7) já foi descrita (por exemplo, Bettoni et al, Gaz. Chim. Ital. 1972, 102 189).

b) Etapa 2: Sal de trifluoroacetato de morfolin-4-il-[5-((S)-1-piperidin-3-ilmetoxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-metanona

25 Em analogia ao procedimento descrito para a síntese do exemplo 1, etapa 2, o composto do título foi sintetizado a partir de tert-butil-éster de ácido (S)-3-[2-(morfolina-4-carbonil)-1-(2,2,2-

trifluoro-etil)-1H-indol-5-iloximetil]-piperidina-1-carboxílico (exemplo 3, etapa 1). O composto desejado foi obtido com rendimento de 99% na forma de um sólido branco. MS (m/e): 412,5 ( $MH^+$ , 100%).

5 c) Etapa 3: [5-((S)-1-Isopropil-piperidin-3-ilmetoxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona

Em analogia ao procedimento descrito para a síntese do exemplo 1, etapa 3, o composto do título foi sintetizado a partir de sal de trifluoroacetato morfolin-4-il-[5-((S)-1-piperidin-3-ilmetoxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-metanona (exemplo 3, etapa 2). O composto do título foi obtido com rendimento de 19% na forma de um sólido branco. MS  
10 (m/e): 468,2 ( $MH^+$ , 100%).  
15

Exemplo 4

{5-[3-(2-Aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-propoxil-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona

20 a) Etapa 1: Etil éster de ácido 5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-carboxílico

Uma mistura de etil-5-hidroxiindol-2-carboxilato (comprador como na Biosynth, Ref H-15 6350, 15 g, 1,0 equivalente), 1-bromo-3-cloropropano (8,8 ml, 1,2 equivalentes) e carbonato de potássio  
25 (12,12 g, 1,2 equivalentes) em butanona (200 ml) foi submetida a agitação 4 dias sob refluxo. A mistura de reação foi dividida entre etil acetato e água. A camada aquosa foi extraída com etil acetato. As ca-

5 madas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, evaporadas *in vacuo* e purificadas em sílica, eluição com um gradiente de cicloexano/etil acetato 19:1 a 2:1, para proporcionarem 15,3 g (74%) do produto desejado na forma de um sólido amarelo claro. MS (m/e): 282,5 (MH<sup>+</sup>, 100%).

b) Etapa 2: Ácido 5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-carboxílico

10 Em analogia ao procedimento descrito para a síntese do intermediário 1, etapa 3, o composto do título foi sintetizado a partir de etil éster de ácido 5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-carboxílico (exemplo 4, etapa 1). O composto do título foi obtido com rendimento de 98% na forma de um sólido branco. MS  
15 (m/e): 252,9 (M-H<sup>-</sup>, 100%).

c) Etapa 3: [5-(3-Cloro-propoxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona

20 Em analogia ao procedimento descrito para a síntese do intermediário 1, etapa 4, o composto do título foi sintetizado a partir de ácido 5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-carboxílico (Exemplo 4, etapa 2) e morfolina. O produto desejado foi obtido na forma de um sólido branco com rendimento de 84%. MS (m/e): 324,0 (MH<sup>+</sup>, 100%).

25 d) Etapa 4: Benzil éster de ácido 2-metoxi-pirrolidina-1-carboxílico

A uma mistura de 1-benzil éster de ácido (S)-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (comprado na Fluka, Ref 97090, 6 g, 1,0 equivalente) em diclorometano (300 ml) foi adicionado diacetoxi-iodosobenzeno (15,8 g, 2 5 equivalentes) e iodo (3,0 equivalentes, 0,5 equivalente). A mistura foi submetida a agitação 5 horas sob temperatura ambiente. Adicionou-se metanol (12 ml) e a mistura de reação foi submetida a agitação durante um adicional de 1,5 horas sob temperatura ambiente, 10 dividida entre uma solução aquosa de sulfito de sódio e diclorometano. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa de sulfito de sódio, salmoura, evaporada *in vacuo* e purificada em eluição de sílica com cycloexano/etil acetato 9:1, para proporcionar 5,0 g 15 (88%) do produto desejado na forma de um óleo amarelo claro. MS (m/e): 235,5 (MH<sup>+</sup>, 100%)

e) Etapa 5: tert-Butil-éster de ácido 2,3-diidro-pirrol-1-carboxílico

A uma solução fria (0°C) de benzil éster 20 de ácido 2-metoxi-pirrolidina-1-carboxílico (exemplo 4, etapa 4, 500 mg, 1,0 equivalente) em diclorometano adicionou-se N-diisopropiletil-amina (0,5 ml, 1,36 equivalentes) e trimetilsililtrifluorometanossulfonato (0,51 ml, 1,3 equivalentes). A mistura de reação foi 25 submetida a agitação a 0°C durante 30 minutos e dividida entre diclorometano e uma solução aquosa de hidrogencarbonato de sódio. A camada aquosa foi extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas

foram lavadas com água e evaporadas *in vacuo* e purificadas em eluição de sílica com 19:1 cicloexano/etil acetato para proporcionar 325 mg (75%) do produto desejado na forma de um óleo incolor. MS (m/e): 204,5  
5 (MH<sup>+</sup>, 100%).

f) Etapa 6: Benzil éster de ácido 2-aza-biciclo  
[3.1.0]hexano-2-carboxílico

A uma solução fria (0°C) de benzil éster de ácido 2,3-diidro-pirrol-1-carboxílico (exemplo 4,  
10 etapa 5, 300 mg, 1,0 equivalente) em dietil éter foi adicionada lentamente uma solução de dietilzinco em hexanos (1M, 7 ml, 4,75 equivalentes), seguida por clo-ro-iodo-metano (1,1 ml, 10 equivalentes). A mistura de reação foi submetida a agitação 3 horas a 0°C, dei-  
15 xada aquecer para a temperatura ambiente e submetida a agitação um adicional de 3 horas. A mistura de reação foi dividida entre uma solução aquosa de cloreto de amônio e dietil éter. A camada aquosa foi extraída com dietil éter e as camadas orgânicas combinadas fo-  
20 ram lavadas com salmoura, submetidas a secagem sobre sulfato de sódio e evaporadas *in vacuo* e purificadas em sílica, eluição com um gradiente 1:1 a 1:3 de cicloexano/diclorometano, para proporcionar 160 mg (50%) do produto desejado na forma de um óleo incolor. MS  
25 (m/e): 218,5 (MH<sup>+</sup>, 100%).

g) Etapa 7: Cloridrato de 2-aza-biciclo[3.1.0]hexano.

Uma mistura de benzil éster de ácido 2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2-carboxílico (exemplo 4, eta-

pa 6, 130 mg, 1,0 equivalente) e paládio em carvão vegetal ativado (10% em massa, 64 mg, 0,1 equivalente), em uma solução de ácido clorídrico em etil acetato (2,23 M, 1 ml) e etanol (10 ml) foi submetida a agitação vigorosamente durante 24 horas sob temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogênio (1 Atm). A mistura de reação foi filtrada em um chumaço de dicálicte e o chumaço foi lavado com etanol. O filtrado foi evaporado *in vacuo* e purificado por precipitação com diclorometano/tert-butil-metileter para proporcionar 69 mg (96%) do produto desejado na forma de um sólido castanho. MS (m/e): 82 (M-H<sup>-</sup>, 100%).

h) Etapa 8: {5-[3-(2-Aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-propoxil-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona

Uma mistura de cloridrato de 2-azabiciclo[3.1.0]hexano (exemplo 4 etapa 7, 49 mg, 1,2 equivalentes) e carbonato de potássio (118 mg, 2,5 equivalentes) em acetonitrilo foi submetida a agitação 1 hora a 60°C. A mistura de reação foi refrigerada para 30°C e adicionou-se [5-(3-cloro-propoxi)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona (exemplo 4, etapa 3, 110 mg, 1,0 equivalente). A mistura resultante foi submetida a agitação 24 horas a 80°C. A mistura de reação foi dividida entre etil acetato e água. A camada aquosa foi extraída com etil acetato e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa de hidrogen-carbonato de sódio e água e submetida a secagem sobre sulfato de sódio e evaporada *in vacuo*. O resíduo foi

purificado em sílica, eluição com um gradiente 98:2 a 9:1 de diclorometano/metanol, para proporcionar 12 mg (8%) do produto desejado na forma de um sólido amarelo claro. MS (m/e): 370,4 ( $MH^+$ , 100%).

5

## Exemplo 5

{5-[3-(3-Aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-propoxil-1H-indol-2-il]-morfolin-4-ilmetanona

a) Etapa 1: 3-(3-Hidroxi-propil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,4-diona

10

Uma mistura de anidrido de ácido cclopropano-2,3-dicarboxílico (comprado na Acros, Ref 37012-0010, 500 mg, 1,0 equivalente) e 3-amino-1-propanol (340 ml, 1,0 equivalente) foi aquecido durante 6 horas a 180°C. A mistura de reação foi purificada em sílica, eluição com um gradiente de 98:2 a 19:1 de diclorometano/metanol, para proporcionar 360 mg (49%) do produto desejado na forma de um sólido amarelo claro. MS (m/e): 168,1 ( $M-H^-$ , 100%).

15

b) Etapa 2: 3-(3-Aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-propan-1-ol

20

A uma solução fria (0°C) de diidro-bis(2-metoxietoxi)aluminate de sódio em tolueno (70% em massa, 2,43 ml, 4,5 equivalentes) foi adicionado 3-(3-hidroxi-propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (exemplo 5, etapa 1, 320 mg, 1,0 equivalente) em dietil éter (5 ml). A mistura foi submetida a agitação 40 minutos a 0°C e 4 horas sob refluxo. Adicionou-se água

25

cuidadosamente e a mistura branca foi filtrada em um chumaço de dicalite. O filtrado foi extraído com dietil éter e as camadas orgânicas combinadas foram submetidas a secagem sobre sulfato de sódio, filtradas e evaporadas *in vacuo*, proporcionando 220 mg (78%) do produto desejado na forma de um líquido de cor púrpura que foi usado sem purificação adicional. MS (m/e): 143,1 ( $MH^+$ , 100%).

c) Etapa 3: (5-Hidroxi-1H-indol-2-il)-morfolin-4-il-metanona

Em analogia ao procedimento descrito para a síntese do intermediário 1, etapa 4, o composto do título foi sintetizado a partir de ácido 5-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico (comprado na Fluka, Ref 55355) e morfolina. O produto desejado foi obtido com rendimento de 86% na forma de um sólido branco. MS (m/e): 493,1 ( $2M^+$ , 100%).

d) Etapa 4: {5-[3-(3-Aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-propoxil-1H-indol-2-il]}-morfolin-4-il-metanona

Em analogia ao procedimento descrito para a síntese do exemplo 1, etapa 1, o composto do título foi sintetizado a partir de (5-hidroxi-1H-indol-2-il)-morfolin-4-ilmetanona (exemplo 5, etapa 3) e de 3-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-propan-1-ol (exemplo 5, etapa 2). O produto do título foi obtido com rendimento de 49% na forma de um sólido branco. MS (m/e): 370,5 ( $MH^+$ , 100%).

Exemplo 6

[5-[3-(3-Aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-propoxil-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona

Em analogia ao procedimento descrito para a síntese do intermediário 1, etapa 1, o composto do  
 5 título foi sintetizado a partir de {5-[3-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-propoxil-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona (Exemplo 5, etapa 4) e de 2,2,2-trifluoroetil-trifluorometanossulfonato. O produto do  
 10 título foi obtido com um rendimento de 45% na forma de um sólido branco. MS (m/e): 452,5 (MH<sup>+</sup>, 100%).

#### Exemplo 7

3-endo-[5-(8-Isopropil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona

15 a) Etapa 1: tert-Butil-éster de ácido 3-endo-3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

A uma suspensão submetida a agitação de nortropina (1,272 g, 1 equivalente) em tetraidrofurano (25 ml) foi adicionado di-tert-butil-dicarbonato  
 20 (2,292 g, 1,05 equivalente). A mistura foi submetida a agitação durante a noite sob temperatura ambiente. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna em sílica gel eluição com um gradiente 1:0 a 4:1 de diclorometano/etil acetato, para proporcionar 2,207 g (97%) do  
 25 composto do título na forma de um sólido incolor. MS (m/e) 227,2 (M<sup>+</sup>).

b) Etapa 2: *tert*-Butil-éster de ácido 3-exo-3-(4-nitro-benzoiloxi)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

A uma solução de *tert*-butil-éster de ácido 3-endo-3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (227 mg, 1,0 equivalente), trifenilfosfina (393 mg, 1,5 equivalentes) e ácido 4-nitrobenzóico (250mg, 1,5 equivalentes) em tetraidrofurano (4ml) foi adicionado dietilazodicarboxilato (0,23 ml, 1,5 equivalentes) gota a gota. A mistura foi submetida a agitação durante a noite sob temperatura ambiente. A mistura foi vazada em água (20 ml) e as partes orgânicas extraídas com etil acetato. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, submetidas a secagem sobre sulfato de magnésio e evaporadas sob pressão reduzida para proporcionar um óleo que foi purificado por cromatografia de coluna de eluição em sílica gel com 4:1 heptano/etil acetato para proporcionar 340 mg (90%) do produto do título na forma de um sólido branco. MS (m/e) 377,4 (M+H)<sup>+</sup>.

20 c) Etapa 3: *tert*-Butil-éster de ácido 3-exo-3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

A uma solução de *tert*-butil-éster de ácido 3-exo-3-(4-nitro-benzoiloxi)-8-aza-biciclo[3.2.1] octano-8-carboxílico (575 mg, 1,0 equivalente) em tetraidrofurano foi adicionada uma solução de hidrato de hidróxido de lítio (77mg, 1,2 equivalentes) em água (1-ml). A mistura heterogênea foi submetida a agitação durante a noite sob temperatura ambiente e vazada em

fosfato de potássio hidrogênio aquoso (1M). As partes orgânicas foram extraídas com etil acetato, as fases orgânicas combinadas lavadas com salmoura, submetidas a secagem sobre sulfato de magnésio e evaporadas sob  
 5 pressão reduzida. O resíduo sólido foi purificado por cromatografia de coluna em eluição de sílica gel com eluente de etil acetato/heptano 4:1 para proporcionar 345 mg (99%) do produto do título na forma de um sólido branco. MS (m/e) 227,2 ( $M^+$ ).

10 d) Etapa 4: *tert*-Butil-éster de ácido 3-endo-3-[2-(morfolina-4-carbonil)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-5-iloxi]-8-aza-biciclo[3.2.1] octano-8-carboxílico

A uma mistura refrigerada (banho de gelo)  
 15 de [5-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona (intermediário 1, etapa 4, 200 mg, 1,0 equivalente), *tert*-butil-éster de ácido 3-exo-3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (166 mg, 1,2 equivalentes) e trifenilfosfina (200mg, 1,25  
 20 equivalentes) em tetraidrofurano (5ml) foi adicionada uma solução de dietilazodicarboxilato em tetraidrofurano (1 ml) gota a gota. A mistura amarela foi submetida a agitação 1 semana sob temperatura ambiente. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna em eluição de sílica  
 25 gel com clorofórmio / *tert*-butilmetil éter 19:1 para proporcionar 212 mg (64%) do produto do título na forma de uma espuma amarelo claro. MS (m/e) 538,5 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

e) Etapa 5: 3-endo-[5-(8-Isopropil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona

A uma solução refrigerada (banho de gelo)  
5 de *tert*-butil-éster de ácido 3-[2-(morfolina-4-carbonil)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-5-iloxi]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (exemplo 7, etapa 4) em etil acetato (4ml) e isopropanol (4ml) foi adicionada uma solução de ácido clorídrico em etil acetato (2,23 M, 1 ml) gota a gota. A mistura foi mantida  
10 48 horas sob temperatura ambiente. A mistura foi evaporada para secagem sob pressão reduzida para proporcionar o sal de cloridrato da amina desprotegida na forma de um sólido branco. O sólido foi colocado em  
15 suspensão em 1,2-dicloroetano e adicionou-se trietilamina gota a gota. Ao sólido dissolvido adicionou-se acetona, seguida por triacetoxiboroidreto de sódio. A mistura foi submetida a agitação durante 72 horas sob temperatura ambiente. A reação foi esfriada rapidamente pela adição de solução de bicarbonato de sódio aquoso saturado e o produto extraído com etil acetato. As  
20 fases orgânicas combinadas foram submetidas a secagem sobre sulfato de magnésio e evaporadas sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna em eluição de sílica gel com uma gradiente de clorofórmio / metanol / amônia para proporcionar o produto do título na forma de sólido não-branco. MS  
25 (m/e) 480,5 (M+H)<sup>+</sup>

## Exemplo 8

3-endo-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-[5-(8-isopropil-8-  
aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-  
-1H-indol-2-il]-metanona

- 5 a) Etapa 1: (4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-[5-hidroxi-1-  
(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-metanona

Em analogia ao procedimento descrito para a síntese do intermediário 1, etapa 4, o composto do título foi sintetizado a partir de ácido 5-hidroxi-1-  
10 (2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-carboxílico (Intermediário 1, etapa 3) e cloridrato de 4,4-difluoropiperidina. O produto do título foi obtido em 80% na forma de um sólido branco. MS (m/e): 361 (M-H<sup>-</sup>, 100%).

- b) Etapa 2: tert-Butil-éster de ácido 3-endo-3-[2-  
15 (4,4-difluoro-piperidina-1-carbonil)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-5-iloxi]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

Em analogia ao procedimento descrito para a síntese do exemplo 7, etapa 4, o composto do título  
20 foi sintetizado a partir de (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[5-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-metanona (exemplo 8, etapa 1) e de tert-butil-éster de ácido 3-exo-3-hidroxi-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico. O produto do título foi obtido  
25 com um rendimento de 75% na forma de uma espuma amarela clara. MS (m/e) 572,5 (M+H)<sup>+</sup>.

c) Etapa 3: 3-endo-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-[5-(8-isopropil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-metanona

Em analogia ao procedimento descrito para a síntese do exemplo 7, etapa 5, o composto do título foi sintetizado a partir de *tert*-butil-éster de ácido 3-endo-3-[2-(4,4-difluoro-piperidine-1-carbonil)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-5-iloxi]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (exemplo 8, etapa 2). Sólido não-branco. MS (m/e) 514,5 (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Exemplo A**

Comprimidos revestidos de película contendo os ingredientes expostos em seguida podem ser manufaturados de uma maneira convencional:

| <u>Ingredientes</u>              | <u>Por Comprido</u> |          |
|----------------------------------|---------------------|----------|
|                                  |                     |          |
| <b>Núcleo:</b>                   |                     |          |
| Composto da formula (I)          | 10,0 mg             | 200,0 mg |
| Celulose microcristalina         | 23,5 mg             | 43,5 mg  |
| Lactose hídrica                  | 60,0 mg             | 70,0 mg  |
| Povidone K30                     | 12,5 mg             | 15,0 mg  |
| Glicolato de amido 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 |
| <b>Revestimento de película:</b> |                     |          |
| Hidroxipropil metil celulose     | 3,5 mg              | 7,0 mg   |
| Polietileno glicol 6000          | 0,8 mg              | 1,6 mg   |

|                          |        |        |
|--------------------------|--------|--------|
| Talco                    | 1,3 mg | 2,6 mg |
| Óxido de ferro (amarelo) | 0,8 mg | 1,6 mg |
| Bióxido de titânio       | 0,8 mg | 1,6 mg |

O ingrediente ativo é peneirado e misturado com celulose microcristalina e a mistura é granulada com uma solução de polivinilpirrolidona em água. O granulado é misturado com glicolato de amido de sódio e  
5 estearato de magnésio e comprimido para se proporcionarem núcleos de 120 ou de 350 mg, respectivamente. Os núcleos são laqueados com uma solução / suspensão do revestimento de película mencionado anteriormente.

#### **Exemplo B**

10 Cápsulas que contém os ingredientes expostos em seguida podem ser manufaturadas de uma maneira convencional:

| <u>Ingredientes</u>     | <u>Por cápsula</u> |
|-------------------------|--------------------|
| Composto da fórmula (I) | 25,0 mg            |
| Lactose                 | 150,0 mg           |
| Amido de milho          | 20,0 mg            |
| Talco                   | 5,0 mg             |

Os componentes são peneirados e misturados e preenchidos em cápsulas de tamanho 2.

**Exemplo C**

Soluções para injeção podem ter a composição exposta em seguida:

|                               |                       |
|-------------------------------|-----------------------|
| Composto da fórmula (I)       | 3,0 mg                |
| Gelatina                      | 150,0 mg              |
| Fenol                         | 4,7 mg                |
| Carbonato de sódio            | para um pH final de 7 |
| Água para soluções de injeção | aj. 1,0 ml            |

5

**Exemplo D**

Cápsulas de gelatina macia que contêm os ingredientes seguintes podem ser manufaturadas de uma maneira convencional:

**Conteúdo da cápsula**

|                                      |          |
|--------------------------------------|----------|
| Composto da fórmula (I)              | 5,0 mg   |
| Cera amarela                         | 8,0 mg   |
| Óleo de soja hidrogenado             | 8,0 mg   |
| Óleos vegetais parciais 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              |
| Glycerol 85 %          | 32,0 mg              |
| Karion 83              | 8,0 mg (mat<br>seco) |
| Bióxido de titânio     | 0,4 mg               |
| Óxido de ferro amarelo | 1,1 mg               |

O ingrediente ativo é dissolvido em um fundido morno dos outros ingredientes e a mistura é vazada em cápsulas de gelatina macia de dimensão apropriada. As cápsulas de gelatina macia enchidas são tratadas de acordo com os procedimentos usuais.

### **Exemplo E**

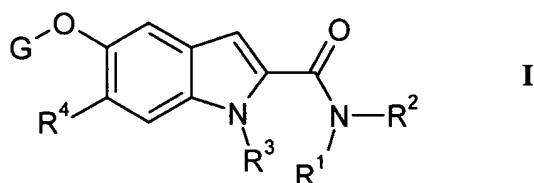
Sachês contendo os seguintes ingredientes podem ser manufaturados de uma maneira convencional:

|                                      |           |
|--------------------------------------|-----------|
| Composto da fórmula (I)              | 50,0 mg   |
| Lactose, pó fino                     | 1015,0 mg |
| Celulose microcrist. (AVICEL PH 102) | 1400,0 mg |
| Carboximetil celulose de sódio       | 14,0 mg   |
| Polivinilpirrolidona K 30            | 10,0 mg   |
| Estearato de magnésio                | 10,0 mg   |
| Aditivos aromatizantes               | 1,0 mg    |

O ingrediente ativo é misturado com lactose, celulose microcristalina e carboximetil celulose de sódio e então granulado com uma mistura de polivinilpirrolidona em água. O granulado é misturado com estearato de magnésio e os aditivos aromatizantes e vazado em sachês.

**REIVINDICAÇÕES**

1 - Compostos, **caracterizados por** compreenderem a fórmula geral



5 em que

$R^1$  é selecionado a partir do grupo que consiste de  
alquila inferior, alquenila inferior, alquinila  
inferior,

cicloalquila, cicloalquilalquila inferior,

10 hidroxialquila inferior,

alcoxialquila inferior,

alquilsulfanilalquila inferior,

dialquilaminoalquila inferior,

dialquilcarbamoilalquila inferior,

15 fenil não-substituído ou substituído com um ou dois  
grupos selecionados independentemente a partir  
de alquila inferior, halogenoalcoxila inferior e  
hidroxialquila inferior,

fenilalquila inferior, em que o anel de fenil pode

20 ser não-substituído ou substituído com um ou dois  
grupos selecionados independentemente a partir  
de alquila inferior, halogênio, alcoxila inferior  
e hidroxialquila inferior,

heteroarilalquila inferior em que o anel de hetero-

25 aril pode ser não-substituído ou substituído com

um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, alcoxila inferior e hidroxialquila inferior e heterociclilalquila inferior, em que o anel de heterociclil pode ser não-substituído ou substituído com um ou dois grupos de alquila inferior;

5  $R^2$  é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior,

10 cicloalquila, cicloalquilalquila inferior, hidroxialquila inferior, alcoxialquila inferior, alquilsulfanilalquila inferior, dialquilaminoalquila inferior,

15 dialquilcarbamoilalquila inferior, fenil não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogenoalcoxila inferior e hidroxialquila inferior,

20 fenilalquila inferior, em que o anel de fenil pode ser não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, alcoxila inferior e hidroxialquila inferior,

25 heteroarilalquila inferior em que o anel de heteroaril pode ser não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, alcoxila

inferior e hidroxiálquila inferior e heterociclilálquila inferior, em que o anel heterocíclico pode ser não-substituído ou substituído com um ou dois grupos de álquila inferior; ou

5     $R^1$  e  $R^2$  em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão vinculados formam um anel heterocíclico saturado ou parcialmente não-saturado, de 4-, 5-, 6- ou 7-elementos, que contém opcionalmente um ou

10    tro heteroátomo selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, um grupo de sulfinil ou um grupo de sulfonil,

sendo o dito anel heterocíclico saturado ou parcialmente não-saturado não-substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados inde-

15    pendentemente a partir de álquila inferior, halogênio, halogenoálquila, hidroxila, hidroxiálquila inferior, alcoxila inferior, oxo, fenil, benzil, piridil e carbamoil, ou

sendo condensado com um anel de fenil, sendo o di-

20    to anel de fenil não-substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir de álquila inferior, alcoxila inferior e halogênio;

$R^3$  é selecionado a partir do grupo que consiste de

25    hidrogênio, álquila inferior, hidroxiálquila inferior,

alcoxiálquila inferior, halogenoálquila inferior, cicloalquilálquila inferior,

alcanoil inferior, cianoalquila inferior, alquil-sulfonil inferior,

fenilsulfonil em que o anel de fenil pode ser não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, alcoxila inferior, halogenoalcoxila inferior e hidroxialquila inferior;

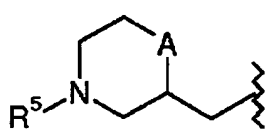
fenil não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, alcoxila inferior, halogenoalcoxila inferior e hidroxialquila inferior;

fenilalquila inferior, em que o anel de fenil pode ser não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, alcoxila inferior, halogenoalcoxila inferior e hidroxialquila inferior; e

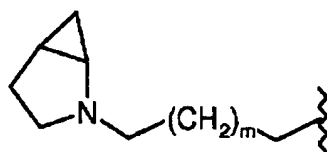
heteroaril não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior ou halogênio;

$R^4$  é hidrogênio ou halogênio;

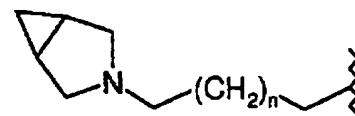
G é um grupo selecionado a partir de



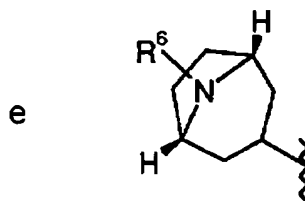
G1



G2



G3



G4

em que

$R^5$  é selecionado a partir de alquila inferior, cicloalquila, cicloalquilalquila inferior e fenil-alquila inferior;

A é selecionado a partir de  $CH_2$ , O e S;

m é 0, 1 ou 2;

n é 0, 1 ou 2;

$R^6$  é alquila inferior ou cicloalquila;

e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

2 - Compostos da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizados** pelo fato de que  $R^1$  e  $R^2$ , em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão vinculados, formam um anel heterocíclico saturado ou parcialmente não-saturado de 4-, 5-, 6- ou 7-elementos que contém opcionalmente outro heteroátomo selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, um grupo de sulfinil ou um grupo de sulfonil, sendo o dito anel heterocíclico saturado ou parcialmente

insaturado não-substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, halogenálquila, hidroxila, hidroxialquila inferior, alcoxila inferior, oxo, 5 fenil, benzil, piridil e carbamoil, ou sendo condensado com um anel de fenil, sendo o dito anel de fenil não-substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, alcoxila inferior e halogênio.

10 3 - Compostos da fórmula I, , de acordo com as reivindicações 1 ou 2, **caracterizados** pelo fato de que de acordo com a invenção, em que  $R^1$  e  $R^2$ , em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão vinculados, formam um anel heterocíclico selecionado a 15 partir do grupo que consiste de morfolina, piperidina, 2,5-diidropirrol, pirrolidina, azepano, piperazina, azetidina, tiomorfolina, 1-oxo-tiomorfolina, 1,1-dioxotiomorfolina e 3,6-diidro-2H-piridina, sendo o dito anel heterocíclico não-substituído ou substituído 20 por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, halogenálquila, hidroxila, alcoxila inferior, oxo, fenil, benzil, piridil e carbamoil, ou sendo condensado com um anel de fenil, sendo o dito anel de fenil não- 25 substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, alcoxila inferior e halogênio.

4 - Compostos da fórmula I, de acordo com

qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizados** pelo fato de que  $R^1$  e  $R^2$ , em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão vinculados, formam um anel heterocíclico selecionado a partir do grupo que  
 5 consiste de morfolina, piperidina, 4,4-difluoropiperidina e pirrolidina.

5 - Compostos da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizados** pelo fato de que  $R^1$  é selecionado a partir do grupo que consiste de  
 10 alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior,  
 cicloalquila, cicloalquilalquila inferior,  
 hidroxialquila inferior, alcoxialquila inferior,  
 alquilsulfanilalquila inferior,  
 15 dialquilaminoalquila inferior, dialquilcarbamoilalquila inferior,  
 fenilo não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogenoalcoxila inferior  
 20 or ou hidroxialquila inferior,  
 fenilalquila inferior, em que o anel de fenil pode ser não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, alcoxila inferior ou  
 25 hidroxialquila inferior,  
 heteroarilalquila inferior, em que o anel de heteroaril pode ser não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independente-

mente a partir de alquila inferior, halogênio, alcoxila inferior ou hidroxialquila inferior e heterociclilalquila inferior, em que o anel de heterociclil pode ser não-substituído ou substituído com um ou dois grupos de alquila inferior, e  $R^2$  é hidrogênio ou alquila inferior.

6 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizados** pelo fato de que  $R^3$  é selecionado a partir do grupo que

10 consiste de

hidrogênio, alquila inferior, hidroxialquila inferior, alcoxialquila inferior, halogenoalquila inferior, cicloalquilalquila inferior, cianoalquila inferior,

15 alquilsulfonil inferior, e

fenil não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, alcoxila inferior, halogenoalcóxila inferior e hidroxialquila inferior.

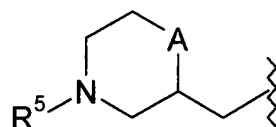
20 7 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizados** pelo fato de que  $R^3$  é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila inferior e halogenoalquila inferior.

25 8 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizados** pelo fato de que  $R^3$  é halogenoalquila inferior.

9 - Compostos da fórmula I, de acordo com

qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizados**  
pelo fato de que  $R^4$  é hidrogênio.

10 - Compostos da fórmula I, de acordo com  
qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizados**  
5 pelo fato de que G significa



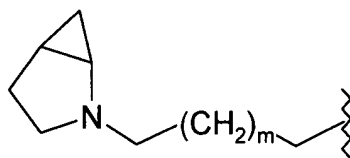
**G1** ,

em que  $R^5$  é selecionado a partir de alquila inferior,  
halogenoalquila inferior, cicloalquila, halogenociclo-  
alquila, cicloalquilalquila inferior e fenilalquila in-  
10 ferior e A é selecionado a partir de  $CH_2$ , O e S.

11 - Compostos da fórmula I, de acordo com  
qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizados**  
pelo fato de que A é O.

12 - Compostos da fórmula I, de acordo com  
15 qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizados**  
pelo fato de que A é  $CH_2$ .

13 - Compostos da fórmula I, de acordo com  
qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizados**  
pelo fato de que G significa



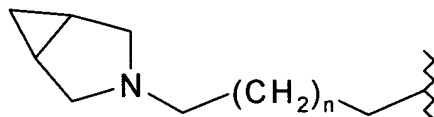
**G2** ,

20

em que m é 0, 1 ou 2.

14 - Compostos, de acordo com qualquer uma

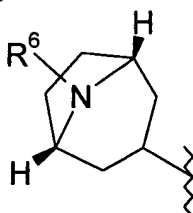
das reivindicações 1 a 9, **caracterizados** pelo fato de que G significa



**G3**

em que n é 0, 1 ou 2.

- 5                    15 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizados** pelo fato de que G significa



**G4**

onde R<sup>6</sup> é alquila inferior ou cicloalquila.

- 10                    16 - Compostos da fórmula I, de acordo com a reivindicação 15, **caracterizados** pelo fato de que R<sup>6</sup> é alquila inferior.

- 15                    17 - Compostos da formula I, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizados** pelo fato de serem selecionados a partir do grupo que consiste de:

[5-(4-isopropil-morfolin-2-ilmetoxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

[5-((R)-1-isopropil-piperidin-3-ilmetoxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

- 20                    [5-((S)-1-isopropil-piperidin-3-ilmetoxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

{5-[3-(2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-il)-propoxi]-1H-indol-2-il}-morfolin-4-il-metanona,

{5-[3-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-propoxi]-1H-indol-2-il}-morfolin-4-il-metanona,

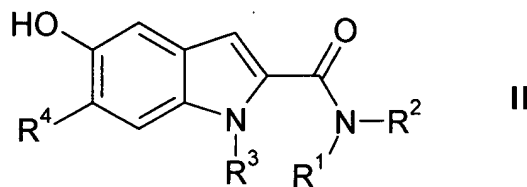
5 [5-[3-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-propoxi]-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,  
3-endo-[5-(8-isopropil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

10 3-endo-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[5-(8-isopropil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-iloxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-metanona,

e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

18 - Processo para a manufatura de compos-  
15 tos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, **caracterizado** pelo fato de que o processo compreende:

a) fazer reagir um composto da fórmula II



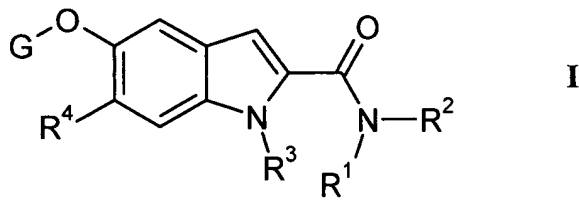
20 em que de  $R^1$  a  $R^4$  são tais como aqui definidos anteriormente, com um álcool da fórmula III

HO-G

III

em que G é tal como definido anteriormente neste contexto, na presença de um trialquilfosfina ou

trifenilfosfina e de um composto azo para obter-se um composto da fórmula I



em que de  $R^1$  até  $R^4$  e G são tais como definidos neste contexto anteriormente

e, se desejado,

converter o composto obtido em um sal de adição ácida farmaceuticamente aceitável.

19 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, **caracterizados** por serem manufaturados por um processo conforme a reivindicação 18.

20 - Composições farmacêuticas, **caracterizadas** por compreenderem um composto conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, bem como um carreador e/ou adjuvante farmaceuticamente aceitável.

21 - Composições farmacêuticas, de acordo com a reivindicação 20, **caracterizadas** por serem para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que se encontram associadas com a modulação de receptores de H3.

22 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, **caracterizados** por serem para o uso como substâncias terapeuticamente ativas.

23 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, **caracterizados** por serem

para o uso como substâncias terapeuticamente ativas para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de H3.

24 - Método para o tratamento e/ou prevenção  
5   ção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de H3, **caracterizado** por compreender a etapa de administrar uma quantidade terapeuticamente ativa de um composto conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a 17 a um ser humano ou animal com  
10   necessidade do mesmo.

25 - Uso de compostos, conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, **caracterizado** por ser para a preparação de medicamentos para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de H3.  
15

26 - Uso, de acordo com a reivindicação 25, **caracterizado** por ser para o tratamento e/ou prevenção de obesidade.

27 - Método para o tratamento ou prevenção  
20   de obesidade em um ser humano ou animal, **caracterizado** pelo fato de o método compreender: administrar uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da fórmula I, conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, em combinação ou associação com uma  
25   quantidade terapeuticamente efetiva de um composto selecionado a partir do grupo que consiste de um inibidor de lipases, um agente anorético, um inibidor de reapreensão de serotonina seletivo e um agente que estimula o metabolismo de gordura corpórea.

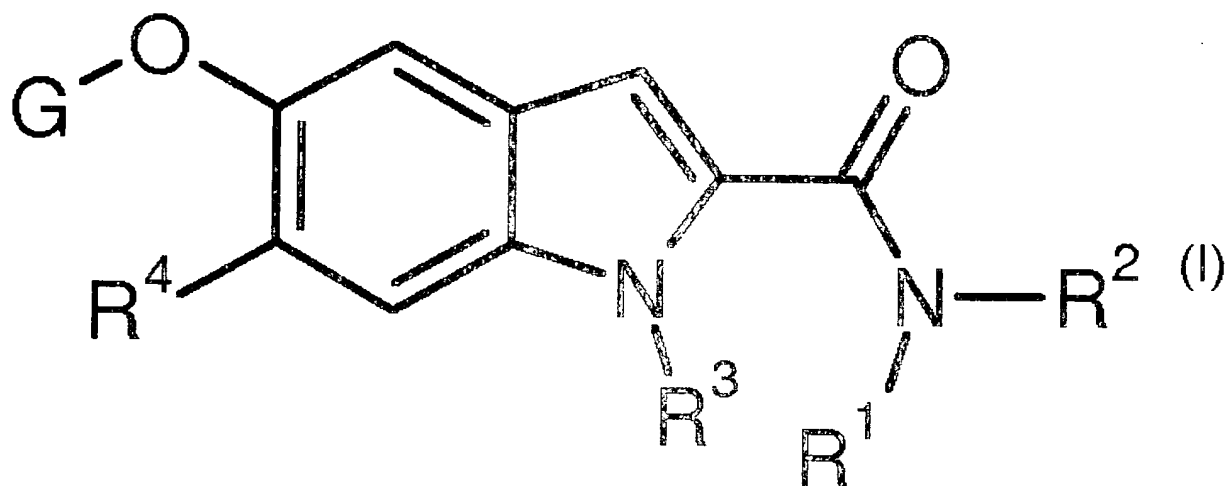
metabolismo de gordura corpórea.

28 - Método de tratamento ou prevenção de diabetes do tipo II em um ser humano ou animal, **caracterizado** por compreender administrar uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto da fórmula I, conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, em combinação ou associação com uma quantidade terapêuticamente efetiva de um agente anti-diabético.

29 - Uso de um composto da fórmula I, conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, **caracterizado** por ser para a manufatura de um medicamento para o tratamento ou prevenção de obesidade em um paciente que também está recebendo tratamento com um inibidor de lípases.

30 - Uso de um composto da fórmula I, conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, **caracterizado** por ser para a manufatura de um medicamento para o tratamento ou prevenção de diabetes do tipo II em um paciente que também está recebendo tratamento com um agente anti-diabético.

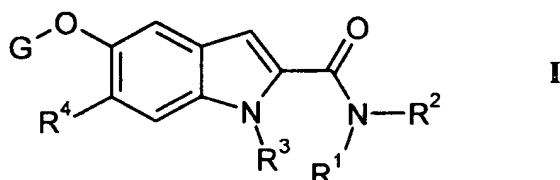
31 - Uso de um composto da fórmula I, conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, **caracterizado** por ser para a manufatura de um medicamento para o tratamento ou prevenção de dislipidemias em um paciente que também está recebendo um agente de diminuição de lipídios.



RESUMO

COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, MÉTODO PARA  
O TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DE ENFERMIDADES QUE ESTÃO  
ASSOCIADAS COM A MODULAÇÃO DE RECEPTORES DE H3, USO DOS  
5 COMPOSTOS E MÉTODO PARA O TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE  
OBESIDADE E DE DIABETES DO TIPO II EM UM SER HUMANO OU  
ANIMAL

Refere-se a presente invenção aos compos-  
tos da formula I



10

em que R<sup>1</sup> até R<sup>4</sup> e G são tais como definidos na descri-  
ção e nas reivindicações e aos seus sais farmaceutica-  
mente aceitáveis. Os compostos são de utilidade para o  
tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão as-  
15 sociadas com a modulação de receptores de H3.