



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

(11) PI 0408689-9 B1

(22) Data do Depósito: 24/03/2004

(45) Data de Concessão: 11/09/2018



(54) Título: DERIVADOS DE BENZENOSULFONAMIDA, MÉTODO PARA PREPARAÇÃO E UTILIZAÇÃO DISSO PARA O TRATAMENTO DA DOR

(51) Int.Cl.: C07D 417/04; C07D 453/02; A61K 31/496; A61K 31/4462

(30) Prioridade Unionista: 11/04/2003 FR 0304530, 25/03/2003 FR 0303602

(73) Titular(es): LABORATOIRES FOURNIER S.A.

(72) Inventor(es): MARTINE BARTH; MICHEL BONDoux; PIERRE DODEY; CHRISTINE MASSARDIER; DIDIER TOMAS; JEAN-MICHEL CARINI

(85) Data do Início da Fase Nacional: 23/09/2005



10

RELATÓRIO DESCRITIVO

Pedido de Patente de Invenção para: **"DERIVADOS DE BENZENOSULFONAMIDA, MÉTODO PARA PREPARAÇÃO E UTILIZAÇÃO DISSO PARA O TRATAMENTO DA DOR".**

5 A presente invenção refere-se a novos compostos do tipo benzenosulfonamida, seu método de preparação e sua utilização para obter as composições farmacêuticas.

Estes novos compostos são utilizados em terapia, particularmente para o tratamento da dor.

10 **Arte anterior**

Conhecem-se compostos que contém na sua estrutura um grupamento do tipo benzenosulfonamida. Por exemplo, se pode citar de acordo com as patentes EP 236 163 e EP 236 164 os derivados N- α -arilsulfonilaminoacil-p-amidino-fenil-alaninamidas que são os inibidores
15 seletivos da trombina e são utilizados como antitrombóticos. Conhece-se também, de acordo com a patente EP 614 911, os compostos de estrutura bastante próxima dos precedentes, contendo simultaneamente um grupo arilsulfamida e um grupo fenilamidina substituído, que tem a propriedade de se ligar a receptores da neuropeptida Y e que podem apresentar uma utilidade para
20 tratar a hipertensão, a angina de poitrine, a arteriosclerose, a depressão, a ansiedade, a inflamação, a alergia ou os excessos de gordura.

A patente EP 558 961 sugere igualmente o uso de compostos do tipo arilsulfonamida de ácidos amino substituídos para o tratamento da trombose em razão de suas propriedades anticoagulantes.

25 Estudos relativos às propriedades antitrombóticas de compostos contendo na sua estrutura um grupo arilsulfonamida e um grupo fenilamidina, foram igualmente publicados na Pharmazie 1984 vol. 39(5) páginas 315-317 e Pharmazie 1986 vol. 41 (4) páginas 233-235.

No mesmo campo da atividade farmacológica, o documento WO
30 92/16549 A1 descreve os derivados da fenilalanina compreendendo um grupo arilsulfonamida, que são inibidores da proteinase, em particular os inibidores da trombina.

Conhece-se também, de acordo com o documento WO 97/25315, os compostos de estrutura N-(arilsulfonil)aminoácidos, que são utilizados para o tratamento de doenças inflamatórias.

Entre os documentos da arte anterior que propõem os elementos de estrutura do tipo arilsulfonamida, se pode citar os documentos WO 96/40639, WO 97/24349, WO 98/03503, WO 98/24783 e WO 99/00387, relativos aos compostos antagonistas do receptor B₂ da bradicinina. Conhecem-se igualmente os compostos antagonistas do receptor B₁ da bradicinina, peptídicas ou não peptídicas, de acordo com os documentos WO 01/05783, WO 02/099388 e WO 97/09346.

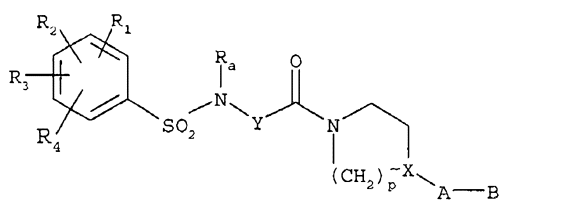
Objeto da invenção

A invenção se refere a novos compostos compreendendo uma cadeia benzenosulfonamida substituída, os ditos compostos sendo particularmente úteis como princípios ativos de medicamentos destinados ao tratamento da dor, particularmente as hiperalgesias e as algias principais.

Descrição

De acordo com a presente invenção, se propõem como novo produto industrial, um composto do tipo benzenosulfonamida caracterizado por ser escolhido entre o grupo que consiste de:

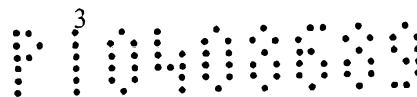
a) os compostos de fórmula:



no qual:

- R₁, R₂, R₃, R₄ representam cada um independentemente um ou mais átomos ou grupos de átomos selecionados de um átomo de hidrogênio, os halogênios, os grupos alquila C₁-C₃, ou grupos alcoxi C₁-C₃, grupos CF₃ ou OCF₃,

- R_a representa um grupo alquila em C₁-C₄,



M

- Y representa um grupo alquilenos em C₂-C₅ saturado, opcionalmente interrompido por um átomo de oxigênio, um grupo alquilenos em C₂-C₄ insaturado, ou um grupo -CH₂-CO-NH-CH₂-,

- X representa CH ou um átomo de nitrogênio,

5 - p representa 2 ou 3,

- A representa uma ligação simples, um átomo de nitrogênio opcionalmente substituído por um grupo metila, ou um grupo alquilenos em C₁-C₅, linear ou ramificado, opcionalmente hidroxilado ou cujo um dos átomos de carbono é oxidado por uma função cetona, na condição que A e X não
10 representam juntos um átomo de nitrogênio,

- B representa um heterociclo contendo nitrogênio ou um grupo amina opcionalmente substituída por um ou dois grupos alquila em C₁-C₄,

b) os sais de adição dos compostos da fórmula I acima com um ácido.

15 A invenção se refere igualmente, quando os compostos da fórmula I compreendem um centro de assimetria, cada um dos isômeros óticos puros ou em mistura, bem como os seus respectivos sais ou a mistura dos seus sais.

De acordo com a invenção, se preconiza também um método para a preparação dos compostos da fórmula I assim como os seus sais de adição.

20 Preconiza-se igualmente a utilização de uma substância escolhida entre os compostos da fórmula I e seus sais de adição não tóxicos para a preparação de um medicamento, que pode ser usado em terapia humana ou animal, destinada à prevenção ou ao tratamento de patologias vinculadas a dor, principalmente as hiperalgias consecutivas de um estado inflamatório ou das
25 algias principais vinculadas de outros estados patológicos tais como, por exemplo, o câncer.

Descrição Detalhada

Na fórmula I, entende-se por grupo alquila uma cadeia hidrocarbonada, linear, ramificada ou cíclica. Um grupo alquila em C₁-C₃ é
30 notadamente um grupo metil, etil, propil, ciclopropil ou 1-metil-etil. Um grupo alquila em C₁-C₄ compreende notadamente, além dos exemplos acima citados, os grupos butil, 1-metilpropil e 1,1-dimetiletil.

Por grupo alquilenos em C_1-C_3 , se compreende um grupo OR no qual R é um grupo alquila em C_1-C_3 , o termo alquila tem o mesmo significado dado acima. O dito grupo é, por exemplo, um grupo metoxi, etoxi, propoxi ou 1-metiletoxi.

- 5 Por grupo alquilenos em C_2-C_5 saturado, é necessário compreender um grupo $-(CH_2)_n-$ no qual n é 2, 3, 4 ou 5 se for um grupo linear ou, por exemplo, um grupo $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$ ou $-C(CH_3)_2-CH_2-$ se for um grupo ramificado. No caso de um alquilenos interrompido por um átomo de oxigênio, se entende, por exemplo, os grupos $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ ou ainda
- 10 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$. Pelo grupo alquilenos em C_2-C_4 insaturado, é necessário compreender 2 a 4 átomos de carbono cujos 2 átomos consecutivos são ligados por uma ligação etilênica, por exemplo, os grupos $CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH=C(CH_3)-CH_2-$, $CH_2-CH=CH-$ ou $-CH=CH-CH(CH_3)-$.

- Compreende-se por halogênio um átomo de fluor, de cloro ou de
- 15 bromo e, preferivelmente, um átomo de fluor ou de cloro.

Por grupos alquilamino ou dialquilamino se compreende os grupos $NH(R)$ ou $N(R)_2$ no qual R é um grupo alquila em C_1-C_4 , o termo alquila tendo o significado dado acima.

- Por heterociclo contendo nitrogênio, se compreendem notadamente
- 20 os anéis azetidina, pirrolidina, morfolina, piperidina, piperazina, $N-(C_1-C_4)$ alquilhomopiperidina, $N-(C_1-C_4)$ alquilpiperazina, quinuclidina, tropano, $N-(C_1-C_4)$ alquilhomopiperazina, aminopiridina, $N-(C_1-C_4)$ alquilimidazol.

- Por sais de adição, se compreendem os sais de adição obtidos pela reação de um composto da fórmula I contendo ao menos uma função básica em
- 25 sua fórmula não salificada, com um ácido mineral ou orgânico. De preferência, estes são sais de adição farmacologicamente aceitáveis.

- Entre os ácidos minerais apropriados para salificar um composto básico da fórmula I, se prefere os ácidos clorídrico, bromídrico, fosfórico e sulfúrico. Entre os ácidos orgânicos apropriados para salificar um composto
- 30 básico da fórmula I, se prefere os ácidos metanosulfônico, benzenosulfônico, toluenosulfônico, maléico, fumárico, oxálico, cítrico, tratárico, láctico e trifluoroacético.

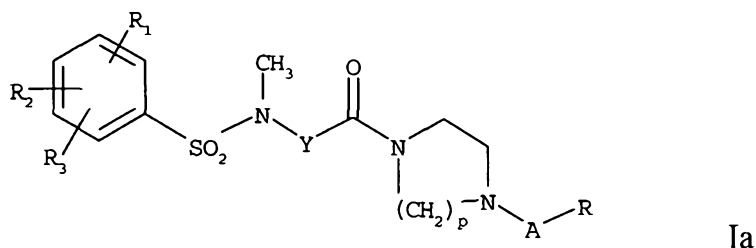
Entre os compostos da fórmula I, a preferência é dada a aqueles que preenchem ao menos as seguintes condições:

- R₁ representa o hidrogênio, um halogênio, um grupo alquila em C₁-C₃ ou alcoxi em C₁-C₃;
- 5 - R₂ representa um halogênio, um grupo alquila em C₁-C₃ ou CF₃;
- R₃ representa o hidrogênio, um halogênio, um grupo alquila em C₁-C₃ ou alcoxi em C₁-C₃;
- R₄ representa um hidrogênio ou um grupo alquila em C₁-C₃;
- R_a representa um grupo metila;
- 10 - Y representa um grupo alquilenos em C₂-C₅ saturado, opcionalmente interrompido por um átomo de oxigênio;
- p representa 2;
- A representa uma ligação simples ou um grupo alquilenos em C₁-C₅ linear ou ramificado;
- 15 - B representa um grupo azetidínico, pirrolidínico, morfolinico, piperidínico, piperazínico, N-(C₁-C₄)alquilpiperidínico, N-(C₁-C₄)alquilpiperazínico, quinuclidínico, tropanico, N-(C₁-C₄)alquilhomopiperazínico.

Prefere-se particularmente os compostos da fórmula I que preenchem ao menos uma das seguintes condições:

- 20 - R₁ representa um grupo alcoxi em C₁-C₃;
- R₂ e R₃ representam cada um um grupo alquila em C₁-C₃, de preferência um grupo metila na posição 2,6 no ciclo aromático;
- R₄ representa o hidrogênio;
- Y representa um grupo alquilenos em C₃-C₅ interrompido por um
- 25 átomo de oxigênio, preferivelmente um grupo -CH₂-CH₂-O-CH₂-;
- B representa um grupo piperidínico, N-(C₁-C₄)alquilpiperidínico, N-(C₁-C₄)alquilpiperazínico.

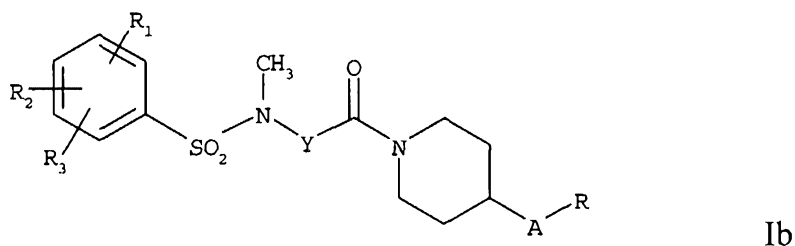
A preferência também é dada aos compostos da fórmula Ia:



no qual

- R_1, R_2, R_3 representam cada um independentemente um ou uma pluralidade de átomos ou grupos de átomos selecionados entre o átomo de hidrogênio, os halogênios, os grupos alquila C_1-C_3 , ou grupos alcoxi C_1-C_3 , grupos CF_3 ou OCF_3 ,
- Y representa um grupo alquilenos em C_2-C_5 saturado, opcionalmente interrompido por um átomo de oxigênio, um grupo alquilenos em C_2-C_4 insaturado, ou um grupo $-CH_2-CO-NH-CH_2-$,
- A representa uma ligação simples ou um grupo $-(CH_2)_m-$,
- R representa um heterociclo contendo nitrogênio saturado, notadamente escolhido entre os anéis pirrolidina, morfolina, piperidina, quinuclidina, tropano, ou um grupo amina terciária, notadamente um grupo dialquilamino,
- m e p representam cada um independentemente 2 ou 3.

A preferência também é dada aos compostos da fórmula Ib:



no qual

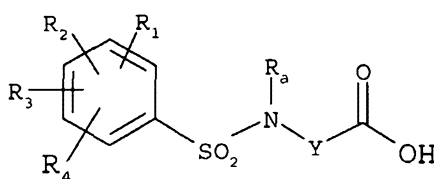
- R_1, R_2, R_3 representam cada um independentemente um ou uma pluralidade de átomos ou grupos de átomos selecionados entre o átomo de hidrogênio, os halogênios, os grupos alquila C_1-C_3 , ou grupos alcoxi C_1-C_3 , grupos CF_3 ou OCF_3 ,
- Y representa um grupo alquilenos em C_2-C_5 saturado, opcionalmente interrompido por um átomo de oxigênio, um grupo alquilenos em C_2-C_4 insaturado, ou um grupo $-CH_2-CO-NH-CH_2-$,

- A representa uma ligação simples ou um grupo alquilenos em C₁-C₅ saturado opcionalmente hidroxilado,

- R representa um heterociclo contendo nitrogênio saturado, notadamente escolhido entre os anéis N-metilpiperazina, N-metilpiperidina, ou um grupo amina terciária, notadamente um grupo dialquilamino.

De acordo com a invenção, se recomenda um método geral de preparação dos compostos da fórmula I ou de seus sais de adição, compreendendo as etapas que consistem de:

a) reagir um ácido de fórmula:



II

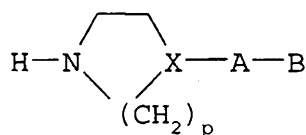
no qual

R₁, R₂, R₃, R₄ representam cada um independentemente um ou uma pluralidade de átomos escolhido(s) entre o átomo de hidrogênio, os halogênios, os grupos alquila em C₁-C₃, alcoxí em C₁-C₃, CF₃ ou OCF₃,

R_a representa um grupo alquila em C₁-C₄,

Y representa um grupo alquilenos em C₂-C₅ saturado, opcionalmente interrompido por um átomo de oxigênio, um grupo alquilenos em C₂-C₄ insaturado, ou um grupo -CH₂-CO-NH-CH₂-,

com um heterociclo contendo nitrogênio de fórmula:



III

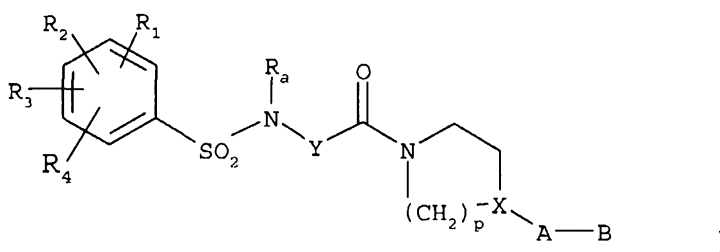
no qual

X representa CH ou um átomo de nitrogênio,

p representa 2 ou 3,

A representa uma ligação simples, um átomo de nitrogênio opcionalmente substituído com um grupo metila (se X não representar um átomo de nitrogênio), ou um grupo alquilenos em C₁-C₅, linear ou ramificado, opcionalmente hidroxilado ou cujo um dos átomos de carbono é oxidado por uma função cetona,

B representa um heterociclo contendo nitrogênio ou um grupo amina opcionalmente substituído por um ou dois grupos alquila em C₁-C₄, sendo entendido que, no caso da presença de um átomo de nitrogênio não substituído, este átomo de nitrogênio é protegido por um grupo amino protetor como, por exemplo, um grupo Boc (1,1-dimetiletoxicarbonila) ou Cbz(fenilmetoxicarbonila), em um solvente como, por exemplo, o tetrahydrofurano, o diclorometano ou o dimetilformamida, na presença de ativadores como por exemplo o EDCI (1-(3-dimetilaminopropil)3-etilcarbodiimida), o DIC (diisopropilcarbodiimida) ou o HOAt (1-hidroxí-7-azabenzotriazol), em uma temperatura geralmente compreendida entre a temperatura ambiente e a temperatura de ebulição do solvente, por aproximadamente 2 a 15 horas, para obter a amida de fórmula:



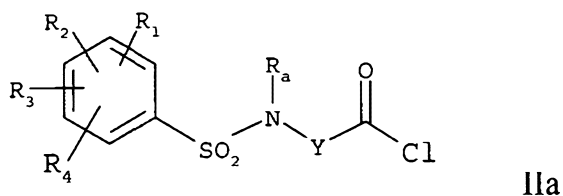
no qual R₁, R₂, R₃, R₄, R_a, Y, p, X, A e B conservam o mesmo significado que nos compostos de partida,

b) se necessário, remover os grupos amino protetores, por exemplo, pela ação do ácido trifluoroacético na presença de anisol se o dito grupo amino protetor for um grupo Boc, ou pela hidrogenação catalítica se o grupo protetor for o grupo Cbz,

c) se necessário, obter um sal de adição do composto da fórmula I com um ácido mineral ou orgânico, de acordo com os procedimentos conhecidos pelo técnico habilitado.

Este método geral de preparação de uma função amida a partir de um ácido carboxílico e de uma amina pode ser modificado para utilizar os ativadores imobilizados em uma resina insolúvel, por exemplo, as resinas tendo um esqueleto de poliestireno suportando as funções carbodiimidas.

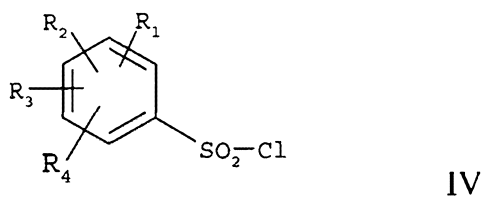
Como uma variante do método geral descrito acima, o ácido da fórmula II pode ser transformado intermediariamente em cloreto do ácido da fórmula IIa,



- 5 Notadamente pela ação de um agente de cloração tal como o cloreto de oxalila ou o cloreto de tionila, o dito cloreto do ácido posto seguidamente em reação com o heterociclo contendo nitrogênio da fórmula III, de acordo com uma reação clássica conduzida em um solvente e de preferência na presença de uma base orgânica aprótica como, por exemplo, a trietilamina ou a piridina, para obter o
- 10 composto da fórmula I.

Os ácidos na fórmula II no qual Y representa um grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ podem ser preparados de acordo com um método consistindo de:

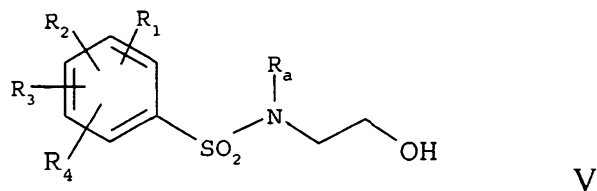
a) fazer reagir um cloreto de benzenosulfonila de fórmula:



no qual R_1, R_2, R_3, R_4 representam cada um independentemente um átomo de hidrogênio ou de halogênio, um grupo alquila em C_1-C_3 , alcoxi em C_1-C_3 , CF_3 ou OCF_3 , com um aminoálcool de fórmula

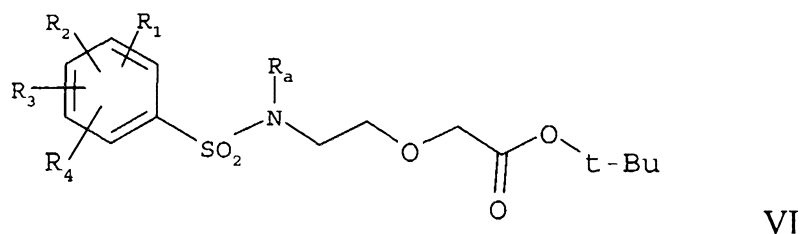


- 20 no qual R_a representa um grupo alquila em C_1-C_4 , em um solvente tal como, por exemplo, o diclorometano, na presença de uma base orgânica aprótica como, por exemplo, a trietilamina ou a piridina, a uma temperatura compreendida entre aproximadamente 0 e 50°C , por aproximadamente 1 a 3 horas, para obter a sulfonamida de fórmula:



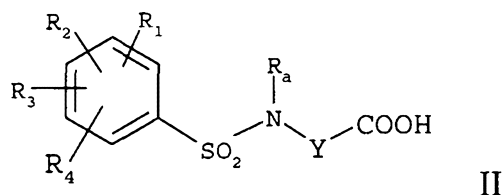
no qual R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_a permanecem inalterados,

- b) fazer reagir um composto de fórmula V obtido acima com um éster do ácido bromoacético, preferivelmente o éster t-butilico, na presença de uma base tal como o hidróxido de sódio, por exemplo, e em um meio favorável a transferência de fase contendo os sais de amônio quaternário, em uma mistura de solventes tal como a água e o tolueno, a uma temperatura compreendida entre aproximadamente 0 °C e 40 °C por aproximadamente 1 a 5 horas, para obter o éster de fórmula:



- c) hidrolisar o éster da fórmula VI, por exemplo, pela ação do ácido trifluoroacético, a reação sendo conduzida em um solvente tal como o diclorometano, a uma temperatura compreendida entre aproximadamente 0 °C e 50 °C e por aproximadamente 1 a 6 horas, para obter o ácido da fórmula

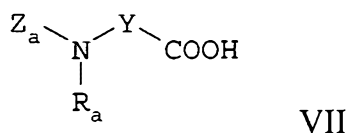
II:



no qual R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_a permanecem inalterados e Y representa o grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$.

- Como uma variante do método geral, os compostos da fórmula I podem ser obtidos efetuando sucessivamente as etapas que consistem de:

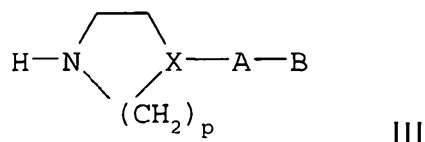
- a) fazer reagir um composto ácido de fórmula:



no qual R_a representa um grupo alquila em C_1-C_4 ,

Y representa um grupo alquilenos em C_2-C_5 saturado, opcionalmente interrompido por um átomo de oxigênio, e Z_a representa um grupo amino protetor como, por exemplo, um grupo benzila,

- 5 reagir com um heterociclo contendo nitrogênio de fórmula:

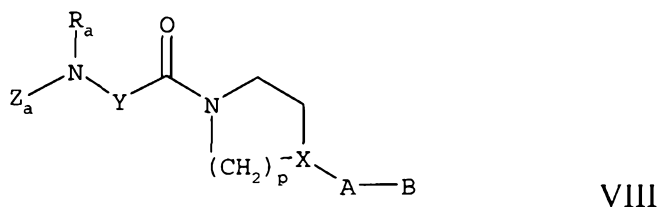


no qual

X representa CH ou um átomo de nitrogênio,

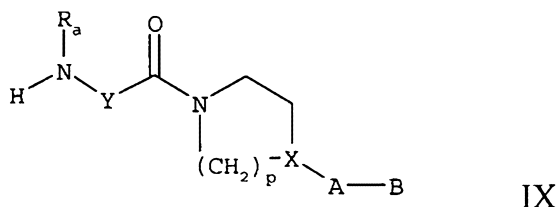
p representa 2 ou 3,

- 10 A representa uma ligação simples, um átomo de nitrogênio opcionalmente substituído por um grupo metila (se X não representar também um átomo de nitrogênio) ou um grupo alquilenos C_1-C_5 , linear ou ramificado, opcionalmente hidroxilado ou cujo um dos átomos de carbono é oxidado por uma função cetona, B representa um heterociclo contendo nitrogênio ou um grupo amina
- 15 opcionalmente substituído por um ou dois grupos alquila em C_1-C_4 , sendo entendido que, no caso da presença de um átomo de nitrogênio não substituído, este átomo de nitrogênio é protegido por um grupo amino protetor diferente do grupo amino protetor utilizado pelo composto ácido VII, tal como um grupo Boc (1,1-dimetiletoxicarbonil),
- 20 em um solvente tal como, por exemplo, o tetrahydrofurano, o diclorometano ou o dimetilformamida, na presença de ativadores tais como, por exemplo, o EDCI (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), o DIC (diisopropilcarbodiimida) ou o HOAT (1-hidroxi-7-azabenzotriazol), a uma temperatura geralmente compreendida entre a temperatura ambiente e a temperatura de ebulição do
- 25 solvente, por aproximadamente 2 a 15 horas, para obter a amida de fórmula:



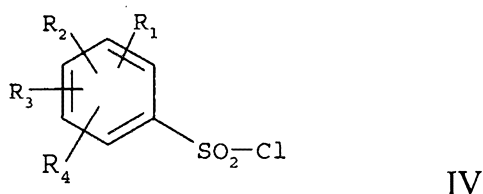
no qual Z_a , R_a , Y , p , X , A e B conservam o mesmo significado que nos compostos de partida,

- b) remover o grupo amino protetor Z_a , por exemplo, por hidrogenação catalítica se Z_a for um grupo benzil, para obter a amina secundária de fórmula:



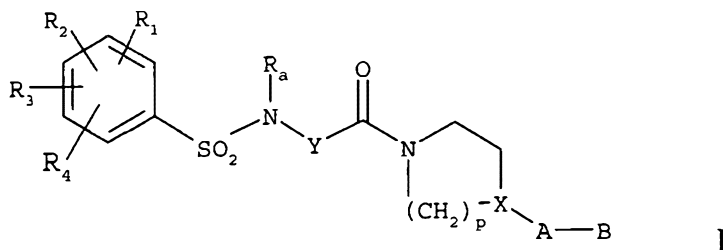
no qual R_a , Y , p , X , A e B conservam os mesmos significados que no composto precedente,

- c) fazer reagir esta amina secundária IX com um cloreto de benzenosulfonila de fórmula:



no qual R_1 , R_2 , R_3 , R_4 representam cada um independentemente um átomo de hidrogênio ou de halogênio, um grupo alquila em C_1 - C_3 , alcoxi em C_1 - C_3 , CF_3 ou OCF_3 ,

- em um solvente tal como, por exemplo, o diclorometano, na presença de uma base orgânica aprótica tal como, por exemplo, a trietilamina ou a piridina, a uma temperatura entre aproximadamente 0 e 50°C, por aproximadamente 1 a 3 horas, para obter a sulfonamida de fórmula:



- no qual R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_a , Y , p , X , A e B conservam o mesmo significado que nos compostos de partida,

d) se necessário, remover os grupos amino protetores, por exemplo, pela ação do ácido trifluoroacético na presença de anisol se o dito grupo amino protetor for um grupo Boc,

e) se necessário, obter um sal de adição do composto da fórmula I com um ácido mineral ou orgânico.

Como uma variante do método acima, a etapa a) de formação de uma ligação de amida pode ser realizada formando em um primeiro tempo o cloreto do ácido da fórmula VII, por exemplo, através da ação do cloreto de oxalila ou do cloreto de tionila em um solvente aprótico anidro, em seguida pela reação do cloreto de ácido obtido com a amina da fórmula III conforme descrita acima, em um solvente e por exemplo na presença de uma base aprótica tal como a trietilamina.

Os derivados hetrocíclicos da fórmula III são compostos conhecidos, comercialmente ou descritos na literatura, ou podendo ser preparados utilizando métodos conhecidos pelo técnico habilitado, por exemplo por uma reação de aminação redutiva entre a piperazina ou a homopiperazina e uma cetona, por exemplo, na presença do isopropilato de titânio, em seguida de um agente redutor tal como o cianoborohidreto de sódio, ou no caso de derivados da piperidina, por hidrogenação catalítica dos compostos homólogos da piridina.

A invenção será melhor compreendida com o auxílio dos exemplos de preparação dos compostos, assim como os resultados dos testes farmacológicos demonstrando a utilidade destes compostos terapêuticos. Estes exemplos não devem ser interpretados como limitativo e não podem ser interpretados como limitando as características da invenção.

Entre as abreviações utilizadas na descrição, M significa mol, mM significa milimol (10^{-3} mole). THF significa tetrahidrofurano, DCM significa diclorometano, DMF significa dimetilformamida, TFA significa ácido trifluoroacético. No caso de compostos que apresentam um centro de assimetria, a ausência da indicação particular significa que o composto está na forma de mistura racêmica. Em um dado espectral de ressonância magnética nuclear, as deslocamentos químicos são indicadas em referência ao TMS (tetrametilsilano).

PREPARAÇÃO I

N(2-hidroxietil)-4-metóxi-N,2,6,-trimetilbenzenosulfonamida

Uma solução é preparada a partir de 1,76 g (23,4 mM) de 2-(metilamino)etanol em 100 ml de DCM e são adicionados 5,4 g (53 mM) de trietilamina. A mistura é resfriada a 0 °C e é adicionada progressivamente uma solução de 5 g (21,3 mM) de cloreto 2,6 dimetil-4-metoxibenzenosulfonil em 50 ml de DCM. A mistura é agitada por 3 horas a temperatura ambiente, e em seguida vertida em 50 ml de ácido clorídrico 0,5 N. A fase orgânica é separada e lavada com água, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sobre pressão reduzida. Obtém-se 5,8 g do composto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 100 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 4,70 (t, 1H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,48 (q, 2H) ; 3,09 (t, 2H) ; 2,69 (s, 3H) ; 2,54 (s, 6H).

PREPARAÇÃO II

Ácido [2-[[[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]metilamino]-etoxi]acético, 1,1-dimeteleil éster

Uma solução é preparada a partir de 4,58 g (17,7 mM) do composto obtido de acordo com a preparação I em 100 ml de tolueno e se adiciona 1,62 g de cloreto de tetrabutilamônio. A mistura é resfriada a 0 °C, em seguida são adicionados 100 ml de hidróxido de sódio a 35%, seguidamente, progressivamente, 3,95 ml (26,6 mM) de bromacetato de t-butila. A mistura é agitada a temperatura ambiente por 2 horas e em seguida a fase orgânica é separada por decantação, e lavada com água para neutralizar o pH e em seguida seca sobre sulfato de sódio. Após a concentração sobre pressão reduzida, se obtém um óleo que é purificado através da cromatografia em sílica gel eluindo com uma mistura de ciclohexano/acetato de etila (75/25; v/v). Se obtém 6,5 g do composto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 94 %).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 3,89 (s, 2H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,56 (t, 2H) ; 3,21 (t, 2H) ; 2,71 (s, 3H) ; 2,53 (s, 3H) ; 1,41 (s, 9H).

PREPARAÇÃO III

Ácido [2-[[[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]metilamino]-etoxi] acético

6,4 g (16,5 mM) do éster obtido de acordo com a preparação II são dissolvidos em 80 ml de DCM, e são adicionados 8 ml de ácido trifluoroacético. A mistura é agitada em temperatura ambiente por 4 horas, em seguida concentrada sobre pressão reduzida. O resíduo da evaporação é retomado em
 5 solução com 100 ml de hidróxido de sódio e a solução obtida é lavada duas vezes com 30 ml de acetato de etila, em seguida é acidificado com uma solução N de ácido clorídrico e extraída duas vezes com 80 ml de acetato de etila. A fase orgânica é lavada com água, seca sobre sulfato de sódio e concentrada sobre pressão. Obtém-se o ácido esperado sobre a forma de um óleo que cristaliza
 10 (rendimento = 95 %).

F = 82 °C

Exemplo 1

1-[[2-[[[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]metilamino]-etoxi]acetil]-4-[2-(1-pirrolidinil)etil]piperazina, bis-trifluoroacetato

15 482 mg de resina de poliestireno enxertada com ciclohexildiimida são colocados em 5 ml de THF por 20 minutos e em seguida são adicionados 100 mg (0,31 mM) do ácido obtido de acordo com a preparação III em solução em 2 ml de THF, 37 mg (0,20 mM) de 1-[2-(1-pirrolidinil)etil]piperazina e 2 mg de HOAT (1-hidroxi-7-azabenzotriazol). A mistura é agitada por 4 horas em
 20 temperatura ambiente em seguida é filtrada. A resina é rinsada com 4 ml de THF que é adicionada ao filtrado. O filtrado é, em seguida, agitado com 50 mg de resina Amberlite IRA 400 (sobre a forma OH⁻), por 3 horas. Após a filtração, a resina é rinsada com 3 ml de THF que é adicionada ao filtrado. Este filtrado é, em seguida, tratado com 100 mg de resina de poliestireno enxertada com
 25 isocianato por 1 hora. A resina é separada por filtração e a solução é concentrada sobre pressão reduzida. O resíduo (63 mg) é purificado através da cromatografia em fase reversa em coluna X Terra Perp MS C18 (eluente A: água + 0,05 % TFA, eluente B: acetonitrila + 0,05 % TFA, gradiente: 10 % B (t = 0 a 2 minutos) 60 % B (t = 2 a 17 minutos) 100 % B (t = 17 a 18 minutos), taxa de
 30 fluxo = 25 ml/min., detecção UV de 120 a 260 nm. O produto purificado é retomado com 1 ml de acetonitrila e este é misturado com 6 ml de uma solução a 1% de ácido trifluoroacético em água. A solução obtida é em seguida liofilizada e

se obtém 19 mg do sal esperado sobre a forma de um óleo amarelo (rendimento = 13 %).

RMN ^1H (300 MHz, CD_3CN) δ : 6,74 (s, 2H) ; 4,09 (s, 2H) ; 3,96 (s, 3H) ; 3,70 (m, 1H) ; 3,59 (t, 2H) ; 3,48 (t, 2H) ; 3,33 (m, 5H) ; 3,19 (t, 2H) ;
5 3,00 (m, 4H) ; 2,72 (s, 3H) ; 2,56 (s, 6H) ; 2,04 (m, 4H).

PREPARAÇÃO IV

Ácido [2-[[2,4,6-trimetilfenil)sulfonil]metilamino]etoxi]-acético, 1,1-dimetiletil éster

Operando de maneira análoga à preparação II, iniciando com N-(2-hidroxietil)-N,2,4,6-tetrametilbenzenosulfonamida, se obtém o éster esperado sobre a forma de um óleo bege (rendimento = 98 %).

RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 7,06 (s, 2H); 4,01 (s, 2H); 3,58 (t, 2H); 3,25 (t, 2H); 2,72 (s, 3H); 2,51 (s, 6H); 2,27 (s, 3H); 1,43 (s, 9H).

PREPARAÇÃO V

15 **Ácido [2-[[2,4,6-trimetilfenil)sulfonil]metilamino]etoxi]acético**

Operando de maneira análoga à preparação III, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação IV, se obtém o produto esperado sobre a forma de um sólido bege (rendimento = 83 %).

F = 58 °C

20 **PREPARAÇÃO VI**

N-etil-N-(2-hidroxietil)-4-metoxi-2,6-dimetilbenzenosulfonamida

Operando de maneira análoga à preparação I, iniciando com 2-(etilamino)etanol, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo amarelo (rendimento = 99 %).

25 RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 4,69 (t, 1H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,38 (m, 2H) ; 3,14 (s, 2H).

PREPARAÇÃO VII

Ácido [2-[[4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]etilamino]etoxi]acético, 1,1-dimetiletil éster

Operando de maneira análoga à preparação II, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação VI, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 79 %).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ : 6,79 (s, 2H) ; 3,86 (s, 2H) ; 3,79 (s, 3H) ; 3,47 (t, 2H) ; 3,24 (m, 4H) ; 2,53 (s, 6H) ; 1,40 (s, 9H) ; 1,00 (t, 3H).

PREPARAÇÃO VIII

Ácido [2-[[[4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]etilamino]etoxi]acético

Operando de maneira análoga à preparação III, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação VII, se obtém o produto esperado sobre a forma de um sólido branco (rendimento = 88 %).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ : 6,79 (s, 2H) ; 3,89 (s, 2H) ; 3,79 (s, 3H) ; 3,48 (t, 2H) ; 3,24 (q, 2H) ; 3,21 (t, 2H) ; 2,53 (s, 6H) ; 1,00 (t, 3H).

PREPARAÇÃO IX

N-(2-hidroxietil)-4-metoxi-2,6-dimetil-N-(1-metiletil)benzenosulfonamida

Operando de maneira análoga à preparação I, iniciando com o 2-[(1-metiletil)amino]etanol, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 58 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 4,68 (t, 1H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,73 (quin, 1H) ; 3,27 (dt, 2H) ; 3,20 (q, 2H) ; 3,12 (t, 2H) ; 2,53 (s, 6H) ; 1,06 (d, 6H) ; 0,99 (t, 3H).

PREPARAÇÃO X

Ácido [2-[[[4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil](1-metiletil)amino]etoxi]acético, 1,1-dimetiletil éster

Operando de maneira análoga à preparação II, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação IX, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 95 %).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 3,86 (s, 2H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,74 (quin, 1H) ; 3,82 (m, 2H) ; 3,26 (m, 2H) ; 2,53 (s, 6H) ; 1,40 (s, 9H) ; 1,07 (d, 6H).

PREPARAÇÃO XI

Ácido [2-[[[4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil](1-metiletil)amino]etoxi]acético

Operando de maneira análoga à preparação III, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação X, se obtém o produto esperado sobre a forma de um sólido branco (rendimento = 85 %).

F = 96 °C

5 PREPARAÇÃO XII

N-ciclopropil-N-(2-hidroxietil)-4-metoxi-2,6-dimetilbenzenosulfonamida

Operando de maneira análoga à preparação I, iniciando com 2-(ciclopropilamino)etanol, se obtém o produto esperado sobre a forma de sólido branco (rendimento = 77 %).

10 F = 58 °C

PREPARAÇÃO XIII

Ácido [2-[ciclopropil[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]amino]etoxi]acético, 1,1-dimetiletil éster

15 Operando de maneira análoga à preparação II, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação XII, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 84 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 3,98 (s, 2H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,69 (t, 2H) ; 3,44 (t, 2H) ; 2,50 (s, 6H) ; 2,47 (m, 1H) ; 1,42 (s, 9H) ; 0,48 (m, 2H) ; 0,16 (m, 2H).

20 PREPARAÇÃO XIV

Ácido [2-[ciclopropil[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]-amino]etoxi acético

Operando de maneira análoga à preparação III, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação XIII, se obtém o produto esperado sobre a forma de um sólido branco (rendimento = 85 %).

25 F = 100 °C

PREPARAÇÃO XV

Cloreto de 2,6-dicloro-4-metoxibenzenosulfonila e cloreto de 2,4-dicloro-6-metoxibenzenosulfonila

30 Uma solução é preparada a partir de 15 g (84,7 mM) de 3,5-dicloroanisol em 8 ml de cloreto de tionila que é resfriada a -10 °C, e em seguida são adicionados gota a gota 6 ml (90 mM) de ácido clorosulfônico. A mistura reacional é em seguida agitada por 3 horas em temperatura ambiente, e vertida

sobre uma mistura de gelo e de acetato de etila. A fase orgânica é separada, seca sobere sulfato de magnésio e concentrada sobere pressão reduzida. O resíduo da evaporação é utilizado, sem outra purificação, na próxima etapa.

PREPARAÇÃO XVIa

5 2,6-dicloro-N-(2-hidroxietyl)-4-metoxi-N-metil-benzenosulfonamida

PREPARAÇÃO XVIb

2,4-dicloro-N-(2-hidroxietyl)-6-metoxi-N-metil-benzenosulfonamida

Operando de forma análoga à preparação I, iniciando com o o cloreto de sulfonila obtido na preparação XV, se obtém, após a separação dos
10 compostos e purificação por cromatografia em sílica gel, em eluição com uma mistura de tolueno/isopropanol (95/5; v/v), os produtos esperados sobre a forma de sólidos brancos.

PREPARAÇÃO XVIa (rendimento = 13 %); F = 47°C

PREPARAÇÃO XVIb (rendimento = 48 %); F = 100°C

15 PREPARAÇÃO XVII

Ácido [2-[[2,6-dicloro-4-metoxifenil)sulfonil]metilamino]etoxi]acético, 1,1-dimetiletil éster

Operando de forma análoga à preparação II, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação XVIa, se obtém o produto esperado
20 sobre a forma de um óleo incolor. (rendimento = 52 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 7,24 (s, 2H) ; 3,94 (s, 2H) ; 3,87 (s, 3H) ; 3,60 (t, 2H) ; 3,39 t, 2H) ; 2,90 (s, 3H) ; 1,41 (s, 9H).

PREPARAÇÃO XVIII

Ácido [2-[[2,6-dicloro-4-metoxifenil)sulfonil]metilamino]etoxi]acético

Operando de forma análoga à preparação III, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação XVII, se obtém o produto esperado
25 sobre a forma de um sólido branco. (rendimento = 94 %).

F = 95°C

PREPARAÇÃO XIX

30 Ácido [2-[[2,4-dicloro-6-metoxifenil)sulfonil]metilamino]etoxi]acético, 1,1-dimetiletil éster

Operando de forma análoga à preparação II, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação XVIb, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo utilizado sem outra purificação na etapa seguinte.

PREPARAÇÃO XX

5 Ácido [2-[[[(2,4-dicloro-6-metoxifenil)sulfonil]metilamino]etoxi]acético

Operando de forma análoga à preparação III, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação XIX, se obtém o produto esperado sobre a forma de um sólido branco. (rendimento = 76 %).

F = 74°C

10 PREPARAÇÃO XXI

2,4-dicloro-N-(2-hidroxietil)-3,N-dimetil-benzenosulfonamida

Operando de forma análoga à preparação I, iniciando com o cloreto de 2,4-dicloro-3-metilbenzenosulfonila, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor.

15 PREPARAÇÃO XXII

Ácido [2-[[[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonil]metilamino]etoxi]acético, 1,1-dimetiletil éster

Operando de forma análoga à preparação II, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação XXI, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 87 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 7,83 (d, 1H) ; 7,63 (d, 1H) ; 3,93 (s, 2H) ; 3,59 (t, 2H) ; 3,39 (t, 2H) ; 2,91 (s, 3H) ; 2,49 (s, 3H) ; 1,41 (s, 9H).

PREPARAÇÃO XXIII

Ácido [2-[[[(2,4-dicloro-3-metilfenil)sulfonil]metilamino]etoxi]acético

25 Operando de forma análoga à preparação III, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação XXII, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 100 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 12,50 (m largo, 1H) ; 7,84 (d, 1H) ; 7,63 (d, 1H) ; 4,02 (s, 2H) ; 3,61 (t, 2H) ; 3,40 (t, 2H) ; 2,91 (s, 3H) ; 2,51 (s, 30 3H).

PREPARAÇÃO XXIV

N-(2-hidroxietil)-N-metil-2-(trifluorometil)benzenosulfonamida

Operando de forma análoga à preparação I, iniciando com o cloreto de 2-(trifluorometil)benzenosulfonila, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo amarelo (rendimento = 99 %).

RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 8,02 (m, 2H) ; 7,88 (m, 2H) ; 4,84 (t, 1H) ; 3,55 (q, 2H) ; 3,30 (t, 2H) ; 2,93 (s, 3H).

PREPARAÇÃO XXV

Ácido [2-[[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonil]metilamino]etoxi]acético, 1,1-dimetiletil éster

Operando de forma análoga à preparação II, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação XXIV, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo amarelo (rendimento = 67 %).

RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 8,02 (m, 2H) ; 7,98 (m, 2H) ; 3,97 (s, 2H) ; 3,63 (t, 2H) ; 3,44 (t, 2H) ; 2,95 (s, 3H) ; 1,42 (s, 9H).

PREPARAÇÃO XXVI

Ácido [2-[[[2-(trifluorometil)fenil]sulfonil]metilamino]etoxi] acético

Operando de forma análoga à preparação III, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação XXV, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 78 %).

RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 8,02 (m, 2H) ; 7,86 (m, 2H) ; 4,01 (s, 2H) ; 3,65 (t, 2H) ; 3,45 (t, 2H) ; 2,95 (s, 3H).

PREPARAÇÃO XXVII

Ácido [2-[[[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]sulfonil]metilamino]etoxi]acético

Uma suspensão é preparada a partir de 8g (60 mM) de ácido 2-(2-metilaminoetoxi) acético em 100 ml de clorofórmio e 20 ml de acetonitrila, e se adiciona em temperatura ambiente 17 ml (120 mM) de trietilamina, em seguida, gota a gota, 7,63 ml (60 mM) de clorotrimetilsilano. A mistura é agitada a 60 °C por 2 horas e resfriada em temperatura ambiente e adiciona-se devagar 17 ml (120 mM) de trietilamina e 16,48 g (60 mM) de cloreto de 4-metoxi-2-(trifluorometil)benzenosulfonila em solução em 60 ml de clorofórmio. A mistura reacional é mantida sobre agitação a 5 °C por 16 horas, em seguida é concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é retomado em 150 ml de diclorometano e

tratado com 40 ml de uma solução de ácido clorídrico N. A fase orgânica é separada, lavada com água, e extraída por duas vezes com 120 ml de hidróxido de sódio N. A fase aquosa básica é separada, lavada com 100 ml de diclorometano e em seguida acidificada com uma solução de ácido clorídrico 5N.

- 5 O precipitado formado é extraído por duas vezes com 80 ml de diclorometano; a fase orgânica obtida é lavada com água e em seguida é seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sobre pressão reduzida. O resíduo obtido é cristalizado em éter isopropílico, separado e seco. 6,32 g do composto esperado são obtidos como um sólido branco (rendimento = 28 %).

10 F = 60 °C

PREPARAÇÃO XXVIII

Ácido 4-(3-quinuclidinil)piperazina-1-carboxílico, 1,1-dimetiletil éster

- 1 g (8 mM) de quinuclidinona, 1,63 g (8,75 mM) do éster t-butilico do ácido 1-piperazinacarboxílico (1-Boc-piperazina) e 2,71 ml (9,1 mM) de
15 isopropóxido de titânio são misturados e esta mistura é mantida sobre agitação por 1 hora. 5 ml de etanol e 460 mg (7,3 mM) de cianoborohidreto são adicionados, e esta mistura é agitada por 24 horas em temperatura ambiente. 25 ml de água são adicionados e agitados por 15 minutos. O precipitado formado é separado por filtração e o filtrado é concentrado sobre pressão reduzida. O
20 resíduo é purificado pela cromatografia em sílica gel NH₂ eluindo com uma mistura de tolueno/isopropanol (95/5; v/v). 1 g do composto esperado é obtido na forma de um sólido branco (rendimento = 42 %).

F = 174 °C

PREPARAÇÃO XXIX

- 25 **(3RS)-3-(1-piperazinil)-1-azabicyclo[2.2.2]octano**
ou : (3RS)-3-(1-piperazinil)quinuclidina).

- Uma solução é preparada a partir de 990 mg (3.35 mM) do composto obtido de acordo com a preparação XXVIII em 10 ml de ácido trifluoroacético, e a mistura é agitada por 30 minutos a 10 °C. Em seguida, são
30 adicionados 30 ml de tolueno e a concentração é conduzida sobre pressão reduzida. O resíduo é retomado com 25 ml de metanol e a solução é agitada com 20 g de Amberlite IRA 400 (OH⁻) por 1 hora em temperatura ambiente. A resina

é separada por filtração, rinsada com 15 ml de metanol e os filtrados combinados são concentrados sobre pressão reduzida. 530 mg do composto esperado são obtidos na forma de uma pasta branca (rendimento = 80 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 2,79 (m, 1H) ; 2,67 (m, 7H) ;
 5 2,50 (m, 2H) ; 2,22 (m, 4H) ; 1,91 (m, 1H) ; 1,85 (m, 1H) ; 1,58 (m, 2H) ; 1,32 (m, 1H) ; 1,22 (m, 1H).

Exemplo 2

N-[2-[2-[4-[(3RS)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-N,2,4,6-tetrametilbenzenosulfonamida, bis trifluoroacetato

10 250 mg (0,32 mM) de resina de poliestireno enxertada com TFP (tetrafluorofenol) são condicionados em 4 ml de DMF, em seguida são adicionadas 4 mg (0,03 mM) de 4-(dimetilamino)piridina, 103 mg (0,32 mM) do ácido obtido de acordo com a preparação V e 76 µl (0,48 mM) de diisopropilcarbodiimida. A mistura é mantida sobre agitação por 18 horas, em
 15 seguida a resina é separada por filtração, rinsada 2 vezes com 3 ml de DMF e posta em reação com 44 mg (0,225 mM) da amina obtida de acordo com a preparação XXIX, em 3 ml de DMF. A mistura é agitada por 1 hora em temperatura ambiente e a resina é separada por filtração e rinsada 2 vezes com 3 ml de DMF. Os filtrados são combinados e tratados com 20 mg de resina
 20 Amberlite IRA 400 (OH⁻), seguidamente com 20 mg de resina enxertada com isocianato, seguidamente concentrada sobre pressão reduzida. O resíduo é purificado através da cromatografia semi-preparativa (condições análogas à aquelas do exemplo 1). 16 mg do composto esperado são obtidos na forma de um sólido branco (rendimento = 8 %).

25 F = 78-80 °C

Exemplo 3

N-[2-[2-[4-[(3RS)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbenzenosulfonamida

30 500 mg (1,52 mM) do ácido obtido de acordo com a preparação III, 319 mg (1,65 mM) de EDCI, 2,26 mg (1,65 mg) de HOAT e 233 µl de trietilamina são misturados em 10 ml de DMF e esta reação de mistura é mantida

sobre agitação por 30 minutos em temperatura ambiente. 334 mg da amina obtida de acordo com a preparação XXIX são adicionadas e agitadas por 20 horas em temperatura ambiente. A mistura reacional é vertida em água gelada e extraída com DCM. A fase orgânica é seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sobre pressão reduzida. O resíduo é purificado através da cromatografia de sílica gel enxertada com NH_2 eluindo com uma mistura de tolueno/isopropanol (95/5; v/v). 140 mg do produto esperado são obtidos na forma de um óleo incolor (rendimento = 18 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 4,05 (s, 2H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,53 (t, 2H) ; 3,41 (m, 2H) ; 3,31 (m, 2H) ; 3,22 (t, 2H) ; 2,85 (m, 1H) ; 2,70 (s, 3H) ; 2,57 (m, 5H) ; 2,53 (s, 6H) ; 2,27 (m, 4H) ; 1,90 (m, 2H) ; 1,60 (m, 2H) ; 1,35 (m, 1H) ; 1,20 (m, 1H).

Exemplo 4

N-[2-[2-[4-[(3RS)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-piperazinil]-2-oxo-etoxy]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbenzenosulfonamida, difumarato

Uma solução é preparada a partir de 137 mg (0,269 mM) do composoto obtido de acordo com o exemplo 3 em 3 ml de metanol e são adicionados 62,5 mg (0,538 mM) do ácido fumárico. A mistura é agitada por 30 minutos e então concentrada sobre pressão reduzida. O resíduo é retomado com 5 ml de água e é liofilizado. 200 mg do sal esperado são obtidos na forma de um pó branco (rendimento quantitativo).

F = 86-90 °C

Exemplo 5

N-[2-[2-[4-[(3RS)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-piperazinil]-2-oxo-etoxy]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbenzenosulfonamida

840 mg (2,53 mM) do ácido obtido de acordo com a preparação III são misturados em 8 ml de tolueno anidro e 0,1 ml de DMF. 0,245 ml (2,81 mM) de cloreto de oxalila. O meio reacional é agitado por 1 hora em temperatura ambiente e é então concentrado sobre pressão reduzida. O resíduo é retomado com 10 ml de tolueno e acrescenta-se gota a gota em uma solução de 0,5 g (2,56 mM) de 3(S)-(1-piperazinil)quinuclidina e 0,39 ml (2,81 mM) de trietilamina em

10 ml de tolueno. A mistura reacional é agitada por uma hora em temperatura ambiente e são adicionados 2 ml de etanol e 10 g de sílica gel para cromatografia. Os solventes são removidos sobre pressão reduzida e o produto que está
 5 com a mistura de acetato de etila/etanol/amoníaco (6/3/1; v/v/v). As frações puras são concentradas sobre pressão reduzida, retomadas em solução com acetato de etila, secas sobre sulfato de magnésio e concentradas. O composto esperado é obtido sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 71 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 4,06 (t, 2H) ; 3,80 (s, 3H)
 10 ; 3,53 (t, 2H) ; 3,41 (m, 2H) ; 3,31 (m, 2H) ; 3,22 (t, 2H) ; 2,85 (m, 1H) ; 2,69 (s, 3H) ; 2,57 (m, 5H) ; 2,53 (s, 6H) ; 2,27 (m, 4H) ; 1,90 (m, 2H) ; 1,60 (m, 2H) ; 1,35 (m, 1H) ; 1,20 (m, 1H).

Exemplo 6

**N-[2-[2-[4-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-
 15 metoxi-N,2,6-trimetilbenzenosulfonamida, fumarato**

0,84 g (1,65 mM) do composto obtido de acordo com o exemplo 5 são dissolvidos em 50 ml de metanol e são adicionadas 0,192 g (91,64 mM) de ácido fumárico. A mistura é agitada até a completa dissolução e é concentrada sobre pressão reduzida. O resíduo é retomado em solução com 40 ml de água, a
 20 solução é filtrada e liofilizada. 1 g do sal esperado é obtido sobre a forma de um pó branco (rendimento = 97 %).

F = 86 °C

$[\alpha]_D^{25} = -6,5^\circ$ (C = 0,31 ; CH₃OH)

Exemplo 7

**N-[2-[2-[4-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-
 25 metoxi-N,2,6-trimetilbenzenosulfonamida, fumarato**

A mistura racêmica obtida de acordo com o exemplo 3 é separada por cromatografia em fase quiral (coluna Chiralpack AD) eluindo com uma mistura de hexano/etanol/isopropanol/ácido trifluoroacético (60/25/15/0,05).
 30 Iniciando com 500 mg da mistura racêmica, se obtém 260 mg de enantiômeros S e 100 mg de enantiômeros R. Cada enantiômero é posto em solução com o metanol e tratado com 1 g da resina Amberlite IRA 400 (OH⁻). A solução tratada

é filtrada e concentrada sobre pressão reduzida, de modo análogo à operação descrita pelo exemplo 6. 143 mg de enantiômeros S e 68 mg de enantiômeros R são obtidos.

F = 84 °C

5 $[\alpha]^{27}_D = 7,2^\circ$ (C = 0,31 ; CH₃OH)

PREPARAÇÃO XXX

Ácido 4-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1-piperazina-carboxílico, 1,1-dimetiletil éster

Operando de forma análoga à preparação XXVIII, iniciando com 8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (tropinona), obtém-se o éster esperado sobre a forma de um sólido branco (rendimento = 53 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 3,25 (m, 4H) ; 3,15 (m, 2H) ; 2,51 (m, 2H) ; 2,35 (m, 4H) ; 2,20 (s, 3H) ; 1,92 (m, 3H) ; 1,53 (m, 4H) ; 1,38 (s, 9H).

PREPARAÇÃO XXXI

15 **8-metil-3-(1-piperazinil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano**

Operando de forma análoga à preparação XXIX, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação XXX, obtém-se o composto esperado sobre a forma de um óleo amarelo (rendimento = 99 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 3,70 (m, 2H) ; 3,03 (m, 4H) ; 2,75 (m, 1H) ; 2,61 (m, 4H) ; 2,53 (s, 3H) ; 2,10 (m, 2H) ; 1,75 (m, 6H).

PREPARAÇÃO XXXII

Ácido 4-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)hexahidro-1H-1,4-diazepina-1-carboxílico, 1,1-dimetiletil éster

Operando de forma análoga à preparação XXVIII, iniciando com o éster t-butílico do ácido 1-homopiperazinacarboxílico, se obtém o composto esperado sobre a forma de uma pasta incolor (rendimento = 67 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 3,34 (m, 4H) ; 2,81-2,35 (m, 11H) ; 1,88 (m, 1H) ; 1,65 (m, 4H) ; 1,39 (s, 9H) ; 1,34 (m, 1H) ; 1,18 (m, 1H).

PREPARAÇÃO XXXIII

30 **3-(hexahidro-1H-1,4-diazepina-1-il)-1-azabicyclo[2.2.2]octano**

Operando de forma análoga à preparação XXIX, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação XXXII, obtém-se o composto esperado sobre a forma de um óleo amarelo (rendimento = 98 %).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ : 3,41 (m, 1H) ; 3,11 (m, 8H) ; 2,96 (m, 1H) ; 2,78 (m, 4H) ; 2,52 (m, 1H) ; 2,24 (m, 1H) ; 1,89 (m, 4H) ; 1,85 (m, 1H) ; 1,62 (m, 1H).

Operando de forma análoga ao exemplo 1, iniciando com os derivados de piperazina conhecidos na literatura ou descritos acima, são preparados os exemplos seguintes:

10 Exemplo 8

1-[[2-[[4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]metilamino]etoxi]acetil]-4-[3-(1-pirrolidinil)propil]piperazina, bis-trifluoroacetato

Rendimento = 90 % (pasta incolor).

RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) δ : 6,74 (s, 2H) ; 4,12 (s, 2H) ; 3,81 (s, 3H) ; 3,78 (m, 4H) ; 3,62 (t, 2H) ; 3,34 (t, 2H) ; 3,27 (m, 12H) ; 2,73 (s, 3H) ; 2,57 (s, 6H) ; 2,22 (m, 2H) ; 2,03 (m, 4H).

Exemplo 9

1-[[2-[[4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]metilamino]etoxi]acetil]-4-[2-(4-morfolinil)etil]piperazina, bis-trifluoroacetato

20 Rendimento = 51 % (pasta incolor).

RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) δ : 6,75 (s, 2H) ; 4,11 (s, 2H) ; 3,92 (m, 4H) ; 3,81 (s, 3H) ; 3,76 (m, 4H) ; 3,61 (t, 2H) ; 3,48 (m, 4H) ; 3,35 (t, 2H) ; 3,27 (m, 8H) ; 2,72 (s, 3H) ; 2,57 (s, 6H).

Exemplo 10

25 **1-[[2-[[4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]metilamino]etoxi]acetil]-4-[2-(1-piperidinil)etil]piperazina, bis-trifluoroacetato**

Rendimento = 92 % (pasta incolor).

30 RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) δ : 6,74 (s, 2H) ; 4,10 (s, 2H) ; 3,81 (s, 3H) ; 3,81 (m, 4H) ; 3,61 (t, 2H) ; 3,40 (m, 2H) ; 3,34 (m, 4H) ; 3,24 (m, 4H) ; 3,09 (m, 4H) ; 2,74 (s, 3H) ; 2,57 (s, 6H) ; 1,90 (m, 4H) ; 1,64 (m, 2H).

Exemplo 11

1-[[2-[[[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]metilamino]etoxi]acetil]-4-[3-(1-piperidinil)propil]piperazina, bis-trifluoroacetato

Rendimento = 85 % (pasta incolor).

5 RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) δ : 6,74 (s, 2H) ; 4,10 (s, 2H) ; 3,96 (s, 3H) ; 3,80 (m, 2H) ; 3,60 (t, 2H) ; 3,50 (m, 4H) ; 3,30 (t, 2H) ; 3,15 (m, 2H) ; 3,10 (m, 4H) ; 2,80 (m, 4H) ; 2,75 (s; 3H) ; 2,55 (s, 6H) ; 2,20 (m, 2H) ; 1,93 (m, 5H) ; 1,37 (m, 1H).

Exemplo 12

10 **1-[[2-[[[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]metilamino]etoxi]acetil]-4-[3-(dimetilamino)propil]piperazina, bis-trifluoroacetato**

Rendimento = 74 % (pasta incolor).

15 RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) δ : 6,74 (s, 2H) ; 4,11 (s, 2H) ; 3,81 (s, 3H) ; 3,78 (m, 4H) ; 3,63 (t, 2H) ; 3,31 (t, 2H) ; 3,22 (m, 4H) ; 3,15 (m, 4H) ; 2,81 (s, 6H) ; 2,74 (s, 3H) ; 2,57 (s, 6H) ; 2,23 (m, 2H).

Operando de forma análoga aos exemplos 3 e 4, iniciando com os derivados de piperazina ou de homopiperazina descritos acima, são preparados os exemplos seguintes:

Exemple 13

20 **4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[2-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, bis trifluoroacetato**

Rendimento = 74 % (pasta incolor).

25 RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) δ : 6,74 (s, 2H) ; 4,11 (s, 2H) ; 3,81 (s, 3H) ; 3,80 (m, 4H) ; 3,77 (d, 2H) ; 3,64 (m, 2H) ; 3,55 (m, 1H) ; 3,34 (t, 2H) ; 3,26 (m, 4H) ; 3,01 (m, 2H) ; 2,79 (s, 3H) ; 2,74 (s, 3H) ; 2,57 (s, 6H) ; 2,29 (m, 4H).

Exemple 14

4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[2-[4-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]-oct-3-il)-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, fumarato

30 Rendimento = 62 % (sólido branco).

F = 88-90 °C

Exemplo 15

1-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)hexahidro-4-[[2-[[[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]metilamino]etoxi]acetil]-1*H*-1,4-diazepina, fumarato

Rendimento = 47 % (sólido branco).

5 F = 90 °C

PREPARAÇÃO XXXIV

Ácido 4-[1-(1,1-dimetiletil)-4-piperidinil]-1-piperazinacarboxílico, fenilmetil éster

Operando de forma análoga à preparação XXVIII, iniciando com 1-(1,1-dimetiletil)-4-piperidinona e com o éster benzílico do ácido 1-piperazinacarboxílico, se obtém o produto esperado sobre a forma de um sólido branco (rendimento = 56 %).

F = 70-72 °C

PREPARAÇÃO XXXV

15 **1-[1-(1,1-dimetiletil)-4-piperidinil]piperazina**

Uma solução é preparada a partir de 570 mg (1,59 mM) do composto obtido de acordo com a preparação XXXIV em 20 ml de metanol e são adicionados 114 mg de paládio em carbono a 10%. A mistura é agitada sobre atmosfera de hidrogênio por 2 horas em temperatura ambiente e a pressão atmosférica. O catalisador é removido por filtração e o filtrado é concentrado sobre pressão reduzida. O produto é purificado através da cromatografia em sílica gel eluindo com uma mistura de diclorometano/metanol/amoníaco (90/10/1; v/v/v). 270 mg do composto esperado são obtidos sobre a forma de um pó branco (rendimento = 75 %).

25 F = 106 °C

PREPARATION XXXVI

Ácido 4-(9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il)-1-piperazinacarboxílico, fenilmetil éster

Operando de forma análoga à preparação XXVIII, iniciando com 9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ona e com o éster benzílico do ácido 1-piperazinacarboxílico, se obtém o produto esperado sobre a forma de um sólido amarelo pálido (rendimento = 18 %).

F = 74 °C

PREPARAÇÃO XXXVII

1-(9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il)piperazina

- Operando de forma análoga à preparação XXXV, iniciando com o
5 composto obtido de acordo com a preparação XXXVI, se obtém o produto
esperado sobre a forma de um óleo amarelo (rendimento = 100 %).

RMN ¹H (300 MHz, D₂O) δ : 3,74 (m, 2H) ; 3,59 (m, 1H) ; 3,43
(m, 4H) ; 3,15 (m, 4H) ; 3,01 et 2,97 (2s, 3H) ; 2,46 (dd, 1H) ; 2,30 (m, 2H) ;
2,10 (m, 4H) ; 1,83 (m, 3H).

10 PREPARAÇÃO XXXVIII

Ácido 4-(1,2,2,6,6-pentametil-4-piperidinil)-1-piperazinacarboxílico, fenilmetil éster

- Operando de forma análoga à preparação XXVIII, iniciando com o
1,2,2,6,6-pentametil-4-piperidinona e com o éster benzílico do ácido 1-
15 piperazinacarboxílico, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo
incolor (rendimento = 52 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 7,36 (m, 5H) ; 5,07 (s, 2H) ; 3,37
(m, 4H) ; 2,85 (m, 1H) ; 2,50 (m, 7H) ; 1,80 (m, 2H) ; 1,48 (m, 2H) ; 1,28 (s, 6H)
; 1,21 (s, 6H).

20 PREPARAÇÃO XXXIX

1-(1,2,2,6,6-pentametil-4-piperidinil)piperazina

Operando de forma análoga à preparação XXXV, iniciando com o
composto obtido de acordo com a preparação XXXVIII, se obtém o produto
esperado sobre a forma de um sólido branco (rendimento = 35 %).

- 25 F = 65 °C

PREPARAÇÃO XL

Ácido 4-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]-1-piperazinacarboxílico, 1,1-dimetiletil éster

- Operando de forma análoga à preparação XXVIII, iniciando com o
30 1-(1-metiletil)-4-piperidinona, se obtém o produto esperado sobre a forma de um
sólido amarelo (rendimento = 31%).

F = 53 °C

PREPARAÇÃO XLI**1-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]piperazina, tricloridrato**

Uma solução é preparada a partir de 247 mg (0,79 mM) do composto obtido de acordo com a preparação XL em 1 ml de metanol, e são
 5 adicionados 15 ml de uma solução 2,3 N de cloreto de hidrogênio em acetato de etila. A mistura é agitada por 4 horas em temperatura ambiente. A mistura reacional é concentrada sobre pressão reduzida. 239 mg do composto esperado são obtidos sobre a forma de um pó branco (rendimento = 75 %).

F = 262 °C

10 PREPARAÇÃO XLII**Ácido 4-(1-ciclopropil-4-piperidinil)-1-piperazinacarboxílico, fenilmetil éster**

Operando de forma análoga à preparação XXXIV, iniciando com o 1-ciclopropil-4-piperidinona, se obtém o produto esperado sobre a forma de um sólido branco (rendimento = 67%).

15 F = 88 °C

PREPARAÇÃO XLIII**1-(1-ciclopropil-4-piperidinil)piperazina**

Operando de forma análoga à preparação XXXV, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação XLII, se obtém o produto esperado
 20 sobre a forma de um sólido branco (rendimento = 92%).

F = 58 °C

PREPARAÇÃO XLIV**Ácido 4-(1-metil-4-piperidinil)hexahidro-1*H*-1,4-diazepina-1-carboxílico, 1,1-dimetiletil éster**

25 Operando de forma análoga à preparação XXXII, iniciando com o 1-metil-4-piperidinona, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo amarelo (rendimento = 78%).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 3,43 (m, 4H) ; 3,10 (dm, 2H) ; 2,70 (m, 4H) ; 2,61 (m, 1H) ; 2,44 (s, 3H) ; 2,28 (m, 2H) ; 1,86 (m, 6H) ; 1,45 (s,
 30 9H).

PREPARAÇÃO XLV**1-(1-metil-4-piperidinil)hexahidro-1*H*-1,4-diazepina, tricloridrato**

Operando de forma análoga à preparação XLI, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação XLIV, se obtém o produto esperado sobre a forma de um sólido bege (rendimento = 99%).

F = 186 °C

5 PREPARAÇÃO XLVI

Ácido 4-(8-ciclopropil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1-piperazinacarboxílico, 1,1-dimetiletil éster

Operando de forma análoga à preparação XXVIII, iniciando com o 8-ciclopropil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona, se obtém o produto esperado sobre a forma de uma pasta branca (rendimento = 45%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 3,24 (m, 6H) ; 2,50 (m, 5H) ; 2,34 (t, 4 H) ; 1,87 (m, 3H) ; 1,48 (dd, 6H) ; 1,38 (s, 9H) ; 0,36 (m, 2H) ; 0,25 (m, 2H).

PREPARAÇÃO XLVII

15 **8-ciclopropil-3-(1-piperazinil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano**

Operando de forma análoga à preparação XXIX, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação XLVI, se obtém o produto esperado sobre a forma de um sólido branco (rendimento = 95%).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 3,37 (m, 2H) ; 2,94 (t, 2H) ; 2,58 (m, 4H) ; 2,51 (m, 1H) ; 1,96 (m, 3H) ; 1,74 (t, 2H) ; 1,54 (m, 4H) ; 0,43 (d, 4H).

PREPARAÇÃO XLVIII

Ácido 4-[1-(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-4-piperidinil]-1-piperazinacarboxílico, fenilmetil éster

Operando de forma análoga à preparação XXXIV, iniciando com o éster t-butílico do ácido 4-oxo-1-piperidinacarboxílico, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo amarelo (rendimento = 30 %).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ : 7,35 (m, 5H) ; 5,06 (s, 2H) ; 3,93 (d, 2H) ; 3,36 (m, 4H) ; 2,68 (t, 2H) ; 2,44 (t, 4H) ; 2,37 (m, 1H) ; 1,66 (m, 2H) ; 1,38 (s, 9H) ; 1,26 (m, 2H).

30 PREPARAÇÃO IL

Ácido 4-(4-piperidinil)-1-piperazinacarboxílico, fenilmetil éster

Operando de forma análoga à preparação XXIX, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação XLVIII, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo amarelo (rendimento = 100 %).

5 RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 8,91 (m largo, h) ; 8,63 (m largo, 1H) ; 7,36 (m, 5H) ; 5,11 (s, 2H) ; 3,80 (m, 2H) ; 3,45 (m, 4H) ; 3,22 (m, 5H) ; 2,92 (q, 2H) ; 2,20 (d, 2H) ; 1,82 (dq, 2H).

PREPARAÇÃO L

Ácido 4-(1-etil-4-piperidinil)-1-piperazinacarboxílico, fenilmetil éster

10 Operando de forma análoga à preparação XXXIV, iniciando com o acetaldeído e com o composto obtido de acordo com a preparação IL, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 72 %).

RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 7,34 (m, 5H) ; 5,07 (s, 2H) ; 3,90 (m, 7H) ; 3,02 (q, 2H) ; 2,84 (m, 2H) ; 2,45 (t, 4H) ; 1,91 (m, 2H) ; 1,63 (m, 2H) ; 1,19 (t, 3H).

15 PREPARAÇÃO LI

1-(1-etil-4-piperidinil)piperazina

Operando de forma análoga à preparação XXXV, iniciando com o o composto obtido de acordo com a preparação L, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo amarelo (rendimento = 71 %).

20 RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 2,90 (m, 6H) ; 2,52 (m, 4H) ; 2,30 (q, 2H) ; 2,17 (tt, 1H) ; 1,85 (dt, 2H) ; 1,69 (m, 2H) ; 1,38 (dq, 2H) ; 0,97 (t, 3H).

PREPARAÇÃO LII

Ácido 4-[8-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-1-piperazinacarboxílico, fenilmetil éster

25 Operando de forma análoga à preparação XXVIII, iniciando com o éster t-butílico do ácido 3-oxo-8- azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, se obtém o éster esperado sobre a forma de um sólido branco (rendimento = 40 %).

30 RMN ^1H (250 MHz, CD_3CN) δ : 7,33 (m, 5H) ; 5,07 (s, 2H) ; 4,13 (m, 2H) ; 3,37 (t, 4H) ; 2,80 (hep, 1H) ; 2,43 (t, 4H) ; 1,87 (m, 2H) ; 1,62 (m, 6H) ; 1,42 (s, 9H).

PREPARAÇÃO LIII**Ácido 4-(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1-piperazinacarboxílico, fenilmetil éster, cloridrato**

Operando de forma análoga à preparação XLI, iniciando com o o
 5 composto obtido de acordo com a preparação LII, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 96 %).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ : 11,78 (m largo, 1H) ; 9,45 (s, 2H) ; 7,38 (m, 5H) ; 5,11 (s, 3H) ; 4,09 (m, 4H) ; 3,95 (m, 1H) ; 3,43 (m, 4H) ; 3,07 (m, 2H) ; 2,22 (m, 4H) ; 1,92 (m, 4H).

10 PREPARAÇÃO LIV**Ácido 4-(8-etil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1-piperazinacarboxílico, fenilmetil éster**

Operando de forma análoga à preparação XXXIV, iniciando com o
 15 acetaldeído e com o composto obtido de acordo com a preparação LIII, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 99 %).

RMN ¹H (250 MHz, CD₃CN) δ : 7,33 (m, 5H) ; 5,07 (s, 2H) ; 3,39 (m, 6H) ; 2,63 (m, 1H) ; 2,56 (q, 2H) ; 2,42 (t, 4H) ; 1,93 (m, 2H) ; 1,61 (m, 6H) ; 1,06 (t, 3H).

PREPARAÇÃO LV**20 1-(8-etil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)piperazina**

Operando de forma análoga à preparação XXXV, iniciando com o
 composto obtido de acordo com a preparação LIV, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 78 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 3,57 (m, 2H) ; 2,94 (t, 2H) ; 2,71 (q, 2H) ; 2,59 (m, 4H) ; 2,52 (m, 1H) ; 1,99 (m, 4H) ; 1,64 (m, 4H).

PREPARAÇÃO LVI**Ácido 4-[8-(1-metiletil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]-1-piperazinacarboxílico, fenilmetil éster**

Operando de forma análoga à preparação XXXIV, iniciando com a
 30 acetona e com o composto obtido de acordo com a preparação LIII, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 77 %).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 7,32 (m, 5H) ; 5,12 (s, 2H) ; 3,64 (m, 2H) ; 3,49 (t, 4H) ; 2,92 (quin, 1H) ; 2,59 (hep, 1H) ; 2,47 (m, 4H) ; 1,99 (m, 2H) ; 1,82 (dt, 2H) ; 1,63 (m, 2H) ; 1,48 (m, 2H) ; 1,14 (d, 6H).

PREPARAÇÃO LVII

5 1-[8-(1-metiletil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]piperazina

Operando de forma análoga à preparação XXXV, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação LVI, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 82 %).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 3,79 (m, 2H) ; 3,05 (quin, 1H) ; 2,98 (m, 4H) ; 2,71 (hep, 1H) ; 2,61 (m, 4H) ; 2,13 (m, 2H) ; 1,95 (m, 2H) ; 1,65 (m, 4H) ; 1,29 (d, 6H).

PREPARAÇÃO LVIII

Hexahidro-1-metil-4-(1-oxo-2-propenil)-1*H*-1,4-diazepina

Uma solução é preparada a partir de 20 g (175 mM) de N-metilhomopiperazina em 100 ml de diclorometano, a qual se acrescenta gota a gota, a 0 °C, uma solução de 15,85 g (175 mM) de cloreto de acrilóila em 20 ml de diclorometano. O meio reacional é agitado por 1 hora a 0 °C, seguidamente por 2 horas em temperatura ambiente, sendo em seguida hidrolisado com uma solução de 12 g de carbonato de sódio em 20 ml de água. A mistura é decantada, a fase orgânica é lavada uma vez sendo em seguida seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sobre pressão reduzida. 23 g do composto esperado são obtidos, sobre a forma de um óleo laranja, o qual é usado, sem outra purificação, na etapa seguinte.

PREPARAÇÃO LIX

25 Ácido 4-[3-(hexahidro-4-metil-1*H*-1,4-diazepin-1-il)-3-oxopropil]-1-piperazinacarboxílica, fenilmetil éster

Uma solução é preparada a partir de 7 g (41 mM) do composto obtido de acordo com a preparação LVIII em 100 ml de tolueno, a qual são adicionados 11 g (50mM) de éster benzílico do ácido 1-piperazinacarboxílico. O meio reacional é agitado por 16 horas sobre refluxo do solvente, e em seguida é concentrado sobre pressão reduzida. O resíduo é retomado com acetato de etila e a fase orgânica é lavada uma vez com água e em seguida é seca sobre sulfato de

magnésio e concentrada sobre pressão reduzida. O produto é purificado através da cromatografia em sílica gel eluindo com uma mistura tolueno/isopropanol/amoníaco (80/20/1; v/v/v). 4,1 g do composto esperado são obtidos na forma de um óleo amarelo (rendimento = 26 %).

5 RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 7,36 (m, 5H) ; 5,06 (s, 2H) ; 3,47 (m, 4H) ; 3,37 (m, 4H) ; 2,50 (m, 8H) ; 2,35 (m, 4H) ; 2,24 et 2,21 (2s, 3H) ; 1,75 (m, 2H).

PREPARAÇÃO LX

1-[3-(hexahidro-4-metil-1*H*-1,4-diazepin-1-il)-3-oxopropil]piperazina

10 Operando de forma análoga à preparação XXXV, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação LIX, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 65 %).

RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 3,48 (m, 4H) ; 2,67 (t, 4H) ; 2,48 (m, 8H) ; 2,30 (t, 4H) ; 2,25 et 2,22 (2s, 3H) ; 1,73 (m, 2H).

15 PREPARAÇÃO LXI

1-[3-(hexahidro-4-metil-1*H*-1,4-diazepin-1-il)propil]piperazina

Uma suspensão é preparada a partir de 120 mg (3,1 mM) de hidreto de lítio-alumínio em 3 ml de tetrahydrofurano (THF) e é adicionada uma solução de 800 mg (3,1 mM) do composto obtido de acordo com a preparação LX em 10 ml de THF. A mistura reacional é aquecida com um suave refluxo do solvente por 4 horas, em seguida é resfriada em temperatura ambiente. 200 mg de sal de Glauber são adicionados ao meio reacional e, após cerca de 15 minutos, são adicionados 50 ml de acetato de etila. A suspensão obtida é filtrada e o filtrado é concentrado sobre pressão reduzida. O produto é purificado através da cromatografia em sílica gel eluindo com uma mistura de diclorometano/metanol/amoníaco (80/20/10; v/v/v). Obtém-se o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 34 %).

25 RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 2,64 (t, 4H) ; 2,57 (m, 4H) ; 2,49 (m, 4H) ; 2,38 (t, 2H) ; 2,23 (m, 6H) ; 2,21 (s, 3H) ; 1,66 (quin, 2H) ; 1,52 (quin, 30 2H).

PREPARAÇÃO LXII

Ácido 4-[2-(hexahidro-4-metil-1*H*-1,4-diazepin-1-il)-2-oxoetil]-1-piperazinacarboxílico, fenilmetil éster

Uma solução é preparada a partir de 10 g (87,5 mM) de N-metilhomopiperazina em 200 ml de diclorometano, a qual são acrescentados 36,6 ml de trietilamina. A mistura é resfriada à -78 °C e são adicionados gota a gota 6,97 ml de cloreto de cloroacetila. O meio reacional é agitado por 1,5 hora a -78 °C, em seguida é acrescentada uma solução de 19,3 g (87,6 mM) de éster benzílico do ácido 1-piperazinacarboxílico em 10 ml de diclorometano. Em seguida, deixa-se a mistura retornar à temperatura ambiente, e se agita por 15 horas. O meio reacional é em seguida hidrolisado por uma solução de carbonato de sódio. A mistura é decantada, a fase orgânica é lavada uma vez com água, em seguida é seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sobre pressão reduzida. O produto é purificado através da cromatografia em sílica gel eluindo com uma mistura de diclorometano/metanol/amoníaco (90/10/5; v/v/v). Obtém-se o produto esperado sobre a forma de um óleo amarelo (rendimento = 43 %).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ : 7,36 (m, 5H) ; 5,07 (s, 2H) ; 3,55 (m, 2H) ; 3,44 (m, 2H) ; 3,38 (m, 4H) ; 3,16 (d, 2H) ; 2,60 (m, 2H) ; 2,44 (m, 6H) ; 2,24 et 2,22 (2s, 3H) ; 1,76 (m, 2H).

PREPARAÇÃO LXIII

1-[2-(hexahidro-4-metil-1*H*-1,4-diazepin-1-il)-2-oxoetil]piperazina

Operando de forma análoga à preparação XXXV, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação LXII, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 60 %).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ : 3,56 (m, 2H) ; 3,44 (m, 2H) ; 3,10 (d, 2H) ; 2,74 (dd, 4H) ; 2,61 (m, 1H) ; 2,44 (m, 4H) ; 2,39 (m, 3H) ; 2,25 et 2,22 (2s, 3H) ; 1,78 (m, 2H).

PREPARAÇÃO LXIV

1-[2-(hexahidro-4-metil-1*H*-1,4-diazepin-1-il)etil]piperazina

Operando de forma análoga à preparação LXI, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação LXIII, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo amarelo (rendimento = 21 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 2,63 (m, 8H) ; 2,49 (m, 5H) ; 2,28 (m, 7H) ; 2,21 (s, 3H) ; 1,66 (quin, 2H).

PREPARAÇÃO LXV

1-(1-oxo-2-propenil)azetidina

- 5 Operando de forma análoga para a preparação LVIII, iniciando com a azetidina, obtém-se o produto esperado sobre a forma de um óleo amarelo o qual é permitido reagir na preparação seguinte sem purificação.

PREPARAÇÃO LXVI

- 10 **Ácido 4-[3-(1-azetidínil)-3-oxopropil]-1-piperazinacarboxílico, fenilmetil éster**

Operando de forma análoga à preparação LIX, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação LXV, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo amarelo (rendimento = 14 %).

- 15 RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 7,34 (m, 5H) ; 5,06 (s, 2H) ; 4,09 (t, 2H) ; 3,80 (t, 2H) ; 3,35 (m, 4H) ; 2,48 (t, 2H) ; 2,33 (t, 4H) ; 2,16 (m, 4H).

PREPARAÇÃO LXVII

1-[3-(1-azetidínil)-3-oxopropil]piperazina

- 20 Operando de forma análoga à preparação XXXV, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação LXVI, se obtém o produto esperado sobre a forma de um sólido amarelo (rendimento = 100 %).

F = 50 °C

PREPARAÇÃO LXVIII

1-[3-(1-azetidínil)propil]piperazina

- 25 Operando de forma análoga à preparação LXI, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação LXVII, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo amarelo (rendimento = 30 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 3,19 (m largo, 1H) ; 3,02 (t, 4H) ; 2,66 (t, 4H) ; 2,25 (m, 8H) ; 1,93 (quin, 2H) ; 1,36 (quin, 2H).

PREPARAÇÃO LXIX

- 30 **α -[(dimetilamino)metil]-4-piperidinametanol**

20 g (83,6 mM) de cloridrato de 2-[(dimetilamino)metil]-4-piridinametanol são dissolvidos em 200 ml de metanol a 50 °C. São adicionados em seguida, sobre atmosfera de nitrogênio, 2 g de óxido de platina e agita-se a mistura sobre atmosfera de hidrogênio a 50 °C, sobre uma pressão de 300 hPa (3 bars), por 7 horas. Este catalisador é, então, removido por filtração e o filtrado é concentrado sobre pressão reduzida. O resíduo sólido é retomado com 10 ml de hidróxido de sódio 10N e 150 ml de clorofórmio. A fase orgânica é separada com uma solução de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sobre pressão reduzida. O produto esperado é obtido sobre a forma de um óleo que cristaliza (rendimento = 87 %).

F = 98 °C

PREPARAÇÃO LXX

4-(1-pirrolidinilmetil)piperidina

Operando de forma análoga à preparação LXIX, iniciando com o 4-(1-pirrolidinilmetil)piridina, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo amarelo.

PREPARAÇÃO LXXI

Ácido 4-[(4-(1-metiletil)-1-piperazinil)-1-piperidinacarboxílico, fenilmetil éster

Uma mistura é preparada a partir de 827 mg (3,54 mM) de éster benzílico do ácido 4-oxo-1-piperidinacarboxílico, 500 mg (3,9 mM) de N-isopropilpiperazina e 1,2 g (4,25 mM) de isopropilato de titânio em 10 ml de metanol e são adicionados sobre agitação e a temperatura ambiente, 148 mg de borohidrato de sódio. A mistura reacional é mantida sobre agitação por 16 horas, em seguida é diluída com 20 ml de água. A suspensão obtida é filtrada e o precipitado é lavado com 30 ml de acetato de etila que é usado para extrair o filtrado. A fase orgânica obtida é lavada com água, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sobre pressão reduzida. O óleo amarelo obtido é purificado através da cromatografia em sílica gel eluindo com uma mistura de diclorometano/metanol (9/1 ; v/v). 235 mg do produto esperado são obtidos sobre a forma de um sólido branco (rendimento = 19 %).

F = 55 °C

PREPARAÇÃO LXXII**4-[4-(1-metiletil)-1-piperazinil]piperidina**

- Operando de forma análoga à preparação XXXV, iniciando com o éster obtido de acordo com a preparação LXXI, se obtém o produto esperado sobre a forma de um sólido branco (rendimento = 98 %).

F = 65 °C

PREPARAÇÃO LXXIII**Ácido 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1-piperidinacarboxílico, fenilmetil éster**

- Operando de forma análoga à preparação LXXI, iniciando com o N-metilpiperazina e o éster benzílico do ácido 4-formil-1-piperidinacarboxílico, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 52 %).

- RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ : 7,34 (m, 5H) ; 5,05 (s, 2H) ; 3,98 (m, 2H) ; 2,77 (m, 2H) ; 2,29 (m, 8H) ; 2,19 (s, 3H) ; 2,08 (d, 2H) ; 1,67 (m, 3H) ; 0,95 (m, 2H).

PREPARAÇÃO LXXIV**4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]piperidina**

- Operando de forma análoga à preparação XXXV, iniciando com o éster obtido de acordo com a preparação LXXIII, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 77 %).

- RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ : 2,89 (m, 2H) ; 2,51 (m, 2H) ; 2,28 (m, 8H) ; 2,12 (s, 3H) ; 2,05 (d, 2H) ; 1,55 (m, 3H) ; 1,02 (m, 2H).

PREPARATION LXXV

- Ácido 4-[(1-azetidil)metil]-1-piperidinacarboxílico, fenilmetil éster**

- Operando de forma análoga à preparação LXXIII, iniciando com a azetidina, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 69 %).

- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 7,34 (m, 5H) ; 5,04 (s, 2H) ; 3,95 (m, 2H) ; 3,06 (t, 4H) ; 2,75 (m, 2H) ; 2,18 (d, 2H) ; 1,94 (quin, 2H) ; 1,61 (m, 2H) ; 1,38 (m, 1H) ; 0,94 (m, 2H).

PREPARAÇÃO LXXVI**4-[(1-azetidín)metil]piperidina**

- Operando de forma análoga à preparação XXXV, iniciando com o éster obtido de acordo com a preparação LXXV, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 93 %).

RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 3,06 (t, 4H) ; 2,92 (m, 2H) ; 2,50 (m, 2H) ; 2,15 (d, 2H) ; 1,91 (quin, 2H) ; 1,59 (m, 2H) ; 1,30 (m, 1H) ; 1,00 (m, 2H).

PREPARAÇÃO LXXVII10 **Ácido 4-[(dimetilamino)metil]-1-piperidinacarboxílico, fenilmetil éster**

Operando de forma análoga à preparação LXXIII, iniciando com a dimetilamina, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 78 %).

- RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,35 (m, 5H) ; 5,05 (s, 2H) ; 3,97 (m, 2H) ; 2,79 (m, 2H) ; 2,09 (s, 6H) ; 2,02 (d, 2H) ; 1,68 (d, 2H) ; 1,61 (m, 1H) ; 0,96 (m, 2H).

PREPARAÇÃO LXXVIII**4-[(dimetilamino)metil]piperidina**

- Operando de forma análoga à preparação XXXV, iniciando com o éster obtido de acordo com a preparação LXXVII, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 90 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 2,91 (m, 2H) ; 2,43 (m, 2H) ; 2,08 (s, 6H) ; 2,01 (d, 2H) ; 1,59 (m, 2H) ; 1,49 (m, 1H) ; 0,96 (dq, 2H).

PREPARAÇÃO LXXIX

- 25 **Ácido 4-[(4-etil-1-piperazinil)metil]-1-piperidinacarboxílico, 1,1-dimetiletil éster**

- Operando de forma análoga à preparação LXXIII, iniciando com o N-etilpiperazina e o éster t-bulílico do ácido 4-formil-1-piperadinacarboxílico, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 78 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 3,90 (m, 2H) ; 2,67 (m, 2H) ; 2,29 (m, 10H) ; 2,09 (d, 2H) ; 1,63 (m, 3H) ; 1,38 (s, 9H) ; 0,96 (t, 3H) ; 0,85 (m, 2H).

PREPARAÇÃO LXXX

4-[(4-etil-1-piperazinil)metil]piperidina

- 5 Operando de forma análoga à preparação XXIX, iniciando com o éster obtido de acordo com a preparação LXXIX, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 76 %).

RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 2,95 (m, 2H) ; 2,51 (m, 2H) ; 2,42 (m, 10H) ; 2,05 (d, 2H) ; 1,54 (m, 3H) ; 1,03 (m, 2H) ; 0,99 (t, 3H).

10 **PREPARAÇÃO LXXXI**

Ácido 4-[(hexahidro-4-metil-1*H*-1,4-diazepin-1-il)metil]-1-piperidinacarboxílico, 1,1-dimetiletil éster

- Operando de forma análoga à preparação LXXIX, iniciando com o N-metil-homopiperazina, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo
15 incolor (rendimento = 83 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : pas de RMN ^1H

PREPARAÇÃO LXXXII

4-[(hexahidro-4-metil-1*H*-1,4-diazepin-1-il)metil]piperidina

- Operando de forma análoga à preparação XXIX, iniciando com o
20 éster obtido de acordo com a preparação LXXXI, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 23 %).

RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 3,03 (m, 2H) ; 2,57 (m, 5H) ; 2,50 (m, 5H) ; 2,25 (s, 2H) ; 2,22 (s, 3H) ; 1,68 (m, 4H) ; 1,63 (m, 1H) ; 1,08 (m, 2H).

PREPARAÇÃO LXXXIII

- 25 **Ácido 4-(hexahidro-4-metil-1*H*-1,4-diazepin-1-il)-1-piperidinacarboxílico, 1,1-dimetiletil éster**

- Operando de forma análoga à preparação LXXI, iniciando com o N-metil-homopiperazina e o éster t-bulílico do ácido 4-oxo-1-piperadinacarboxílico, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo
30 amarelo (rendimento = 36 %).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 4,15 (m, 2H) ; 2,82 (m, 4H) ; 2,70 (m, 7H) ; 2,42 (s, 3H) ; 1,87 (m, 2H) ; 1,98 (m, 2H) ; 1,45 (s, 9H) ; 1,40 (m, 2H).

PREPARAÇÃO LXXXIV

4-(hexahidro-4-metil-1*H*-1,4-diazepin-1-il)piperidina, tricloridrato

5 409 mg (1,37 mM) do composto obtido de acordo com a preparação LXXXIII são dissolvidos em 1 ml de metanol e 27 ml de uma solução 2,3 N de cloreto de hidrogênio em acetato de etila. A mistura é agitada em temperatura ambiente por 12 horas e concentrada sobre pressão reduzida. O produto esperado é obtido sobre a forma de um musse bege (rendimento = 99 %).

10 RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 3,88 (m, 4H) ; 3,62 (m, 1H) ; 3,43 (m, 6H) ; 2,94 (m, 2H) ; 2,82 (s, 3H) ; 2,31 (m, 4H) ; 2,10 (m, 2H).

PREPARAÇÃO LXXXV

Ácido 4-(4-ciclopropil-1-piperazinil)-1-piperidinacarboxílico, fenilmetil éster

15 Operando de forma análoga à preparação LXXI, iniciando com o N-ciclopropilpiperazina e o éster t-bulílico do ácido 4-oxo-1-piperadinacarboxílico, se obtém o produto esperado sobre a forma de um sólido branco (rendimento = 62 %).

F = 64 °C

PREPARAÇÃO LXXXVI

20 4-(4-ciclopropil-1-piperazinil)piperidina

Operando de forma análoga à preparação LXXII, iniciando com o éster obtido de acordo com a preparação LXXXV, se obtém o produto esperado sobre a forma de um sólido branco (rendimento = 90 %).

F = 107 °C

25 PREPARAÇÃO LXXXVII

Ácido 4-[4-(1,1-dimetiletil)-1-piperazinil]-1-piperidinacarboxílico, fenilmetil éster

30 Operando de forma análoga à preparação LXXI, iniciando com o N-t-butilpiperazina, se obtém o produto esperado sobre a forma de um sólido branco (rendimento = 50 %).

F = 84 °C

PREPARAÇÃO LXXXVIII

4-[4-(1,1-dimetiletil)-1-piperazinil]piperidina

Operando de forma análoga à preparação LXXII, iniciando com o éster obtido de acordo com a preparação LXXXVII, se obtém o produto esperado sobre a forma de um sólido branco (rendimento = 75%).

5 F = 82 °C

PREPARAÇÃO LXXXIX**Ácido 4-(4-piperidinil)-1-piperidinacarboxílico, 1,1-dimetiletil éster**

Uma solução é preparada a partir de 41 g (0,17 mM) de 4,4'-bipiperidina em 250 ml de etanol e 250 ml de hidróxido de sódio e é acrescentada lentamente, à 0 °C, uma solução de 18,5 g (0,0085 mM) de dicarbonato de t-butila em 100 ml de etanol. A mistura reacional é agitada por 1 hora a 10 °C em seguida o etanol é removido por um evaporador, sobre pressão reduzida. A fase aquosa residual é saturada com cloreto de sódio e extraída com acetato de etila. A fase orgânica obtida é seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sobre pressão reduzida. O produto é purificado através da cromatografia de sílica gel eluindo com uma mistura de diclorometano/metanol/amoníaco (8/2/0,4; v/v/v). 16,5 g do composto esperado são obtidos sobre a forma de um sólido branco (rendimento = 72 %).

F = 70-71 °C

20 PREPARAÇÃO XC**Ácido 4-(1-etil-4-piperidinil)-1-piperidinacarboxílico, 1,1-dimetiletil éster**

Operando de forma análoga à preparação LXXI, iniciando com o éster obtido de acordo com a preparação LXXXIX e com o acetaldeído, se obtém o produto esperado sobre a forma de um sólido branco (rendimento = 87 %).

F = 68-70 °C

PREPARAÇÃO XCI**4-(1-etil-4-piperidinil) piperidina, dicloridrato**

Operando de forma análoga à preparação LXXXIV, iniciando com o éster obtido de acordo com a preparação XC, se obtém o produto esperado sobre a forma de um sólido branco (rendimento = 100 %).

F = 280 °C

PREPARAÇÃO XCI

Ácido 4-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]-1-piperidinacarboxílico, 1,1-dimetiletil éster

Operando de forma análoga à preparação XC, iniciando com o éster
 5 obtido de acordo com a preparação LXXXIX e com a acetona, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 69 %).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ : 4,10 (m, 2H) ; 3,52 (m, 1H) ; 3,47 (m, 2H) ; 2,55 (m, 4H) ; 1,88 (m, 4H) ; 1,85 (m, 4H) ; 1,45 (s, 9H) ; 1,30 (d, 6H) ; 1,12 (m, 2H).

10 **PREPARAÇÃO XCIII**

4-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]-1-piperidina, dicloridrato

Operando de forma análoga à preparação LXXXIV, iniciando com o éster obtido de acordo com a preparação XCII, se obtém o produto esperado sobre a forma de um sólido branco (rendimento = 89 %).

15 F = 250 °C

PREPARAÇÃO XCIV

Ácido 4-(ciclopropil-4-piperidinil)-1-piperidinacarboxílico, 1,1-dimetiletil éster

200 mg do composto obtido de acordo com a preparação LXXXIX
 20 são dissolvidos em 5 ml de metanol e acrescenta-se 320 µl de ácido acético e 200 mg de peneira molecular 3 Å, em seguida 562 µl (2,79 mM) de etoxi-1-(trimetilsililoxi)ciclopropano e 141 mg (2,23 mM) de borohidreto de sódio. O meio reacional é aquecido sobre um refluxo suave por 20 horas, sendo em seguida resfriado e filtrado. O filtrado é concentrado sobre pressão reduzida e o
 25 resíduo da evaporação é retomado com 20 ml de acetato de etila. Esta fase orgânica é lavada com uma solução de hidróxido de sódio 2N, e posteriormente com uma solução de cloreto de sódio saturado, é seca sobre sulfato de sódio e concentrada sobre pressão reduzida. O produto é purificado através da cromatografia de sílica gel eluindo com uma mistura de diclorometano/metanol
 30 (95/5; v/v). 110 mg do composto esperado são obtidos sobre a forma de um pó branco (rendimento = 64 %).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ : 4,10 (m, 2H) ; 3,05 (m, 4H) ; 2,65 (t, 2H) ; 2,09 (t, 2H) ; 1,67 (m, 4H) ; 1,55 (m, 1H) ; 1,45 (s, 9H) ; 1,22 (m, 6H) ; 0,47 (m, 4H).

PREPARAÇÃO XCV

5 4-(1-ciclopropil-4-piperidinil)piperidina, dicloridrato

Operando de forma análoga à preparação LXXXIV, iniciando com o éster obtido de acordo com a preparação XCIV, se obtém o produto esperado sobre a forma de uma pasta branca (rendimento = 99 %).

10 RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 10,50 (m largo, 1H) ; 8,80 (m largo, 2H) ; 3,45 (m, 2H) ; 3,16 (m, 2H) ; 2,81 (m, 2H) ; 2,73 (m, 3H) ; 1,90 (m, 4H) ; 1,60 (m, 2H) ; 1,35 (m, 4H) ; 1,10 (m, 2H) ; 0,78 (m, 2H).

PREPARAÇÃO XCVI

Ácido 4-[2-(4-piperidinil)etil]-1-piperidinacarboxílico, 1,1-dimetiletil éster

15 Operando de forma análoga à preparação LXXXIX, iniciando com cloridrato de 4,4'-etilenopiperidina, se obtém o produto esperado sobre a forma de um sólido branco (rendimento = 39 %).

F = 92-94 °C

PREPARAÇÃO XCVII

4-[2-(1-metil-4-piperidinil)etil]piperidina

20 Uma solução é preparada a partir de 307 mg (1,04 mM) do éster obtida de acordo com a preparação XCVI em 20 ml de tetrafurano (THF) anidrido e são acrescentados em porções 157 mg (4,14 mM) de hidreto de lítio-alumínio. A mistura reacional é agitada por 10 horas a 70 °C e em seguida é resfriada e diluída com 30 ml de THF. Adiciona-se 200 mg de sal de Glauber e a
25 mistura é colocada sobre agitação em temperatura ambiente por uma noite, e em seguida é filtrada. O filtrado é concentrado sobre pressão reduzida para obter 235 mg do produto esperado sobre a forma de uma pasta branca (rendimento = 99 %).

30 RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 3,16 (s, 2H) ; 2,80 (m, 2H) ; 2,70 (m, 2H) ; 2,38 (t, 2H) ; 2,10 (s, 3H) ; 1,76 (m, 2H) ; 1,58 (m, 3H) ; 1,42 (m, 1H) ; 1,11 (m, 8H) ; 0,94 (m, 2H).

PREPARAÇÃO XCVIII

4-[2-(4-metil-1-piperazinil)etil]piridina

Em um tubo 2 ml (19 mM) de 4-vinilpiridina, 3,16 ml (28,5 mM) de N-metilpiperazina, são misturados 200 µl de ácido acético em 12 ml de etanol. O tubo é fechado e aquecido por 10 minutos a 160 °C em um forno de microondas. Após o resfriamento, acrescenta-se vagarosamente 20 ml de hidróxido de sódio 0,5 N e a mistura é extraída com diclorometano. A fase orgânica é separada e seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sobre pressão reduzida. O produto esperado é obtido sobre a forma de um óleo amarelo (rendimento = 86 %).

10 RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ : 8,43 (dd, 2H) ; 7,25 (dd, 2H) ; 2,73 (t, 2H) ; 2,52 (m, 2H) ; 2,48 (m, 4H) ; 2,30 (m, 4H) ; 2,13 (s, 3H).

Operando de forma análoga à preparação XCVIII se obtém os seguintes derivados de piridina:

PREPARAÇÃO IC**15 4-[2-(1-piperidinil)etil]piridina**

óleo amarelo (rendimento = 52 %)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ : 8,43 (dd, 2H) ; 7,24 (dd, 2H) ; 2,73 (t, 2H) ; 2,49 (m, 2H) ; 2,37 (t, 2H) ; 1,43 (m, 6H).

PREPARAÇÃO C**20 4-[2-(metil)(1-metiletil)amino]etil]piridina**

óleo amarelo (rendimento = 10 %)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ : 8,49 (d, 2H) ; 7,16 (d, 2H) ; 2,76 (hep, 1H) ; 2,65 (t, 2H) ; 2,56 (d, 2H) ; 2,15 (s, 3H) ; 0,90 (d, 6H).

PREPARAÇÃO CI**25 4-[2-(4-morfolinil)etil]piridina**

óleo amarelo (rendimento = 72 %)

RMN ¹H (2500 MHz, DMSO) δ : 8,44 (dd, 2H) ; 7,26 (dd, 2H) ; 3,05 (dd, 4H) ; 2,75 (t, 2H) ; 2,53 (m, 2H) ; 2,41 (dd, 2H).

PREPARAÇÃO CII**30 4-[2-(1-azetidini)etil]piridina**

óleo amarelo (rendimento = 62 %)

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 8,43 (d, 2H) ; 7,22 (d, 2H) ; 3,07 (t, 4H) ; 2,53 (m, 4H) ; 1,91 (quin, 2H).

PREPARAÇÃO CIII

Ácido (metil)[2-(4-piridinil)etil]carbâmico, 1,1 dimetiletil éster

- 5 óleo amarelo (rendimento = 83 %)

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 8,45 (d, 2H) ; 7,21 (d, 2H) ; 3,42 (t, 2H) ; 2,76 (t, 2H) ; 2,75 (s, 3H) ; 1,23 (s, 9H).

PREPARAÇÃO CIV

4-(2-metil)(etil amino)etil]piridina

- 10 óleo incolor (rendimento = 51 %)

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 8,50 (d, 2H) ; 7,25 (d, 2H) ; 2,73 (t, 2H) ; 2,55 (t, 2H) ; 2,43 (q, 2H) ; 2,23 (s, 3H) ; 0,90 (t; 3H).

PREPARAÇÃO CV

4-(2-dietilamino)etil]piridina

- 15 óleo amarelo (rendimento = 30 %)

RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 8,43 (dd, 2H) ; 7,24 (dd, 2H) ; 2,65 (m, 4H) ; 2,40 (q, 4H) ; 0,93 (t, 6H).

PREPARAÇÃO CVI

4-[2-(hexahidro-4metil-1H-1,4-diazepin-1-il)etil]piridina

- 20 óleo amarelo (rendimento = 52 %)

RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 8,43 (d, 2H) ; 7,25 (d, 2H) ; 2,71 (m, 8H) ; 2,50 (m, 4H) ; 2,22 (s, 3H) ; 1,68 (m, 2H).

PREPARAÇÃO CVII

4-[2-(4-metil-1piperazinil)etil]piperidina

- 25 Operando de forma análoga à preparação LXIX, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação XCVIII, se obtém o produto esperado sobre a forma de um sólido amarelo (rendimento = 80 %).

F = 111-112 °C

PREPARAÇÃO CVIII

- 30 **4-[2-(dimetilamino)etil]piperidina**

Operando de forma análoga à preparação CVII, iniciando com o 4-[2-(dimetilamino)etil]piridina, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 96 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 2,86 (2H) ; 2,39 (dt, 2H) ; 2,18 (dd, 2H) ; 2,08 (s, 6H) ; 1,54 (dm, 2H) ; 1,27 (m, 3H) ; 0,96 (m, 2H).

PREPARAÇÃO CIX

4-[2-(1-pirrolidinil)etil]piperidina

Operando de forma análoga à preparação CVII, iniciando com o 4-[2-(1-pirrolidinil)etil]piridina, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 88 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 2,86 (dm, 2H) ; 2,38 (m, 8H) ; 1,64 (m, 4H) ; 1,54 (dm, 2H) ; 1,32 (m, 3H) ; 0,96 (dq, 2H).

Operando de forma análoga à preparação CVII, iniciando com o composto obtido de acordo com as preparações IC a CIV, são obtidos os seguintes derivados de piperidina:

PREPARAÇÃO CX

4-[2-(1-piperidinil)etil]piperidina

óleo amarelo (rendimento = 92 %)

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 3,10 (dm, 2H) ; 2,67 (dt, 2H) ; 2,27 (m, 6H) ; 1,70 (m, 2H) ; 1,47 (m, 5H) ; 1,35 (m, 4H) ; 1,23 (m, 2H).

PREPARAÇÃO CXI

4-[2-[(metil)(1-metiletil)amino]etil]piperidina

óleo amarelo (rendimento = 96 %)

RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 3,10 (d, 2H) ; 2,77 (m, 1H) ; 2,60 (m, 2H) ; 2,35 (t, 2H) ; 2,10 (s, 3H) ; 1,72 (m, 2H) ; 1,34 (m, 1H) ; 1,29 (t, 2H) ; 1,23 (m, 2H) ; 0,91 (d, 6H).

PREPARAÇÃO CXII

4-[2-(4-morfolinil)etil]piperidina

óleo amarelo (rendimento = 98 %)

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 3,54 (t, 4H) ; 2,86 (dt, 2H) ; 2,39 (dt, 2H) ; 2,28 (m, 4H) ; 2,25 (t, 2H) ; 1,54 (dm, 2H) ; 1,31 (m, 3H) ; 0,97 (m, 2H).

PREPARAÇÃO CXIII

5 4-[2-(1-azetidinil)etil]piperidina

óleo incolor (rendimento = 74 %)

RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 3,16 (t, 4H) ; 3,12 (m, 2H) ; 2,65 (m, 2H) ; 2,35 (t, 2H) ; 1,94 (quin, 2H) ; 1,85 (m, 2H) ; 1,35 (m, 1H) ; 1,23 (t, 2H) ; 1,15 (m, 2H).

10 PREPARAÇÃO CXIV

Ácido (metil)[2-(4-piperidinil)etil]carbâmico, 1,1-dimetiletil éster

óleo incolor (rendimento = 64 %)

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 3,16 (t, 2H) ; 2,89 (dm, 2H) ; 2,73 (s, 3H) ; 2,40 (t, 2H) ; 1,38 (s, 9H) ; 1,35 (m, 2H) ; 0,96 (m, 2H).

15 PREPARAÇÃO CXV

4-[2-[(metil)(etil)amino]etil]piperidina

óleo incolor (rendimento = 98 %)

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 3,13 (m, 2H) ; 2,68 (m, 2H) ; 2,32 (m, 4H) ; 2,11 (s, 3H) ; 1,85 (m, 2H) ; 1,51 (m, 1H) ; 1,34 (t, 2H) ; 1,24 (m, 2H) ; 0,96 (t, 3H).

PREPARAÇÃO CXVI

4-[2-(dietilamino)etil]piperidina

óleo amarelo (rendimento = 87 %)

RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 2,87 (dm, 2H) ; 2,40 (m, 8H) ; 1,54 (dm, 2H) ; 1,26 (m, 3H) ; 0,98 (m, 2H) ; 0,91 (t, 6H).

PREPARAÇÃO CXVII

4-[2-(hexahidro-4-metil-1*H*-1,4-diazepin-1-il)etil]piperidina

óleo amarelo (rendimento = 79 %)

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 2,89 (d, 2H) ; 3,05 (m, 2H) ; 2,58 (m, 4H) ; 2,49 (m, 4H) ; 2,46 (m, 4H) ; 2,21 (s, 3H) ; 1,66 (m, 2H) ; 1,64 (m, 2H) ; 1,28 (m, 3H) ; 0,99 (m, 2H).

PREPARAÇÃO CXVIII

Ácido 4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-1-piperidinacarboxílico, 1,1-dimetiletil éster

Operando de forma análoga à preparação LXXXIX, iniciando com o β,β -dimetil-4-piperidinaetanol, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 96 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 4,41 (t, 1H) ; 3,98 (d, 2H) ; 3,13 (d, 2H) ; 2,51 (m, 2H) ; 1,50 (d, 2H) ; 1,38 (s, 9H) ; 1,33 (m, 1H) ; 1,04 (m, 2H) ; 0,93 (s, 6H).

10 PREPARAÇÃO CXIX

Ácido 4-(1,1-dimetil-2-oxoetil)-1-piperidinacarboxílico, 1,1-dimetiletil éster

Uma solução é preparada a partir de 68 μl (0,77 mM) de cloreto de oxalila em 6 ml de diclorometano anidro. 82,5 μl de dimetilsulfóxido são adicionados, a -70°C , e após 15 minutos, 100 mg (0,39 mM) do álcool obtido de acordo com a preparação CXVIII em solução com 4 ml de diclorometano e em seguida, após 5 minutos 270 μl de trietilamina são adicionados. A mistura é agitada 5 minutos a -70°C , e em seguida é deixada retornar à temperatura ambiente. Após a adição de 25 ml de acetato de etila, esta fase orgânica é lavada com uma solução a 10 % de bicarbonato de sódio, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sobre pressão reduzida. O produto é purificado através da cromatografia em sílica gel eluindo com uma mistura de diclorometano/acetato de etila (85/15; v/v). 80 mg do composto esperado são obtidos como um óleo incolor (rendimento = 80 %).

RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 9,44 (s, 1H) ; 3,96 (d, 2H) ; 2,59 (m, 2H) ; 1,69 (m, 1H) ; 1,50 (m, 2H) ; 1,38 (s, 9H) ; 1,07 (m, 2H) ; 0,93 (s, 6H).

PREPARAÇÃO CXX

Ácido 4-[2-(1azetidínil)-1,1-dimetiletil-1-piperidinacarboxílico, 1,1-dimetiletil éster

Operando de forma análoga à preparação LXXI, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação CXIX e com a azetidina, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 65 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 3,96 (d, 2H) ; 3,13 (t, 4H) ; 2,51 (m, 2H) ; 2,16 (s, 2H) ; 1,92 (quin, 2H) ; 1,55 (d, 2H) ; 1,39 (s, 9H) ; 1,35 (m, 1H) ; 1,05 (m, 2H) ; 0,70 (s, 6H).

PREPARAÇÃO CXXI

5 4-[2-(1azetidínil)-1,1-dimetiletil-1-piperidina, bis(trifluoroacetato)]

520 mg (1,75 mM) do composto obtido de acordo com a preparação CXX são misturados com 3 ml de ácido trifluoroacético e 380 µl de anisol em 3 ml de diclorometano. A mistura é agitada por uma noite em temperatura ambiente e em seguida é concentrada sobre pressão reduzida. O resíduo é retomado com 20 ml de tolueno e é novamente concentrado sobre pressão reduzida. O produto é triturado em 4 ml de éter etílico para dar um sólido que é separado por filtração e seco. 683 mg do composto esperado são obtidos (rendimento = 92 %).

F = 138-140 °C

15 PREPARAÇÃO CXXII

Ácido 4-[2-(4-morfolinil)-1,1-dimetiletil]-1-piperidinacarboxílico, 1,1-dimetiletil éster

Operando de forma análoga à preparação CXX, iniciando com a morfina, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 12 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 3,97 (d, 2H) ; 3,53 (t, 4H) ; 2,57 (m, 2H) ; 2,41 (t, 4H) ; 2,10 (s, 2H) ; 1,60 (d, 2H) ; 1,38 (s, 9H) ; 1,29 (m, 1H) ; 1,05 (m, 2H) ; 0,77 (s, 6H).

PREPARAÇÃO CXXIII

25 4-[2-(4-morfolinil)-1,1-dimetiletil]piperidina, bis(trifluoroacetato)]

Operando de forma análoga à preparação CXXI, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação CXXII, se obtém o produto esperado sobre a forma de um sólido amarelo pálido (rendimento = 69 %).

F = 158-160 °C

30 PREPARAÇÃO CXXIV

4-[2-(1-piperidinil)-1,1-dimetiletil]piperidina

Uma suspensão de 70 g (0,58 mM) de 4-isopropilpiridina, 250 g (2 M) de hidrocloreto de piperidina e 85 g de paraformaldeído em 60 ml de etanol à 95 % é colocada em refluxo por 48 horas. A mistura reacional é em seguida concentrada sobre pressão reduzida e o resíduo é retomado com 650 ml de hidróxido de sódio 3 N e extraída 3 vezes com 250 ml de acetato de etila. As fases orgânicas combinadas são lavadas com uma solução de cloreto de sódio, seca e concentrada sobre pressão reduzida. O produto é destilado sobre um vácuo de 1 mm Hg e a fração coletada entre 80 e 125 °C é purificada através da cromatografia em sílica gel eluindo com uma mistura de tolueno/isopropanol (9/1; v/v). 21,4 do composto esperado são obtidos como um óleo amarelo claro (rendimento = 17 %).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 8,49 (d, 2H) ; 7,32 (d, 2H) ; 2,53 (s, 2H) ; 2,20 (t, 4H) ; 1,39 (m, 4H) ; 1,36 (m, 2H) ; 1,29 (s, 6H),

PREPARAÇÃO CXXV

4-[2-(1-piperidinil)-1,1-dimetiletil]piperidina

Operando de forma análoga à preparação CVII, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação CXXIV, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo amarelo (rendimento = 33 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 2,94 (dm, 2H) ; 2,37 (m, 6H) ; 2,03 (s, 2H) ; 1,45 (m, 6H) ; 1,32 (m, 2H) ; 1,18 (m, 1H) ; 1,05 (m, 2H) ; 0,74 (s, 6H).

Operando de forma análoga às preparações CXXIV e CXXV, são obtidos os dois compostos seguintes:

PREPARAÇÃO CXXVI

4-[2-(1-pirrolidinil)-1,1-dimetiletil]piperidina

óleo amarelo (rendimento = 72 %).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ : 2,97 (d, 2H) ; 2,55 (m, 4H) ; 2,48 (m, 2H) ; 2,26 (s, 2H) ; 1,66 (m, 4H) ; 1,62 (d, 2H) ; 1,29 (m, 1H) ; 1,03 (m, 2H) ; 0,77 (s, 6H).

PREPARAÇÃO CXXVII

4-[2-(dietilamino)-1,1-dimetiletil]piperidina

óleo incolor (rendimento = 79 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : pas de RMN ^1H

PREPARAÇÃO CXXVIII

N,1-dimetil-N-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]4-piperidinamina

5 Operando de forma análoga à preparação LXXI, iniciando com o N-metil-4-piperidinona e com o 1-benzil-4-(metilamino)piperidina, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo amarelo (rendimento = 66 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,28 (m, 5H) ; 3,41 (s, 2H) ; 2,76 (m, 4H) ; 2,40 (m, 2H) ; 2,12 (s, 3H) ; 2,10 (s, 3H) ; 1,90 (dt, 2H) ; 1,81 (dt, 2H) ;
10 1,57 (dm, 4H) ; 1,44 (m, 4H).

PREPARAÇÃO CXXIX

N,1-dimetil-N-(4-piperidinil)-4-piperidinamina

Uma solução é preparada a partir de 980 mg (3,25 mM) do composto obtido de acordo com a preparação CXXVIII em 60 ml de metanol e
15 são adicionados 150 mg de carbono paládio à 10 %. A mistura é agitada sobre atmosfera de hidrogênio, sobre uma pressão de 3450 hPa (3,5 bars ou 50 Psi), em temperatura ambiente por 10 horas. O catalisador é removido pela filtração e o filtrado é concentrado sobre pressão reduzida. O produto é purificado através da cromatografia em sílica gel eluindo com uma mistura de
20 diclorometano/metanol/amoníaco (97/3/03; v/v/v). O composto esperado é obtido sobre a forma de um óleo amarelo (rendimento = 29 %).

RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 2,94 (d, 2H) ; 2,76 (d, 2H) ; 2,43 (m, 4H) ; 2,12 (s, 3H) ; 2,10 (s, 3H) ; 1,81 (m, 2H) ; 1,76 (m, 4H) ; 1,45 (m, 2H) ;
1,30 (m, 2H).

PREPARAÇÃO CXXX

4-[2-oxo-2-(4-metil-1-piperazinil)etil]piridina

Uma solução é preparada a partir de 3 g (17,3 mM) de ácido (4-piridinil)acético em 50 ml de tetrahydrofurano (THF) e é acrescentada gota a gota, em temperatura ambiente, uma solução de 3,4 g (20,7 mM) de carbonildiimidazol em solução com 50 ml de THF. A mistura reacional é agitada
30 por 8 horas, e em seguida é acrescentada uma solução com 1,73 g (17,3 mM) de

N-metilpiperazina em 20 ml de THF. O meio reacional é aquecido sobre refluxo do solvente por 2 horas, e em seguida é concentrado sobre pressão reduzida. O resíduo da evaporação é retomado com 80 ml de hidróxido de sódio e é extraído com acetato de etila. A fase orgânica é seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sobre pressão reduzida. O produto é purificado através da cromatografia em sílica gel eluindo com uma mistura de diclorometano/metanol (99/1; v/v). O composto esperado é obtido sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 28 %).

RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 8,47 (dd, 2H) ; 7,23 (dd, 2H) ; 3,75 (s, 2H) ; 3,46 (t, 2H) ; 2,23 (t, 4H) ; 2,15 (3H),

PREPARAÇÃO CXXXI

4-[2-oxo-2-(4-metil-1-piperazinil)etil]piridina

Operando de forma análoga à preparação CVII, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação CXXX, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 59 %).

RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 3,42 (t, 4H) ; 3,28 (m, 2H) ; 2,87 (dt, 2H) ; 2,41 (dt, 2H) ; 2,24 (m, 6H) ; 2,16 (s, 3H) ; 1,71 (m, 1H) ; 1,54 (dm, 2H) ; 1,06 (dq, 2H).

Operando de forma análoga aos exemplos 3 e 4, iniciando com os ácidos e aminas obtidos acima (ou das aminas conhecidas na literatura), se obtém os compostos seguintes de acordo com a invenção:

Exemplo 16

N-[2-[2-[4-[3-(1-azetidínil)propil]-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbenzenosulfonamida, difumarato

Sólido bege (rendimento = 34 %).

F = 82 °C

Exemplo 17

N-[2-[2-[4-(1-metil-3-piperidínil)-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbenzenosulfonamida, difumarato

Sólido branco (rendimento = 36 %).

F = 60-65 °C

Exemplo 18

N-[2-[2-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-N-ciclopropil-2,6-dimetilbenzenosulfonamida, difumarato

Sólido branco (rendimento = 51 %).

5 F = 185 °C

Exemplo 19

N-[2-[2-[4-[2-(1-pirrolidinil)etil]-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-N-ciclopropil-2,6-dimetilbenzenosulfonamida, difumarato

Sólido branco (rendimento = 42 %).

10 F = 141 °C

Exemplo 20

N-[2-[2-[4-[(1-metil-2-imidazolil)metil]-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbenzenosulfonamida, difumarato

Sólido branco (rendimento = 45 %).

15 F = 60-65 °C

Exemplo 21

N-[2-[2-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-N-etil-2,6-dimetilbenzenosulfonamida, difumarato

Sólido branco (rendimento = 48 %).

20 F = 206 °C

Exemplo 22

N-[2-[2-[4-[3-(dimetilamino)propil]-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-N-etil-2,6-dimetilbenzenosulfonamida, difumarato

Sólido branco (rendimento = 26 %).

25 F = 60 °C

Exemplo 23

N-[2-[2-[4-(9-metil-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-il)metil]-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbenzenosulfonamida, fumarato

Sólido branco (rendimento = 73 %).

30 F = 96 °C

Exemplo 24

N-[2-[2-[4-[3-(1-pirrolidinil)propil]-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-N-etil-2,6-dimetilbenzenosulfonamida, difumarato

Sólido branco (rendimento = 63 %).

5 F = 65 °C

Exemplo 25

N-[2-[2-[4-[3-(1-pirrolidinil)propil]-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-N-ciclopropil-2,6-dimetilbenzenosulfonamida, difumarato

Sólido cru (rendimento = 61 %).

10 F = 55 °C

Exemplo 26

N-[2-[2-[4-(8-ciclopropil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbenzenosulfonamida, fumarato

Sólido branco (rendimento = 81 %).

15 F = 75 °C

Exemplo 27

N-[2-[2-[4-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-N-etil-2,6-dimetilbenzenosulfonamida, difumarato

Sólido branco (rendimento = 64 %).

20 F = 185 °C

Exemplo 28

N-[2-[2-[4-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-N-ciclopropil-2,6-dimetilbenzenosulfonamida, difumarato

Sólido branco (rendimento = 51 %).

25 F = 160 °C

Exemplo 29

N-[2-[2-[4-(1-ciclopropil-4-piperidinil)-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbenzenosulfonamida, difumarato

Sólido branco (rendimento = 60 %).

30 F = 112-114 °C

Exemplo 30

N-[2-[2-[4-(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-N-(1-metiletil)-2,6-dimetilbenzenosulfonamida, difumarato

Sólido branco (rendimento = 60 %).

5 F = 168 °C

Exemplo 31

N-[2-[2-[4-(1-etil-4-piperidinil)-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbenzenosulfonamida, fumarato

Sólido bege (rendimento = 48 %).

10 RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 6,53 (s, 2H) ; 4,05 (s, 2H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,53 (t, 2H) ; 3,39 (m, 2H) ; 3,29 (m, 2H) ; 3,22 (t, 2H) ; 3,12 (m, 2H) ; 2,70 (s, 3H) ; 2,62 (q, 2H) ; 2,53 (s, 6H) ; 2,48 (m, 4H) ; 2,29 (m, 3H) ; 1,77 (m, 2H) ; 1,52 (m, 2H) ; 1,07 (t, 2H).

Exemplo 32

15 **N-[2-[2-[4-[1-(1,1-dimetiletil)-4-piperidinil]-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbenzenosulfonamida, fumarato**

Sólido branco (rendimento = 41 %).

F = 230 °C

Exemplo 33

20 **N-[2-[2-[4-[(1-metil-4-piperidinil)metil]-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbenzenosulfonamida, fumarato**

Sólido amarelo (rendimento = 62 %).

F = 50 °C

Exemplo 34

25 **N-[2-[2-[4-[3-(dimetilamino)propil]-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-2,6-dicloro-4-metoxi-N-metil-benzenosulfonamida, difumarato**

Sólido branco (rendimento = 78 %).

F = 60 °C

Exemplo 35

30 **N-[2-[2-[4-(1-metil-4-piperidinil)etil]-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-N-metil-benzenosulfonamida, difumarato**

Sólido branco (rendimento = 69 %).

F = 125 °C

Exemplo 36

5 N-[2-[2-[4-[2-(1-metil-4-piperidinil)etil]-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbenzenosulfonamida, difumarato

Sólido cru (rendimento = 62 %).

F = 90 °C

Exemplo 37

10 N-[2-[2-[4-(1-metil-4-piperidinil)hexahidro-1*H*-1,4-diazepin-1-il]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbenzenosulfonamida, fumarato

Sólido cru (rendimento = 56 %).

F = 53 °C

Exemplo 38

15 N-[2-[2-[4-(1-metil-4-piperidinil)1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-N-(1-metiletil)-2,6-dimetilbenzenosulfonamida, difumarato

Sólido branco (rendimento = 41 %).

F = 170 °C

Exemplo 39

20 N-[2-[2-[4-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbenzenosulfonamida, fumarato

Sólido branco (rendimento = 81 %).

F = 130 °C

Exemplo 40

25 N-[2-[2-[4-[3-(1-piperidinil)propil]1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-N-etil-2,6-dimetilbenzenosulfonamida, difumarato

Sólido branco (rendimento = 60 %).

F = 65 °C

Exemplo 41

30 N-[2-[2-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-2,4-dicloro-6-metoxi-N-metil-benzenosulfonamida, difumarato

Sólido branco (rendimento = 46 %).

F = 202 °C

Exemplo 42

N-[2-[2-[4-(1-etil-4-piperidinil)-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-2,6-dicloro-4-metoxi-N-metil-benzenosulfonamida, fumarato

5 Sólido branco (rendimento = 68 %).

F = 96-98 °C

Exemplo 43

N-[2-[2-[4-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-N-metil-2,6-diclorobenzenosulfonamida, fumarato

10 Sólido branco (rendimento = 36 %).

F = 75-79°C

Operando de forma análoga ao exemplo 2, iniciando com os ácidos e aminas obtidos acima (ou com as aminas conhecidas na literatura), e usando o ácido adaptado pela salificação do composto básico purificado, se obtém os seguintes compostos de acordo com a invenção:

15

Exemplo 44

N-[2-[2-[4-(1,2,2,6,6-pentametil-4-piperidinil)-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbenzenosulfonamida, bis(trifluoroacetato)

Óleo incolor (rendimento = 37 %).

20 RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) δ : 8,70 (m largo, 1H) ; 6,75 (s, 2H) ; 4,10 (s, 2H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,76 (m, 4H) ; 3,70 (t, 1H) ; 3,61 (t, 2H) ; 3,28 (m, 4H) ; 2,27 (s, 6H) ; 2,57 (s, 6H) ; 2,28 (dm, 4H) ; 1,47 (s, 6H) ; 1,38 (s, 6H).

Exemplo 45

N-[2-[2-[4-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbenzenosulfonamida, difumarato

25

Sólido branco (rendimento = 30 %).

F = 204 °C

Exemplo 46

N-[2-[2-[4-(8-etil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbenzenosulfonamida, difumarato

30

Sólido branco (rendimento = 27 %).

F = 132 °C

Exemplo 47

N-[2-[2-[4-[3-(4-metil-hexahidro-1*H*-1,4-diazepin-1-il)propil]-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbenzenosulfonamida, difumarato

5 Sólido branco (rendimento = 45 %).

F = 169 °C

Exemplo 48

N-[2-[2-[4-[8-(1-metiletil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbenzenosulfonamida, difumarato

10 Sólido branco (rendimento = 35 %).

F = 132 °C

Exemplo 49

N-[2-[2-[4-[3-(4-metil-hexahidro-1*H*-1,4-diazepin-1-il)3-oxo-propil]-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbenzenosulfonamida, bis(trifluoroacetato)

15

Óleo incolor (rendimento = 35 %).

RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) δ : 6,76 (s, 2H) ; 4,15 (s, 2H) ; 3,84 (s, 3H) ; 3,82 (m, 6H) ; 3,65 (t, 2H) ; 3,62 (m, 2H) ; 3,44 (t, 2H) ; 3,36 (m, 10H) ; 2,90 (t, 2H) ; 2,87 (s, 3H) ; 2,77 (s, 3H) ; 2,61 (s, 6H) ; 2,18 (m, 2H).

20 **Exemplo 50**

N-[2-[2-[4-[2-(4-metil-hexahidro-1*H*-1,4-diazepin-1-il)etil]-1-piperazinil]-2-oxo- etoxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbenzenosulfonamida, trifumarato

Sólido branco (rendimento = 8 %).

F = 176 °C

25 Operando de forma análoga aos exemplos 5 e 4, iniciando com os ácidos obtidos acima, são obtidos os dois seguintes compostos de acordo com a invenção:

Exemplo 51

N-[2-[2-[4-((3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-N-ciclopropil-2,6-diclorobenzenosulfonamida, difumarato

30

Sólido branco (rendimento = 37 %).

F = 72 °C

$[\alpha_D^{25}] = -11,4^\circ$ (c = 0,5 ; CH₃OH)

Exemplo 52

N-[2-[2-[4-((3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-

5 metoxi-N-etil-2,6-diclorobenzenosulfonamida, difumarato

Sólido branco (rendimento = 32 %).

F = 70 °C

$[\alpha_D^{25}] = -11^\circ$ (c = 0,5 ; CH₃OH)

Operando de forma análoga o exemplo 1, iniciando com o ácido
10 obtido de acordo com a preparação III e com o 1-[2-(dietilamino)etil]piperazina, se obtém seguinte composto de acordo com a invenção:

Exemplo 53

N-[2-[2-[4-[2-(dietilamino)etil]-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbenzenosulfonamida, fumarato

15 Sólido branco pastoso (rendimento = 77 %).

RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) δ : 6,74 (s, 2H) ; 6,60 (s, 2H) ; 4,02 (s, 2H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,54 (t, 2H) ; 3,46 (m, 2H) ; 3,32 (m, 2H) ; 3,26 (t, 2H) ; 2,96 (m, 6H) ; 2,74 (s, 3H) ; 2,62 (t, 2H) ; 2,57 (s, 6H) ; 2,41 (m, 4H) ; 1,16 (t, 6H).

PREPARAÇÃO CXXXII

Ácido [2-[metil(fenilmetil)amino]etoxi]acético, 1,1-dimetiletil éster

Operando de forma análoga à preparação II, iniciando com 2-[metil(fenilmetil)amino]etanol, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 33 %).

25 RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ : 7,26 (m, 5H) ; 3,96 (s, 2H) ; 3,57 (t, 2H) ; 3,49 (s, 2H) ; 2,49 (m, 2H) ; 2,14 (s, 3H) ; 1,40 (s, 9H).

PREPARAÇÃO CXXXIII

Ácido [2-[metil(fenilmetil)amino]etoxi]acético, sal de lítio

Uma solução de 1 g (3,58 mM) do composto obtido de acordo com
30 a preparação CXXXII em 10 ml de tetrahydrofurano é aquecida sobre refluxo do solvente na presença de 165 mg de litina e 3 ml de água, por 8 horas. A mistura

reacional é, então, concentrada sobre pressão reduzida para dar o produto esperado sobre a forma de um musse incolor (rendimento = 99 %).

RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 7,26 (m, 5H) ; 3,59 (s, 2H) ; 3,53 (t, 2H) ; 3,48 (s, 2H) ; 2,50 (t, 2H) ; 2,12 (s, 3H).

5 PREPARAÇÃO CXXXIV

***N*-metil-*N*-[2-[2-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-benzenometanamina**

Operando de forma análoga ao exemplo 5, iniciando com o sal obtido de acordo com a preparação CXXXIII e com o 1-(metil-4-piperidinil)piperazina, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo amarelo (rendimento = 24%).

RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 7,26 (m, 5H) ; 4,09 (s, 2H) ; 3,54 (t, 2H) ; 3,49 (s, 2H) ; 3,37 (m, 4H) ; 2,78 (m, 2H) ; 2,53 (t, 2H) ; 2,43 (m, 4H) ; 2,41 (s, 3H) ; 2,11 (s, 3H) ; 2,07 (m, 1H) ; 1,80 (dt, 2H) ; 1,65 (dm, 2H) ; 1,39 (dq, 2H).

PREPARAÇÃO CXXXV

***N*-metil-*N*-[2-[2-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etanamina**

Operando de forma análoga à preparação XXXV, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação CXXXIV, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo amarelo (rendimento = 80 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 4,16 (s, 2H) ; 3,55 (t, 2H) ; 3,49 (m, 1H) ; 3,39 (m, 2H) ; 3,33 (m, 2H) ; 2,77 (t, 4H) ; 2,43 (m, 2H) ; 2,38 (s, 3H) ; 2,16 (m, 2H) ; 2,12 (s, 3H) ; 1,82 (dt, 2H) ; 1,67 (dm, 2H) ; 1,38 (dq, 2H).

25 PREPARAÇÃO CXXXVI

Cloreto de 2,6-dicloro-4-fluorobenzenosulfonila

Uma solução de 4,75 (25 mM) de 2,6-dicloro-4-fluoroanilina em 50 ml de diclorometano é adicionada, a -15 °C, em 4,75 ml de eterato de trifluoreto de boro. 5 ml de tetrahidrofurano são adicionados para dissolver o precipitado formado, em seguida, vagarosamente, 3,6 ml de nitrito de *t*-butila em solução em 25 ml de diclorometano. A mistura reacional é agitada por 10 minutos a -15 °C e

em seguida por 20 minutos a +5 °C. São acrescentados 200 ml de pentano, e a agitação é mantida a 0 °C por 30 minutos, em seguida o precipitado é filtrado. Após a secagem são obtidos 7,2 g do sal de diazônio. Este sal é dissolvido em 30 ml de acetonitrila e é adicionada, a -10 °C, à mistura de uma solução de dióxido de enxofre em 90 ml de ácido acético ao qual se acrescentou 1,4 g de cloreto de cobre anidro (II) e 23 ml de ácido clorídrico concentrado. A mistura reacional é agitada por 30 minutos em temperatura ambiente seguido de concentração sobre pressão reduzida. O resíduo da evaporação é retomado com 60 ml de diclorometano e os sais insolúveis são eliminados por filtração. O filtrado é concentrado sobre pressão reduzida para dar 4,71 g do produto esperado sobre a forma cristais laranja (rendimento = 71 %).

F = 57 °C

Exemplo 54

N-[2-[2-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-2,6-dicloro – 4-fluoro-N-metil-benzenosulfonamida

Operando de forma análoga à preparação I, iniciando com os compostos obtidos de acordo com as preparações CXXXV e CXXXVI, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo amarelo pálido (rendimento = 73 %).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ : 7,73 (d, 2H) ; 4,08 (s, 2H) ; 3,58 (t, 2H) ; 3,45 (t, 2H) ; 3,40 (m, 2H) ; 3,30 (m, 2H) ; 2,93 (s, 3H) ; 2,78 (m, 2H) ; 2,41 (m, 4H) ; 2,13 (m, 1H) ; 2,11 (s, 3H) ; 1,81 (t, 2H) ; 1,75 (m, 2H) ; 1,40 (m, 2H).

Exemplo 55

N-[2-[2-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-2,6-dicloro – 4-fluoro-N-metil-benzenosulfonamida, difumarato

Operando de forma análoga ao exemplo 4, iniciando com o composto obtido de acordo com o exemplo 54, se obtém o produto esperado sobre a forma de um sólido branco (rendimento = 76 %).

Operando de forma análoga aos exemplos 54 e 55, iniciando com cloretos de benzenosulfonila tendo vários substituintes, são obtidos os seguintes compostos de acordo com a invenção:

Exemplo 56

- 5 **N-[2-[2-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-bromo-2,6-dicloro –N-metil-benzenosulfonamida**

Óleo incolor (rendimento = 37 %).

- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 7,97 (s, 2H) ; 4,07 (s, 2H) ; 3,58 (t, 2H) ; 3,45 (t, 2H) ; 3,43 (m, 2H) ; 2,99 (s, 3H) ; 2,74 (m, 2H) ; 2,42 (m, 4H) ;
10 2,14 (m, 1H) ; 2,13 (s, 3H) ; 1,81 (t, 2H) ; 1,76 (m, 2H) ; 1,44 (m, 2H).

Exemplo 57

N-[2-[2-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-bromo-2,6-dicloro –N-metil-benzenosulfonamida, difumarato

Sólido branco (rendimento = 87 %).

- 15 F = 194 °C

Exemplo 58

N-[2-[2-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-2,4,6-tricloro –N-metil-benzenosulfonamida

Óleo incolor (rendimento = 64 %).

- 20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 7,88 (s, 2H) ; 4,08 (s, 2H) ; 3,58 (t, 2H) ; 3,44 (t, 2H) ; 3,38 (m, 4H) ; 2,94 (s, 3H) ; 2,78 (m, 2H) ; 2,42 (m, 4H) ; 2,17 (m, 1H) ; 2,11 (s, 3H) ; 1,81 (t, 2H) ; 1,76 (m, 2H) ; 1,44 (m, 2H).

Exemplo 59

N-[2-[2-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-2,4,6-tricloro –N-metil-benzenosulfonamida, difumarato

Sólido branco (rendimento = 82 %).

F = 194 °C

Exemplo 60

N-[2-[2-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-2,4-dicloro-6-metil –N-metil-benzenosulfonamida

- 30

Óleo incolor (rendimento = 61 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,70 (d, 1H) ; 7,56 (d, 1H) ; 4,07 (s, 2H) ; 3,57 (t, 2H) ; 3,37 (m, 2H) ; 3,30 (s, 4H) ; 2,85 (s, 3H) ; 2,74 (m, 2H) ; 2,62 (s, 3H) ; 2,42 (m, 4H) ; 2,13 (m, 1H) ; 2,11 (s, 3H) ; 1,81 (t, 2H) ; 1,77 (m, 2H) ; 1,43 (m, 2H).

5 **Exemplo 61**

N-[2-[2-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-2,4-dicloro-6-metil-N-metil-benzenosulfonamida, difumarato

Óleo incolor (rendimento = 87 %).

F = 190 °C

10 **Exemplo 62**

N-[2-[2-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-2,3,6-trimetil-N-metil-benzenosulfonamida

Óleo incolor (rendimento = 34 %).

RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 6,83 (s, 1H) ; 4,03 (s, 2H) ; 3,84 (s, 3H) ; 3,52 (t, 2H) ; 3,35 (m, 2H) ; 3,35 (m, 2H) ; 3,18 (t, 2H) ; 2,73 (m, 2H) ; 2,69 (s, 3H) ; 2,57 (s, 3H) ; 2,42 (s, 3H) ; 2,41 (t, 4H) ; 2,12 (s, 3H) ; 2,10 (m, 1H) ; 2,08 (s, 3H) ; 1,81 (m, 2H) ; 1,66 (m, 2H) ; 1,38 (m, 2H).

Exemplo 63

4-metoxi-N,2,3,6-tetrametil-N-[2-[2-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]-benzenosulfonamida, difumarato

Sólido branco (rendimento = 71 %).

F = 180 °C

PREPARAÇÃO CXXXVII

25 **Ácido 4-[[2-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]metilamino]etoxi]acetil]-1-piperazinacarboxílico 1,1-dimetiletil éster**

Operando de forma análoga ao exemplo 5, iniciando com o N-Boc-piperazina, se obtém o produto esperado que é usado na próxima etapa sem purificação particular.

PREPARAÇÃO CXXXVIII

30 **4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[2-oxo-2-(1-piperazinil)etoxi]etil]benzenosulfonamida**

Operando de forma análoga à preparação XXIX, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação CXXXVII, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo amarelo (rendimento = 98 %).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 4,04 (s, 2H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,53 (t, 2H) ; 3,30 (m, 2H) ; 3,23 (t, 4H) ; 2,70 (s, 3H) ; 2,60 (t, 4H) ; 2,53 (s, 6H).

PREPARAÇÃO CXXXIX

Ácido 4-(3-oxopropil)-1-piperidinacarboxílicofenilmetil éster

0,81 ml de dimetilsulfóxido em solução em 10 ml de diclorometano (DCM) é resfriado a -50 °C e são adicionados 0,42 ml (4,8 mM) de cloreto de oxalila em solução em 1,5 ml de DCM. A mistura é agitada por 10 minutos a -60 °C, em seguida são acrescentados gota a gota, nesta temperatura, 1,21 g (4,4 mM) de éster benzílico do ácido 4-(3-hidroxipropil)piperidinacarboxílico em solução com 6 ml de DCM. O meio reacional é agitado por 30 minutos a -50 °C, em seguida são acrescentados gota a gota 3 ml de trietilamina e se deixa subir a temperatura até a temperatura ambiente em 2 horas. A mistura é hidrolisada sobre 25 ml de ácido clorídrico N e extraída com DCM. A fase orgânica é lavada com água, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sobre pressão reduzida. O produto é purificado através da cromatografia de sílica gel eluindo com uma mistura de ciclohexano/acetato de etila (75/25; v/v). O produto esperado é obtido sobre a forma de um óleo amarelo (rendimento = 83 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 9,66 (s, 1H) ; 7,35 (m, 5H) ; 5,05 (s, 2H) ; 3,98 (m, 2H) ; 2,75 (m, 2H) ; 2,44 (m, 2H) ; 1,64 (q, 2H) ; 1,63 (m, 2H) ; 1,37 (m, 1H) ; 1,02 (m, 2H).

PREPARAÇÃO CXL

Ácido 4-[3-[4-[[2-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]acetil]-1-piperazinil]propil]-1-piperidinacarboxílico, fenilmetil éster

Operando de forma análoga à preparação XXVIII, iniciando com os compostos obtidos de acordo com as preparações CXXXVIII e CXXXIX, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 51 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 7,40 (m, 5H) ; 6,81 (s, 2H) ; 5,05 (s, 2H) ; 4,33 (s, 2H) ; 3,96 (m, 2H) ; 3,79 (s, 3H) ; 3,55 (t, 2H) ; 3,37 (m, 2H) ; 3,30 (m, 2H) ; 3,19 (t, 2H) ; 2,71 (m, 2H) ; 2,69 (s, 3H) ; 2,52 (s, 6H) ; 2,25 (m, 6H) ; 1,65 (m, 2H) ; 1,42 (m, 3H) ; 1,20 (m, 2H) ; 1,00 (m, 2H).

5 **Exemplo 64**

4-metoxi-*N*,2,6-trimetil-*N*-[2-[2-oxo-2-[4-[3-(4-piperidinil)propil]-1-piperazinil]etoxi]etil]benzenosulfonamida

Operando de forma análoga à preparação XXXV, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação CXL, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 62 %).

RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 4,05 (s, 2H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,53 (t, 2H) ; 3,30 (m, 4H) ; 3,19 (t, 2H) ; 2,88 (m, 2H) ; 2,69 (s, 3H) ; 2,50 (s, 6H) ; 2,44 (m, 2H) ; 2,27 (m, 6H) ; 1,57 (m, 2H) ; 1,41 (m, 3H) ; 1,17 (m, 2H) ; 0,97 (m, 2H).

15 **Exemplo 65**

4-metoxi-*N*,2,6-trimetil-*N*-[2-[2-oxo-2-[4-[3-(1-metil-4-piperidinil)propil]-1-piperazinil]etoxi]etil]benzenosulfonamida

Operando de forma análoga à preparação XXVIII, iniciando com o composto obtido de acordo com o exemplo 64, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 90 %).

RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 4,05 (s, 2H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,53 (t, 2H) ; 3,38 (m, 2H) ; 3,24 (t, 2H) ; 3,18 (m, 2H) ; 2,72 (m, 2H) ; 2,69 (s, 3H) ; 2,50 (s, 6H) ; 2,28 (m, 6H) ; 2,11 (s, 2H) ; 1,78 (m, 2H) ; 1,60 (m, 2H) ; 1,45 (m, 2H) ; 1,15 (m, 5H).

25 **Exemplo 66**

4-metoxi-*N*,2,6-trimetil-*N*-[2-[2-oxo-2-[4-[3-(1-metil-4-piperidinil)propil]-1-piperazinil]etoxi]etil]benzenosulfonamida, difumarato

Operando de forma análoga ao exemplo 4, iniciando com o composto obtido de acordo com o exemplo 65, se obtém o produto esperado sobre a forma de um sólido branco (rendimento = 98 %).

F = 50 °C

PREPARAÇÃO CXLI

Ácido 4-[4-(fenilmetil)-1-piperazinil]-1-piperidinacarboxílico, 1,1-dimetiletil éster

Operando de forma análoga à preparação XXVIII, iniciando com o N-benzilpiperazina e com o N-Boc-4-piperidinona, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 60 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,27 (m, 5H) ; 4,15 (m, 2H) ; 3,52 (s, 2H) ; 2,61 (m, 11H) ; 1,81 (m, 2H) ; 1,44 (s, 9H) ; 1,41 (m, 2H).

PREPARAÇÃO CXLII

Ácido 4-(1-piperazinil)-1-piperidinacarboxílico, 1,1-dimetiletil éster

Uma solução é preparada a partir de 15,5 g (43,1 mM) do composto obtido de acordo com a preparação CXLI em 46 ml de etanol e são adicionados 3,1 g de hidróxido de paládio, e em seguida, após a neutralização do reator, 17,7 g (215 mM) de ciclohexano. A mistura reacional é agitada a 50 °C por 6 horas em seguida é resfriada e filtrada. O filtrado é concentrado sobre pressão reduzida e 10,02 g do produto esperado são obtidos sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 86 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4,12 (m, 2H) ; 2,92 (m, 4H) ; 2,69 (m, 2H) ; 2,55 (t, 4H) ; 2,36 (m, 1H) ; 1,79 (m, 2H) ; 1,45 (s, 9H) ; 1,38 (m, 2H).

PREPARAÇÃO CXLIII

Ácido 4-[4-[[2-[[[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]metilaminoetoxi]acetil]-1-piperazinil]-1-piperidinacarboxílico, 1,1-dimetiletil éster

Operando de forma análoga ao exemplo 3, iniciando com os compostos obtidos de acordo com as preparações III e CXLII, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 32 %).

RMN ^1H (300 MHz, CD_3CN) δ : 6,74 (s, 2H) ; 4,07 (m, 2H) ; 4,00 (s, 2H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,54 (t, 2H) ; 3,43 (m, 2H) ; 3,26 (m, 4H) ; 2,74 (s, 3H) ; 2,69 (m, 2H) ; 2,57 (s, 6H) ; 2,44 (m, 4H) ; 2,34 (m, 1H) ; 1,71 (m, 2H) ; 1,41 (s, 9H) ; 1,29 (m, 2H).

Exemple 67

4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[2-oxo-2-[4-(4-piperidinil)-1-piperazinil]etoxi]etil]benzenosulfonamida, bis(trifluoroacetato)

Uma mistura é preparada a partir de 140 mg (0,24 mM) do composto obtido de acordo com a preparação CXLIII em 1 ml de diclorometano e 0,7 ml de ácido trifluoroacético. A mistura reacional é agitada em temperatura ambiente por 2 horas e em seguida é concentrada sobre pressão reduzida. O resíduo da evaporação é retomado com 3 ml de água e é liofilizado. O produto esperado é obtido sobre a forma de um sólido branco (rendimento = 95 %).

F = 62 °C

PREPARAÇÃO CXLIV

Ácido 4-(6-nitro-3-piridinil)-1-piperazinecarboxílico, 1,1-dimetiletil éster

Uma solução é preparada a partir de 1 g (4,9 mM) de 2-nitro-5-bromopiridina e de 917 mg (4,9 mM) de N-Boc-piperazina em 10 ml de dimetilformamida e são acrescentados 1,02 g (7,4 mM) de carbonato de potássio. A mistura reacional é agitada a 120 °C por 36 horas e em seguida é resfriada. São adicionados 50 ml de água e extração é realizada com acetato de etila. A fase orgânica obtida é lavada com água, seca e concentrada sobre pressão reduzida. O produto é purificado através da cromatografia em sílica gel eluindo com uma mistura de tolueno/isopropanol (98/2; v/v). O produto esperado é obtido sobre a forma de um sólido amarelo (rendimento = 33 %).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ : 8,24 (d, 1H) ; 8,17 (d, 1H) ; 7,46 (dd, 1H) ; 3,50 (m, 8H) ; 1,42 (s, 9H).

PREPARAÇÃO CXLV

1-(6-nitro-3-piridinil)piperazina, bis(trifluoroacetato)

Operando de forma análoga ao exemplo 67, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação CXLIV, se obtém o produto esperado sobre a forma de um sólido amarelo (rendimento = 97 %).

F = 188-190 °C

PREPARAÇÃO CXLVI

4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[2-oxo-2-[4-(6-nitro-3-piridinil)-1-piperazinil]etoxi]etil]benzenosulfonamida

Operando de forma análoga ao exemplo 3, iniciando com os compostos obtidos de acordo com as preparações III e CXLV, se obtém o produto esperado sobre a forma de um sólido amarelo (rendimento = 82 %).

F = 118-120 °C

Exemplo 68

4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[2-oxo-2-[4-(6-nitro-3-piridinil)-1-piperazinil]etoxi]etil]benzenosulfonamida

5 Uma suspensão é preparada a partir de 580 mg (1,11 mM) do composto obtido de acordo com a preparação CXLVI em 20 ml de metanol e são adicionados 58 mg de 10 % de carbono-paládio. A mistura reacional é agitada em temperatura ambiente por 6 horas sobre atmosfera de hidrogênio à pressão atmosférica, sendo em seguida filtrada e concentrada sobre pressão reduzida. O
10 produto é purificado através da cromatografia em sílica gel eluindo com uma mistura de diclorometano/metanol (97/3; v/v). O produto esperado é obtido sobre a forma de um sólido amarelo pastoso (rendimento = 81 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 7,61 (d, 1H) ; 7,17 (dd, 1H) ; 6,80 (s, 2H) ; 6,40 (dd, 1H) ; 5,43 (s, 2H) ; 4,11 (s, 2H) ; 3,79 (s, 3H) ; 3,55 (m, 4H) ;
15 3,44 (m, 2H) ; 3,24 (t, 2H) ; 2,87 (m, 4H) ; 2,70 (s, 3H) ; 2,53 (s, 6H).

Exemplo 69

4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[2-oxo-2-[4-(6-nitro-3-piridinil)-1-piperazinil]etoxi]etil]benzenosulfonamida, fumarato

Operando de forma análoga ao exemplo 4, iniciando com o
20 composto obtido de acordo com o exemplo 68, se obtém o produto esperado sobre a forma de um sólido bege (rendimento = 97 %).

F = 194-196 °C

Exemplo 70

N-[2-[2-[4-[2-(dimetilamino)-1,1-dimetiletil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbenzenosulfonamida, trifluoroacetato
25

São condicionados durante 20 minutos, 460 mg de resina de poliestireno enxertada por uma função ciclohexilcarbodiimida em 5 ml de DCM. O solvente é removido por filtração, em seguida, são adicionados 100 mg (0,31 mM) de ácido [2[[4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]acético
30 em solução com 3 ml de DCM, 37 mg (0,20 mM) de 4-[2-(dimetilamino)-1,1-dimetiletil]piperidina e 2 mg de HOAT(1-hidroxi-7-azabenzotriazol). A mistura é

agitada por 4 horas, e em seguida a resina é separada por filtração e rinsada com 4 ml de DCM. As fases orgânicas combinadas são tratadas com 50 mg de resina Amberlite IRA 400 (OH⁻) por 3 horas, e em seguida com 100 mg de resina de poliestireno enxertada com isocianato durante 1 hora. A resina é removida pela
 5 filtração e o filtrado é concentrado sobre pressão reduzida. O produto obtido é retomado com 0,5 ml de acetonitrila e são adicionados 6 ml de uma solução de ácido trifluoroacético a 1% em água. A mistura é filtrada e liofilizada. 59 mg do composto esperado são obtidos sobre a forma de um sólido amorfo (rendimento = 48 %).

10 F = 60 °C

RMN ¹H (250 MHz, CD₃CN) δ : 6,74 (s, 2H) ; 4,50 (m, 1H) ; 4,06 (m, 2H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,78 (m, 1H) ; 3,57 (t, 2H) ; 3,31 (t, 2H) ; 3,04 (s, 2H) ; 2,85 (s, 6H) ; 2,83 (m, 1H) ; 2,73 (s, 3H) ; 2,56 (s, 6H) ; 2,55 (m, 1H) ; 1,65 (m, 2H) ; 1,45 (m, 1H) , 1,20 (m, 2H) ; 0,99 (s, 6H).

15 **Exemplo 71**

N-[2-[2-[4-[2-(dimetilamino)-1-hidroxietil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbenzenosulfonamida, trifluoroacetato

Operando de forma análoga ao exemplo 70, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação LXIX, se obtém o produto
 20 esperado sobre a forma de uma pasta incolor (rendimento = 45 %).

RMN ¹H (250 MHz, CD₃CN) δ : 6,74 (s, 2H) ; 4,45 (m, 1H) ; 4,05 (m, 2H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,75 (m, 2H) ; 3,59 (t, 2H) ; 3,28 (t, 2H) ; 3,06 (m, 2H) ; 2,90 (m, 1H) ; 2,84 (s, 3H) ; 2,80 (s, 3H) ; 2,77 (s, 3H) ; 2,56 (s, 6H) ; 2,50 (m, 1H) ; 1,80 (m, 1H) ; 1,60 (m, 2H) ; 1,20 (m, 2H).

25 **Exemplo 72**

4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[2-[4-(4-metil-1-piperazinil)-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida

Uma suspensão é preparada a partir de 350 mg (1,06 mM) do ácido obtido de acordo com a preparação III em 3 ml de DCM e são adicionados 243
 30 mg (1,27 mM) de EDCI (cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida e 173 mg (1,27 mM) de HOAT. A mistura é agitada por 30

minutos em temperatura ambiente, e em seguida são adicionados 232 mg (1,27 mM) de 1-metil-4-(4-piperidinil)piperazina. O meio reacional é agitado por 18 horas em temperatura ambiente e em seguida é vertido sobre 10 ml de água e extraído com DCM. A fase orgânica é lavada com água, seca e concentrada sobre pressão reduzida. O resíduo é purificado através da cromatografia em sílica gel eluindo com uma mistura de DCM/metanol (90/10; v/v). 449 mg do produto esperado são obtidos sobre a forma de um óleo amarelo (rendimento = 86 %).

RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) δ : 6,74 (s, 2H) ; 4,35 (d, 1H) ; 4,01 (q, 2H) ; 3,81 (s, 3H) ; 3,69 (d, 1H) ; 3,56 (t, 2H) ; 3,26 (t, 2H) ; 2,89 (t, 1H) ; 2,75 (s, 3H) ; 2,58 (s, 6H) ; 2,40 (m, 10H) ; 2,17 (s, 3H) ; 1,75 (m, 2H) ; 1,27 (m, 2H).

Exemplo 73

4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[2-[4-(4-metil-1-piperazinil)-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, fumarato

404 mg (0,814 mM) do composto obtido de acordo com o exemplo 72 são dissolvidos em 5 ml de metanol e são adicionados 95 mg (0,815 mM) de ácido fumárico. A mistura é agitada por 10 minutos e concentrada sobre pressão reduzida. O resíduo é retomado com 10 ml de água e a solução é liofilizada. O sal esperado é obtido (474 mg) como um pó branco (rendimento = 95 %).

F = 90 °C

Operando de forma análoga aos exemplos 72 e 73, iniciando com os ácidos e os derivados de piperidina descritos acima ou na literatura, são obtidos os seguintes compostos de acordo com a invenção:

Exemplo 74

4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[2-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, fumarato

Sólido branco (rendimento = 44 %).

F = 88-89 °C

Exemplo 75

N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[2-[2-[4-(4-metil-1-piperazinil)-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, difumarato

Sólido branco (rendimento = 76 %).

5 F = 148 °C

Exemplo 76

4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[2-[4-[2-(1-pirrolidinil)etil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, fumarato

Sólido branco (rendimento = 87 %).

10 F = 55 °C

RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) δ : 8,50 (m largo, 1H) ; 6,74 (s, 2H) ; 4,38 (m, 1H) ; 4,10 (d, 2H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,75 (m, 1H) ; 3,57 (m, 4H) ; 3,27 (t, 2H) ; 3,13 (m, 2H) ; 2,95 (m, 3H) ; 2,74 (s, 3H) ; 2,57 (s, 6H) ; 2,50 (m, 1H) ; 2,06 (m, 4H) ; 1,65 (m, 5H) ; 1,07 (m, 2H).

15 **Exemplo 77**

4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[2-[4-[4-(1-metiletil)piperazinil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, fumarato

Sólido branco (rendimento = 92 %).

F = 145 °C

20 **Exemplo 78**

N-etil-4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[2-[4-[2-(1-pirrolidinil)etil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, fumarato

Sólido branco (rendimento = 50 %).

F = 50 °C

25 **Exemplo 79**

N-ciclopropil-4-metoxi-,2,6-dimetil-N-[2-[2-[4-[2-(1-pirrolidinil)etil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, fumarato

Sólido branco (rendimento = 96 %).

F = 50 °C

Exemplo 80

***N*-[2-[2-[4-[2-(hexahidro-4-metil-1*H*-1,4-diazepin-1-il)etil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-*N*,2,6-trimetilbenzenosulfonamida, difumarato**

Sólido branco (rendimento = 54 %).

5 F = 60 °C

Exemplo 81

4-metoxi-*N*,2,6-trimetil-*N*-[2-[2-[4-[2-[metil(1-metiletil)amino]etil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, fumarato

Sólido branco (rendimento = 64 %).

10 F = 60 °C

Exemplo 82

4-metoxi-*N*,2,6-trimetil-*N*-[2-[2-[4-[metil(1-metil-4-piperidinil)amino]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, fumarato

Sólido branco (rendimento = 66 %).

15 F = 72 °C

Exemplo 83

4-metoxi-*N*,2,6-trimetil-*N*-[2-[2-[4-[1-(1-metiletil)4-piperidinil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, fumarato

Sólido branco (rendimento = 84 %).

20 F = 62-64 °C

Exemplo 84

4-metoxi-*N*,2,6-trimetil-*N*-[2-[2-[4-(1-etil-4-piperidinil)-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, fumarato

Óleo incolor (rendimento = 35 %).

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 6,51 (s, 2H) ; 4,32 (m, 1H) ; 4,06 (q, 2H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,67 (m, 1H) ; 3,53 (m, 2H) ; 3,22 (m, 2H) ; 3,15 (d, 2H) ; 2,86 (m, 1H) ; 2,69 (s, 3H) ; 2,61 (q, 2H) ; 2,53 (s, 6H) ; 2,45 (m, 1H) ; 2,27 (t, 2H) ; 1,66 (m, 4H) ; 1,30 (m, 3H) ; 1,07 (t, 3H) ; 0,96 (m, 3H).

Exemplo 85

30 **4-metoxi-*N*,2,6-trimetil-*N*-[2-[2-[4-(1-ciclopropil-4-piperidinil)-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, fumarato**

Óleo incolor (rendimento = 63 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 6,66 (s, 2H) ; 4,34 (m, 1H) ; 4,01 (q, 2H) ; 3,79 (s, 3H) ; 3,66 (m, 1H) ; 3,54 (t, 2H) ; 3,21 (t, 2H) ; 2,98 (d, 2H) ; 2,82 (m, 1H) ; 2,69 (s, 3H) ; 2,53 (s, 6H) ; 2,43 (m, 1H) ; 2,10 (t, 2H) ; 1,60 (m, 5H) ; 1,23 (m, 1H) ; 1,03 (m, 5H) ; 0,38 (m, 2H) ; 0,29 (m, 2H).

Exemplo 86

4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[2-[4-[2-(4-morfolinil)etil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, fumarato

Sólido branco (rendimento = 73 %).

10 F = 50 °C

Exemplo 87

4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[2-[4-[1,1-dimetil-2-(1-azetidil)etil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, fumarato

Sólido branco (rendimento = 67 %).

15 F = 65 °C

Exemplo 88

N-etil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[2-[2-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, fumarato

Sólido branco (rendimento = 67 %).

20 F = 65 °C

Exemplo 89

N-[2-[2-[4-(hexahidro-4-metil-1*H*-1,4-diazepin-1-il)-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetil-benzenosulfonamida, fumarato

Óleo amarelo (rendimento = 61 %).

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 6,50 (s, 2H) ; 4,36 (m, 1H) ; 4,11 (m, 2H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,73 (m, 1H) ; 3,55 (t, 2H) ; 3,24 (t, 2H) ; 2,87 (m, 2H) ; 2,85 (m, 6H) ; 2,69 (s, 3H) ; 2,67 (m, 1H) ; 2,53 (s, 6H) ; 2,46 (s, 3H) ; 2,42 (m, 1H) ; 1,81 (m, 2H) ; 1,69 (m, 2H) ; 1,21 (m, 2H).

Exemplo 90

30 **N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[2-[2-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, fumarato**

Sólido branco (rendimento = 60 %).

F = 80 °C

Exemplo 91

5 **2,4-dicloro-*N*,3-dimetil-*N*-[2-[2-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, fumarato**

Sólido branco (rendimento = 39 %).

F = 86-88 °C

Exemplo 92

10 **4-metoxi-*N*,2,6-trimetil-*N*-[2-[2-[4-[2-(1-azetidil)etil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, fumarato**

Sólido branco (rendimento = 40 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 6,52 (s, 2H) ; 4,28 (m, 1H) ; 4,05 (m, 2H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,67 (m, 1H) ; 3,57 (m, 6H) ; 3,20 (t, 2H) ; 2,85 (m, 1H) ; 2,78 (t, 2H) ; 2,69 (s, 3H) ; 2,53 (s, 6H) ; 2,49 (m, 1H) ; 2,17 (quin, 2H) ; 1,59 (m, 2H) ; 1,50 (m, 1H) ; 1,30 (m, 2H) ; 0,93 (m, 2H).

Exemplo 93

2,6-dicloro-4-metoxi-*N*-dimetil-*N*-[2-[2-[4-[2-(dietilamino)etil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, fumarato

Sólido branco (rendimento = 39 %).

20 F = 70 °C

Exemplo 94

2,6-dicloro-4-metoxi-*N*-dimetil-*N*-[2-[2-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, fumarato

Sólido branco (rendimento = 70 %).

25 F = 67 °C

Exemplo 95

4-metoxi-*N*,2,6-trimetil-*N*-[2-[2-[4-[(1-pirrolidinil)metil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, fumarato

Óleo incolor (rendimento = 30 %).

30 RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 6,54 (s, 2H) ; 4,29 (m, 1H) ; 4,15 (m, 2H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,63 (m, 1H) ; 3,53 (t, 2H) ; 3,22 (t, 2H) ;

2,89 (m, 1H) ; 2,80 (m, 4H) ; 2,70 (s, 3H) ; 2,56 (m, 1H) ; 2,53 (s, 6H) ; 2,51 (m, 2H) ; 1,81 (m, 7H) ; 0,91 (m, 2H).

Exemplo 96

4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[2-[4-[(4-etil-1-piperazinil)metil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, fumarato

Sólido branco (rendimento = 31 %).

F = 120 °C

Exemplo 97

N-ciclopropil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[2-[2-[4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, difumarato

Sólido branco (rendimento = 44 %).

F = 160 °C

Exemplo 98

N-etil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[2-[2-[4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, difumarato

Sólido branco (rendimento = 49 %).

F = 98 °C

Exemplo 99

N-metil-4-metoxi-2,6-dimetil-N-[2-[2-[4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, difumarato

Sólido branco (rendimento = 50 %).

F = 103 °C

Exemplo 100

4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[2-[4-[1,1-dimetil-2-(1-piperidinil)etil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, trifluoroacetato

Óleo incolor (rendimento = 47 %).

RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) δ : 7,50 (m largo, 1H) ; 6,74 (s, 2H) ; 4,49 (m, 1H) ; 4,01 (q, 2H) ; 3,81 (s, 3H) ; 3,78 (m, 1H) ; 3,57 (t, 2H) ; 3,43 (m, 2H) ; 3,28 (t, 2H) ; 3,01 (m, 2H) ; 2,98 (s, 2H) ; 2,90 (m, 1H) ; 2,74 (s, 3H) ; 2,63 (s, 6H) ; 2,45 (m, 1H) ; 1,85 (m, 3H) ; 1,66 (m, 3H) ; 1,51 (m, 2H) ; 1,19 (m, 3H) ; 1,00 (s, 6H).

Exemplo 101

4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[2-[4-[1,1-dimetil-2-(1-pirrolidinil)etil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, fumarato

Sólido branco (rendimento = 61 %).

5 F = 50 °C

Exemplo 102

N-[2-[2-[4-[2-(etilmetilamino)etil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbenzenosulfonamida, fumarato

Sólido branco (rendimento = 46 %).

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 6,51 (s, 2H) ; 4,27 (m, 1H) ; 4,03 (q, 2H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,55 (m, 1H) ; 3,24 (t, 2H) ; 3,22 (t, 2H) ; 2,86 (m, 1H) ; 2,70 (s, 3H) ; 2,62 (m, 4H) ; 2,53 (s, 6H) ; 2,48 (m, 1H) ; 2,46 (s, 3H) ; 1,66 (m, 2H) ; 1,52 (m, 1H) ; 1,45 (m, 2H) ; 1,38 (t, 3H) ; 0,97 (m, 2H).

Exemplo 103

15 **N-[2-[2-[4-[2-(dietilamino)etil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetilbenzenosulfonamida, fumarato**

Sólido branco (rendimento = 52 %).

F = 60 °C

Exemplo 104

20 **4-metoxi-N-(1-metiletil)-2,6-dimetil-N-[2-[2-[4-[2-(1-pirrolidinil)etil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, fumarato**

Sólido branco (rendimento = 61 %).

F = 56 °C

Exemplo 105

25 **4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[2-[4-[1,1-dimetil-2-(4-morfolinil)etil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, fumarato**

Pasta branca (rendimento = 50 %).

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 6,62 (s, 2H) ; 4,38 (m, 1H) ; 4,04 (q, 2H) ; 3,79 (s, 3H) ; 3,55 (m, 1H) ; 3,52 (m, 6H) ; 3,21 (m, 2H) ; 2,81 (m, 1H) ; 2,70 (s, 3H) ; 2,53 (s, 6H) ; 2,49 (m, 4H) ; 2,47 (m, 1H) ; 2,09 (s, 2H) ; 1,60 (m, 2H) ; 1,43 (m, 1H) ; 1,10 (m, 2H) ; 0,76 (s, 6H).

Exemplo 106

***N*-[2-[2-[4-[2-(hexahidro-4-metil-1*H*-1,4-diazepin-1-il)etil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-*N*,2,6-trimetilbenzenosulfonamida, difumarato**

Sólido branco (rendimento = 36 %).

5 F = 125 °C

Exemplo 107

***N*-[2-[2-[4-[(hexahidro-4-metil-1*H*-1,4-diazepin-1-il)metil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-*N*,2,6-trimetilbenzenosulfonamida, difumarato**

Sólido branco (rendimento = 31 %).

10 F = 100-102 °C

Exemplo 108

4-metoxi-*N*-[2-[2-[4-[2-metil-4-piperidinil)etil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]-*N*,2,6-trimetilbenzenosulfonamida, fumarato

Sólido branco (rendimento = 24 %).

15 F = 70 °C

Operando de forma análoga ao exemplo 70, iniciando com os ácidos e derivados de piperidina descritos acima ou conhecidos na literatura, de acordo com a invenção são obtidos os seguintes compostos:

Exemplo 109

20 **4-metoxi-*N*-[2-[2-[4-[2-(1-piperidinil)etil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]-*N*,2,6-trimetilbenzenosulfonamida, fumarato**

Sólido branco (rendimento = 69 %).

F = 50 °C

Exemplo 110

25 **4-metoxi-*N*-[2-[2-[4-[2-(1-pirrolididil)etil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]-*N*-metil-2-trimetilbenzenosulfonamida, trifluoroacetato**

Óleo incolor (rendimento = 99 %).

RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) δ : 8,20 (m largo, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 7,41 (d, 1H) ; 7,25 (dd, 1H) ; 4,43 (m, 1H) ; 4,10 (q, 2H) ; 3,91 (s, 3H) ;
30 3,63 (m, 1H) ; 3,63 (m, 4H) ; 3,43 (t, 2H) ; 3,13 (m, 2H) ; 2,96 (m, 2H) ; 2,90 (s, 3H) ; 2,60 (t, 1H) ; 2,06 (m, 6H) ; 1,71 (m, 4H) ; 1,60 (m, 2H).

Exemplo 111

4-metoxi-N-[2-[2-[4-[2-(1-metil-4-piperazinil)-2-oxoetil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]-N,2,6-trimetilbenzenosulfonamida, fumarato

Sólido branco (rendimento = 33 %).

5 F = 60 °C

Exemplo 112

4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[2-[4-[1,1-dimetil-2-(dietilamino)etil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, trifluoroacetato

Óleo incolor (rendimento = 26 %).

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 8,12 (m largo, 1H) ; 6,81 (s, 2H) ; 4,40 (m, 1H) ; 4,09 (q, 2H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,78 (m, 1H) ; 3,54 (t, 2H) ; 3,24 (t, 2H) ; 3,15 (m, 4H) ; 2,97 (d, 2H) ; 2,84 (t, 1H) ; 2,70 (s, 3H) ; 2,53 (s, 6H) ; 2,41 (m, 1H) ; 1,64 (m, 2H) ; 1,42 (m, 1H) ; 1,25 (m, 2H) ; 1,22 (t, 6H) ; 0,96 (s, 6H).

Exemplo 113

15 **4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[2-[4-(dimetilamino)metil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, fumarato**

Sólido branco (rendimento = 63 %).

F = 65 °C

Exemplo 114

20 **4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[2-[4-[(1-azetidil)metil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, fumarato**

Sólido branco (rendimento = 60 %).

F = 75 °C

Exemplo 115

25 **N,2,6-tetrametil-N-[2-[2-[4-[1-metil-4-piperidinil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, trifluoroacetato**

Óleo incolor (rendimento = 97 %).

30 RMN ¹H (250 MHz, CD₃CN) δ : 9,40 (m largo, 1H) ; 6,97 (s, 2H) ; 4,98 (m, 1H) ; 4,09 (q, 2H) ; 3,71 (m, 1H) ; 3,57 (t, 2H) ; 3,45 (d, 2H) ; 3,28 (t, 2H) ; 2,85 (m, 1H) ; 2,80 (m, 2H) ; 2,77 (s, 3H) ; 2,72 (d, 3H) ; 2,56 (s,

6H) ; 2,45 (m, 1H) ; 2,28 (s, 3H) ; 1,92 (m, 2H) ; 1,71 (m, 2H) ; 1,50 (m, 2H) ; 1,34 (m, 2H) ; 1,09 (m, 2H).

Exemplo 116

N-metil-N-[2-[2-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]-2-

5 trifluorometil-benzenosulfonamida, trifluoroacetato

Óleo incolor (rendimento = 98 %).

RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) δ : 8,50 (m largo, 1H) ; 7,97 (m, 2H) ; 7,77 (m, 2H) ; 4,48 (m, 1H) ; 4,13 (q, 2H) ; 3,80 (m, 1H) ; 3,64 (m, 2H) ; 3,49 (t, 2H) ; 3,42 (m, 2H) ; 2,96 (s, 3H) ; 2,90 (m, 1H) ; 2,78 (m, 2H) ; 2,72 (d, 10 3H) ; 2,50 (m, 1H) ; 1,93 (m, 2H) ; 1,73 (m, 2H) ; 1,38 (m, 4H) ; 1,36 (m, 2H).

Exemplo 117

4-metil-N-metil-N-[2-[2-[4-(1-metil-4-piperidinil)-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]-2- trifluorometil-benzenosulfonamida, trifluoroacetato

Óleo incolor (rendimento = 95 %).

15 RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) δ : 8,41 (m largo, 1H) ; 7,96 (d, 1H) ; 7,40 (d, 1H) ; 7,25 (dd, 1H) ; 4,45 (m, 1H) ; 4,10 (q, 2H) ; 3,91 (s, 3H) ; 3,80 (m, 1H) ; 3,61 (t, 2H) ; 3,42 (m, 4H) ; 2,90 (s, 3H) ; 2,89 (m, 1H) ; 2,79 (m, 2H) ; 2,73 (d, 3H) ; 2,50 (m, 1H) ; 1,92 (m, 2H) ; 1,73 (m, 2H) ; 1,37 (m, 4H) ; 1,07 (m, 2H).

Exemplo 118

N,2,4,6-tetrametil-N-[2-[2-[4-[2-(1-pirrolidinil)etil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, trifluoroacetato

Óleo incolor (rendimento = 99 %).

25 RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) δ : 8,40 (m largo, 1H) ; 7,03 (s, 2H) ; 4,37 (m, 1H) ; 4,02 (q, 2H) ; 3,75 (m, 1H) ; 3,58 (m, 4H) ; 3,31 (t, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,91 (m, 3H) ; 2,75 (s, 3H) ; 2,56 (s, 6H) ; 2,54 (m, 1H) ; 2,29 (s, 3H) ; 2,10 (m, 4H) ; 1,61 (m, 5H) ; 1,10 (m, 2H).

Exemplo 119

2,6-dicloro-4-metoxi-N-metil-N-[2-[2-[4-(1-metil-4-piperazinil)-1-piperidinil]-2-oxoetil]etil]- benzenosulfonamida, difumarato

30

Sólido branco (rendimento = 76 %).

F = 176 °C

Exemplo 120

4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[2-[4-[2-(dimetilamino)etil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, fumarato

- 5 Uma solução é preparada a partir de 200 mg (0,6 mM) do ácido obtido de acordo com a preparação III em 2 ml de clorofórmio e 0,2 ml de dimetilformamida e são adicionados 0,12 ml de cloreto de oxalila em temperatura ambiente. A mistura é agitada por 1 hora em temperatura ambiente e concentrada sobre pressão reduzida. O resíduo é retomado com 3 ml de clorofórmio, são
- 10 acrescentados 103 mg (0,66 mM) de N,N-dimetil-4-piperidinaetanamina e 92 µl de trietilamina, sendo em seguida agitado por 2 horas em temperatura ambiente. O meio reacional é concentrado sobre pressão reduzida e o resíduo é purificado através da cromatografia de sílica gel eluindo com uma mistura de diclorometano/metanol/amoníaco (95/5/0,5; v/v/v). 247 mg de amida são obtidas
- 15 sobre a forma de um óleo que é salificado com ácido fumárico de acordo com o procedimento aplicado no exemplo 73 para obter o sal sobre a forma de um sólido branco (rendimento = 83 %).

F = 55 °C

Exemplo 121

- 20 **4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[2-[4-(4-ciclopropil-1-piperazinil)-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, fumarato**

- São colocados em suspensão 2,2 g de resina tetrafluorofenol em 10 ml de dimetilformamida e 40 ml de diclorometano e são adicionados 50 mg de 4-dimetilaminopiridina, 0,66 ml de diisopropilcarbodiimida e 1 g (3,1 mM) do
- 25 ácido obtido de acordo com a preparação III. A mistura é agitada em temperatura ambiente por 16 horas, em seguida a resina é separada por filtração e posta em reação em 40 ml de diclorometano com 0,5 g (2,39 mM) de 1-ciclopropil-4-(4-piperidinil)piperazina, por 2 horas em temperatura ambiente. A mistura reacional é filtrada e concentrada sobre pressão reduzida. O produto obtido é purificado
- 30 através da cromatografia de sílica gel eluindo com uma mistura de diclorometano/metanol (99/1; v/v). 700 mg de amina são obtidas sobre a forma de um óleo que é salificado pelo ácido fumárico de acordo com o procedimento

aplicado no exemplo 73 para obter o sal sobre a forma de um sólido branco (rendimento = 49 %).

F = 80 °C

- Operando de forma análoga ao exemplo 121, iniciando com as aminas obtidas de acordo com as preparações LXXXVIII e LXXIV, são obtidos os seguintes compostos de acordo com a invenção:

Exemplo 122

4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[2-[4-[4-(1,1-dimetiletil)1-piperazinil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, difumarato

- 10 Sólido branco (rendimento = 48 %).

F = 170 °C

Exemplo 123

4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[2-[4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, difumarato

- 15 Sólido branco (rendimento = 39 %).

F = 168 °C

Exemplo 124

4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[2-[4-[2-(4-metil-1-piperazinil)etil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, difumarato

- 20 Sólido branco (rendimento = 59 %).

F = 178-179 °C

PREPARAÇÃO CXLVII

4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[2-[4-(3-hidroxipropil)metil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, difumarato

- 25 Operando de forma análoga ao exemplo 72, iniciando com 3-(4-piperidinil)propanol, o produto é obtido sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 79 %).

- RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 4,34 (t, 1H) ; 4,28 (dm, 1H) ; 4,03 (m, 2H) ; 3,79 (s, 3H) ; 3,64 (dm, 1H) ; 3,53 (t, 2H) ; 3,37 (d, 2H) ; 3,21 (t, 2H) ; 2,86 (t, 1H) ; 2,70 (s, 3H) ; 2,53 (s, 6H) ; 2,45 (m, 1H) ; 1,63 (d, 2H) ; 1,40 (m, 3H) ; 1,19 (m, 2H) ; 0,93 (m, 2H).

PREPARAÇÃO CXLVIII**4-metoxi-*N*,2,6-trimetil-*N*-[2-[2-[4-[3-[(4-metilfenil)sulfonyl]oxy]propyl]-1-piperidinyl]-2-oxoethoxy]ethyl]benzenesulfonamide**

Uma solução é preparada a partir de 6,8 g (14,9 mM) do composto obtido de acordo com a preparação CXLVII em 50 ml de diclorometano e são adicionados, em temperatura ambiente, 4,68 g (24,6 mM) de cloreto de tosilato e 142 mg (1,5 mM) de cloridrato de trimetilamina. A mistura é agitada por 4 horas sobre refluxo do solvente e, em seguida, é resfriada e hidrolisada em 50 ml de água. A fase orgânica é lavada com água, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sobre pressão reduzida. O resíduo é purificado através da cromatografia de sílica gel eluindo com uma mistura de acetato de etila/tolueno (8/2; v/v). 5,6 g do composto esperado são obtidos sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 62 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 7,79 (dd, 2H) ; 7,48 (d, 2H) ; 6,80 (s, 2H) ; 4,26 (m, 1H) ; 4,00 (m, 3H) ; 3,79 (s, 3H) ; 3,62 (t, 2H) ; 3,51 (m, 2H) ; 3,23 (m, 2H) ; 2,85 (m, 1H) ; 2,70 (s, 3H) ; 2,53 (s, 6H) ; 2,45 (m, 1H) ; 2,41 (s, 3H) ; 1,55 (m, 3H) ; 1,29 (m, 2H) ; 1,13 (m, 2H) ; 0,89 (m, 2H).

Exemplo 125**4-metoxi-*N*,2,6-trimetil-*N*-[2-[2-[4-[3-(4-morfolinil)propyl]-1-piperidinyl]-2-oxoethoxy]ethyl]benzenesulfonamide**

Uma solução é preparada a partir de 400 mg (0,65 mM) do composto obtido de acordo com a preparação CXLVIII em 8 ml de dimetilformamida e são adicionadas, em temperatura ambiente, 90 mg (0,65 mM) de carbonato de potássio, e em seguida 95 μ l (1 mM) de morfolina. A mistura é agitada por 16 horas a 60 °C e, sendo em seguida refriada, hidrolisada em 20 ml de água e extraída com acetato de etila. A fase orgânica é lavada com água, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sobre pressão reduzida. O resíduo é purificado através da cromatografia de sílica gel eluindo com uma mistura de diclorometano/metano (98/2; v/v). 150 mg do composto esperado são obtidos sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 44 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 4,27 (m, 1H) ; 4,05 (q, 2H) ; 3,79 (s, 3H) ; 3,70 (m, 1H) ; 3,54 (m, 6H) ; 3,21 (t, 2H) ; 2,85 (m, 1H) ; 2,70 (s, 3H) ; 2,53 (s, 6H) ; 2,42 (m, 1H) ; 2,31 (m, 4H) ; 2,22 (t, 2H) ; 1,65 (m, 2H) ; 1,41 (m, 3H) ; 1,36 (m, 2H) ; 0,96 (m, 2H).

5 **Exemplo 126**

4-metoxi-*N*,2,6-trimetil-*N*-[2-[2-[4-[3-(4-morfolinil)propil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, fumarato

Operando de forma análoga ao exemplo 73, iniciando com o composto obtido de acordo com o exemplo 125, se obtém o produto esperado sobre a forma de um sólido branco (rendimento = 99 %).

F = 50 °C

Operando de forma análoga aos exemplos 125 e 126, iniciando com diferentes aminas, se obtém de acordo com a invenção os seguintes compostos:

15 **Exemplo 127**

4-metoxi-*N*,2,6-trimetil-*N*-[2-[2-[4-[3-(1-pirrolidinil)propil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida

Óleo incolor (rendimento = 53 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 4,30 (m, 1H) ; 4,06 (q, 2H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,68 (m, 1H) ; 3,53 (t, 2H) ; 3,20 (t, 2H) ; 2,90 (m, 1H) ; 2,71 (s, 3H) ; 2,61 (m, 6H) ; 2,53 (s, 6H) ; 2,48 (m, 1H) ; 1,75 (s, 4H) ; 1,62 (m, 2H) ; 1,48 (m, 2H) ; 1,42 (m, 1H) ; 1,21 (m, 2H) ; 0,92 (m, 2H).

Exemplo 128

25 **4-metoxi-*N*,2,6-trimetil-*N*-[2-[2-[4-[3-(1-pirrolidinil)propil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, fumarato**

Sólido branco (rendimento = 92 %).

F = 50 °C

Exemplo 129

30 **4-metoxi-*N*,2,6-trimetil-*N*-[2-[2-[4-[3-(hexahidro-4-metil-1*H*-1,4-diazepin-1-il)propil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida**

Óleo incolor (rendimento = 27 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 4,29 (m, 1H) ; 4,05 (q, 2H) ; 3,79 (s, 3H) ; 3,65 (m, 1H) ; 3,50 (t, 2H) ; 3,23 (t, 2H) ; 2,85 (m, 1H) ; 2,69 (s, 3H) ; 2,57 (m, 8H) ; 2,46 (t, 2H) ; 2,34 (s, 3H) ; 1,65 (m, 4H) ; 1,37 (m, 3H) ; 1,17 (m, 2H) ; 0,95 (m, 2H).

5 **Exemplo 130**

4-metoxi-*N*,2,6-trimetil-*N*-[2-[2-[4-[3-(hexahidro-4-metil-1*H*-1,4-diazepin-1-il)propil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, difumarato

Sólido branco (rendimento = 41 %).

F = 174 °C

10 **Exemplo 131**

4-metoxi-*N*,2,6-trimetil-*N*-[2-[2-[4-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida

Óleo incolor (rendimento = 43 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 4,27 (m, 1H) ; 4,03 (q, 2H) ; 3,79 (s, 3H) ; 3,65 (m, 1H) ; 3,52 (t, 2H) ; 3,23 (t, 2H) ; 2,85 (m, 1H) ; 2,69 (s, 3H) ; 2,53 (s, 6H) ; 2,48 (m, 1H) ; 2,29 (m, 8H) ; 2,23 (t, 2H) ; 2,12 (s, 3H) ; 1,63 (m, 2H) ; 1,38 (m, 3H) ; 1,17 (m, 2H) ; 0,95 (m, 2H).

Exemplo 132

4-metoxi-*N*,2,6-trimetil-*N*-[2-[2-[4-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, difumarato

Sólido branco (rendimento = 89 %).

F = 174 °C

Exemplo 133

4-metoxi-*N*,2,6-trimetil-*N*-[2-[2-[4-[3-(1-azetidil)propil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida

Óleo incolor (rendimento = 23 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 4,26 (m, 1H) ; 4,02 (q, 2H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,68 (m, 1H) ; 3,54 (t, 2H) ; 3,21 (t, 2H) ; 3,03 (t, 4H) ; 2,85 (m, 1H) ; 2,70 (s, 3H) ; 2,53 (s, 6H) ; 2,48 (m, 2H) ; 2,47 (m, 1H) ; 2,25 (t, 2H) ; 1,91 (quin, 2H) ; 1,60 (m, 2H) ; 1,40 (m, 1H) ; 1,18 (m, 4H) ; 0,89 (m, 2H).

Exemplo 134

4-metoxi-*N*,2,6-trimetil-*N*-[2-[2-[4-[3-(1-azetidínil)propil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, fumarato

Sólido branco (rendimento = 93 %).

F = 65 °C

5 **Exemplo 135**

4-metoxi-*N*,2,6-trimetil-*N*-[2-[2-[4-[3-(dimetilamino)propil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida

Óleo incolor (rendimento = 23 %).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 4,30 (m, 1H) ; 4,02 (q, 2H) ; 3,79 (s, 3H) ; 3,65 (m, 1H) ; 3,52 (t, 2H) ; 3,21 (t, 2H) ; 2,85 (m, 1H) ; 2,70 (s, 3H) ; 2,53 (s, 6H) ; 2,44 (m, 1H) ; 2,14 (t, 2H) ; 2,09 (s, 6H) ; 1,60 (m, 2H) ; 1,38 (m, 3H) ; 1,17 (m, 2H) ; 0,91 (m, 2H).

Exemplo 136

15 **4-metoxi-*N*,2,6-trimetil-*N*-[2-[2-[4-[3-(dimetilamino)propil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, fumarato**

Sólido branco (rendimento = 99 %).

F = 55 °C

PREPARAÇÃO CIL

20 **Ácido 1'-[[2-[[4-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]metilamino]etoxi]acetil] [4,4'-bipiperidina]-1-carboxílico, 1,1-dimetiletil éster**

Operando de forma análoga ao exemplo 72, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação LXXXIX, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 88 %).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 4,39 (m, 1H) ; 3,98 (m, 4H) ; 3,79 (s, 3H) ; 3,70 (m, 1H) ; 3,53 (t, 2H) ; 3,20 (t, 2H) ; 2,85 (m, 1H) ; 2,69 (s, 3H) ; 2,61 (m, 2H) ; 2,53 (s, 6H) ; 2,43 (m, 1H) ; 1,62 (m, 4H) ; 1,38 (s, 9H) ; 1,23 (m, 2H) ; 1,01 (m, 4H).

Exemplo 137

30 ***N*-[2-(2-[4,4'-bipiperidin]-1-yl-2-oxoetoxi)etil]-4-metoxi-*N*,2,6-trimetil-benzenosulfonamida, trifluoroacetato**

Operando de forma análoga à preparação CXXI, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação CIL, se obtém o produto esperado sobre a forma de um musse branco (rendimento = 99 %).

RMN ¹H (250 MHz, CD₃CN) δ : 7,00 (m large, 1H) ; 6,74 (s, 2H)
 5 ; 4,48 (m, 1H) ; 4,05 (q, 2H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,75 (m, 1H) ; 3,57 (t, 2H) ; 3,35 (m, 2H) ; 3,30 (t, 2H) , 2,92 (m, 3H) ; 2,74 (s, 3H) ; 2,57 (s, 6H) ; 2,48 (m, 1H) ; 1,89 (m, 2H) ; 1,71 (m, 2H) ; 1,43 (m, 4H) ; 1,10 (m, 2H).

PREPARAÇÃO CL

10 **Ácido [2-[1-[[2-[[4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]metilamino]etoxi]acetil]-4-piperidinil]etil]metil-carbâmico, 1,1-dimetiletil éster**

Operando de forma análoga ao exemplo 72, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação CXIV, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 82 %).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 4,32 (m, 1H) ; 4,04
 15 (q, 2H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,69 (m, 1H) ; 3,56 (t, 2H) ; 3,21 (t, 2H) ; 3,19 (m, 2H) ; 2,85 (m, 1H) ; 2,74 (s, 3H) ; 2,70 (s, 3H) ; 2,53 (s, 6H) ; 2,46 (m, 1H) ; 1,65 (m, 2H) ; 1,38 (s, 9H) ; 1,34 (m, 3H) ; 1,01 (m, 2H).

Exemplo 138

20 **4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[2-[4-[2-(metilamino)etil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida**

Operando de forma análoga à preparação XXIX, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação CL, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 99 %).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 4,25 (m, 1H) ; 4,05
 25 (q, 2H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,65 (m, 1H) ; 3,55 (t, 2H) ; 3,19 (t, 2H) ; 2,85 (m, 1H) ; 2,70 (s, 3H) ; 2,51 (s, 6H) ; 2,48 (m, 3H) ; 2,24 (s, 3H) ; 1,59 (m, 2H) ; 1,52 (m, 1H) ; 1,34 (m, 2H) ; 0,92 (m, 2H).

Exemplo 139

30 **4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[2-[4-[2-(metilamino)etil]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, fumarato**

Operando de forma análoga ao exemplo 73, iniciando com o composto obtido de acordo com o exemplo 138, se obtém o produto esperado sobre a forma de um sólido branco (rendimento = 99 %).

F = 50 °C

5 PREPARAÇÃO CLI

Ácido [1-[[2-[[4-metoxi-2,6-dimetilfenil]sulfonil]metilamino]etoxi]acetil]-4-piperidinil]carbâmico, 1,1-dimetiletil éster

Operando de forma análoga ao exemplo 72, iniciando com o (4-piperidinil)carbamato de t-butila, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 66 %).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 4,07 (m, 1H) ; 4,04 (m, 2H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,52 (m, 4H) ; 3,22 (t, 2H) ; 2,95 (m, 1H) ; 2,70 (s, 3H) ; 2,67 (m, 1H) ; 2,53 (s, 6H) ; 1,72 (m, 2H) ; 1,38 (s, 9H) ; 1,26 (m, 2H).

Exemplo 140

15 **N-[2-[2-(4-amino-1-piperidinil)-2-oxoetoxi]etil]-4-metoxi-N,2,6-trimetil-benzenosulfonamida**

Operando de forma análoga à preparação XXIX, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação CL, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo amarelo (rendimento = 86 %).

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 4,13 (m, 1H) ; 4,05 (m, 2H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,60 (m, 1H) ; 3,55 (t, 2H) ; 3,46 (m large, 2H) ; 3,22 (t, 2H) ; 2,89 (m, 2H) ; 2,70 (s, 3H) ; 2,67 (m, 1H) ; 2,53 (s, 6H) ; 1,74 (m, 2H) ; 1,51 (m, 2H).

Exemplo 141

25 **4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[2-[4-[(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amino]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida**

Operando de forma análoga à preparação LXXI, iniciando com o composto obtido de acordo com o exemplo 140, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 40 %).

30 RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 4,13 (m, 1H) ; 4,05 (m, 2H) ; 3,79 (s, 3H) ; 3,65 (m, 1H) ; 3,50 (t, 2H) ; 3,22 (t, 2H) ; 2,91 (m, 4H) ;

2,70 (s, 3H) ; 2,60 (m, 2H) ; 2,51 (s, 6H) ; 1,85 (m, 8H) ; 1,45 (m, 2H) ; 0,96 (m, 2H).

Exemplo 142

4-metoxi-*N*,2,6-trimetil-*N*-[2-[2-[4-[(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il) amino]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, bis(trifluoroacetato)

Uma mistura de 140 mg (0,26 mM) do composto obtido de acordo com o exemplo 141, é agitada até a dissolução, em 4 ml de uma solução de ácido trifluoroacético a 6 % em água. A solução é congelada e liofilizada e são obtidos 200 mg do produto esperado sobre a forma de um sólido branco (rendimento quantitativo).

F = 70 °C

Operando de forma análoga à preparação CLI e aos exemplos 140 a 142, iniciando com metil(4-piperidinil)carbamato de t-butila, se obtém os seguintes compostos:

PREPARAÇÃO CLII

Ácido [1-[[2-[[[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]metilamino]etoxi]acetil]-4-piperidinil]metilcarbâmico, 1,1-dimetiletil éster

Óleo incolor (rendimento = 49 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 4,38 (m, 1H) ; 4,32 (m, 1H) ; 4,07 (m, 2H) ; 4,01 (m, 1H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,74 (m, 1H) ; 3,54 (m, 2H) ; 3,23 (t, 2H) ; 2,93 (m, 1H) ; 2,70 (s, 3H) ; 2,63 (s, 3H) ; 2,53 (s, 6H) ; 1,53 (m, 4H) ; 1,39 (s, 9H).

Exemplo 143

4-metoxi-*N*,2,6-trimetil-*N*-[2-[2-[4-(metilamino)-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]- benzenosulfonamida

Óleo incolor (rendimento = 99 %).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 4,18 (m, 1H) ; 4,08 (m, 2H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,68 (m, 1H) ; 3,54 (t, 2H) ; 3,23 (t, 2H) ; 2,95 (m, 1H) ; 2,85 (m, 1H) ; 2,70 (s, 3H) ; 2,67 (m, 1H) ; 2,53 (s, 6H) ; 2,42 (s, 3H) ; 1,85 (m, 2H) ; 1,25 (m, 2H).

Exemplo 144

4-metoxi-*N*,2,6-trimetil-*N*-[2-[2-[4-[metil(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amino]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi] etil]benzenosulfonamida

Óleo incolor (rendimento = 34 %).

- 5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 4,30 (m, 1H) ; 4,10 (q, 2H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,67 (m, 1H) ; 3,52 (t, 2H) ; 3,30 (m, 2H) ; 3,21 (t, 2H) ; 2,88 (m, 1H) ; 2,75 (m, 2H) ; 2,70 (s, 3H) ; 2,53 (s, 6H) ; 2,49 (m, 1H) ; 2,14 (s, 3H) ; 2,05 (s, 3H) ; 1,89 (m, 2H) ; 1,45 (m, 8H) ; 1,23 (m, 2H).

Exemplo 145

- 10 **4-metoxi-*N*,2,6-trimetil-*N*-[2-[2-[4-[metil(8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)amino]-1-piperidinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, bis(trifluoroacetato)**

Óleo incolor (rendimento = 99 %).

- 15 RMN ¹H (250 MHz, CD₃CN) δ : 6,75 (s, 2H) ; 4,62 (m, 1H) ; 4,06 (m, 2H) ; 3,97 (m, 2H) ; 3,92 (m, 1H) ; 3,81 (s, 3H) ; 3,65 (m, 1H) ; 3,59 (m, 3H) ; 3,30 (t, 2H) ; 3,05 (m, 1H) ; 2,74 (s, 3H) ; 2,71 (d, 3H) ; 2,63 (s, 3H) ; 2,70-2,55 (m, 3H) ; 2,53 (s, 6H) ; 2,27 (m, 4H) ; 1,97 (m, 4H) ; 1,62 (m, 2H).

PREPARAÇÃO CLIII

- 20 **Ácido 4-[[1-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-4-piperidinil]metil]-1-piperazinacarboxílico, fenilmetil éster**

Operando de forma análoga à preparação LXXI, iniciando com o éster t-butílico do ácido 4-formil-1-piperidinacarboxílico e com o éster benzílico do ácido 1-piperidinacarboxílico, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 26 %).

- 25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 7,31 (m, 5H) ; 5,11 (s, 2H) ; 3,90 (m, 2H) ; 3,64 (m, 4H) ; 2,75 (m, 8H) ; 1,89 (m, 1H) ; 1,70 (m, 2H) ; 1,39 (s, 9H) ; 1,04 (m, 2H).

PREPARAÇÃO CLIV

- 30 **Ácido 4-(4-piperidinilmetil)-1-piperazinacarboxílico, fenilmetil éster**
Operando de forma análoga à preparação XXIX, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação CLIII, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 83 %).

RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 7,35 (m, 5H) ; 5,00 (s, 2H) ; 3,35 (m, 4H) ; 2,95 (m, 2H) ; 2,46 (m, 2H) ; 2,30 (m, 4H) ; 2,11 (m, 2H) ; 1,65 (m, 3H) ; 0,98 (m, 2H).

PREPARAÇÃO CLV

5 **Ácido 4-[[1-[[2-[[4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]metilamino]etoxi]acetil]-4-piperidinil]metil]-1-piperazinacarboxílico, fenilmetil éster**

Operando de forma análoga ao exemplo 72, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação CLIV, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 70 %).

10 RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ : 7,35 (m, 5H) ; 6,80 (s, 2H) ; 5,07 (s, 2H) ; 4,25 (m, 1H) ; 4,05 (m, 2H) ; 3,79 (s, 3H) ; 3,68 (m, 1H) ; 3,53 (t, 2H) ; 3,30 (m, 4H) ; 3,21 (t, 2H) ; 2,88 (m, 1H) ; 2,69 (s, 3H) ; 2,53 (s, 6H) ; 2,51 (m, 1H) ; 2,31 (m, 4H) ; 2,27 (m, 2H) ; 1,70 (m, 3H) ; 0,95 (m, 2H).

Exemplo 146

15 **4-metoxi-*N*,2,6-trimetil-*N*-[2-[2-oxo-2-[4-(1-piperazinilmetil)-1-piperidinil]etoxi]etil]benzenosulfonamida**

Operando de forma análoga à preparação XXXV, iniciando com o composto obtido de acordo com a preparação CLV, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 93 %).

20 RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 4,25 (m, 1H) ; 4,05 (q, 2H) ; 3,79 (s, 3H) ; 3,54 (m, 1H) ; 3,51 (t, 2H) ; 3,23 (t, 2H) ; 2,87 (m, 1H) ; 2,70 (s, 3H) ; 2,66 (m, 4H) ; 2,53 (s, 6H) ; 2,50 (m, 1H) ; 2,46 (m, 4H) ; 2,05 (d, 2H) ; 1,74 (m, 3H) ; 0,98 (m, 2H).

Exemplo 147

25 **4-metoxi-*N*,2,6-trimetil-*N*-[2-[2-oxo-2-[4-(1-piperazinilmetil)-1-piperidinil]etoxi]etil]benzenosulfonamida, fumarato**

Operando de forma análoga ao exemplo 73, iniciando com o composto obtido de acordo com o exemplo 146, se obtém o produto esperado sobre a forma de um sólido branco (rendimento = 93 %).

30 F = 85-87 °C

PREPARAÇÃO CLVI

Ácido 1-[[2-[[[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]metilamino]etoxi]acetil]-4-piperidinacarboxílico, etil éster

Operando de forma análoga ao exemplo 70, iniciando com o éster etílico do ácido 4-piperidinacarboxílico, se obtém o produto esperado sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 89 %).

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 4,17 (m, 5H) ; 3,80 (s, 3H) ; 3,65 (m, 1H) ; 3,53 (t, 2H) ; 3,29 (s, 3H) ; 3,21 (t, 2H) ; 2,99 (m, 1H) ; 2,72 (m, 1H) ; 2,70 (s, 3H) ; 2,58 (m, 1H) ; 2,53 (s, 6H) ; 1,83 (m, 2H) ; 1,44 (m, 2H) ; 1,20 (t, 3H).

PREPARATION CLVII

Ácido 1-[[2-[[[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonil]metilamino]etoxi]acetil]-4-piperidinacarboxílico

Uma solução é preparada a partir de 2,3 g (4,89 mM) do éster obtido de acordo com a preparação CLVI em 40 ml de tetrahydrofurano e é adicionada uma solução com 246 mg (5,8 mM) de litina em 3 ml de água. A mistura é agitada em temperatura ambiente por uma noite e em seguida é concentrada sobre pressão reduzida. O resíduo é retomado com 25 ml de água, é acidificado para ajustar o pH para o pH 2 com uma solução de ácido clorídrico 1N e extraído com acetato de etila. A fase orgânica é seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sobre pressão reduzida. O produto é purificado através da cromatografia de sílica gel eluindo com uma mistura de diclorometano/metanol (95/5; v/v). 1,6 g do composto esperado são obtidos sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 74 %).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 6,80 (s, 2H) ; 4,10 (m, 1H) ; 4,06 (m, 2H) ; 3,79 (s, 3H) ; 3,55 (m, 1H) ; 3,53 (t, 2H) ; 3,23 (t, 2H) ; 2,98 (m, 1H) ; 2,74 (m, 1H) ; 2,70 (s, 3H) ; 2,53 (s, 3H) ; 2,50 (s, 6H) ; 2,43 (m, 1H) ; 1,85 (m, 2H) ; 1,40 (m, 2H).

Exemplo 148

4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[2-oxo-2-[4-[1-oxo-2-(4-metil-1-piperazinil)etil]-1-piperidinil]etoxi]etil]benzenosulfonamida, bis(trifluoroacetato)

Uma solução é preparada a partir de 0,65 g (1,47 mM) do ácido obtido de acordo com a preparação CLVII em 20 ml de diclorometano e são adicionados 0,25 ml cloreto de oxalila. A mistura é agitada por 2 horas em temperatura ambiente e em seguida é concentrada sobre pressão reduzida. O óleo amarelo obtido é retomado com 8 ml de tetrahidrofurano e 8 ml de acetonitrila e são adicionados, a 0 °C, 0,74 ml (1,47 mM) de uma solução 2M de trimetilsilildiazometano em hexano. A mistura é agitada por 1 hora em temperatura ambiente e em seguida é concentrada sobre pressão reduzida. O resíduo é retomado em solução com 10 ml de clorofórmio e é adicionada gota a gota em uma solução com 147 mg (1,47 mM) de N-metilpiperazina em 10 ml de clorofórmio, na presença de 10 mg de clorociclopentadienilbis(trifenilfosfina)rutenio (II), a 60 °C. O produto é purificado através da cromatografia de sílica gel eluindo com uma mistura de diclorometano/metanol (85/15; v/v). O produto oleoso obtido é diretamente salificado com ácido trifluoroacético através da aplicação do procedimento descrito no exemplo 142. 0,167 g do composto esperado são obtidos sobre a forma de um óleo incolor (rendimento = 21 %).

RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) δ : 6,75 (s, 2H) ; 4,35 (m, 1H) ; 4,04 (m, 2H) ; 3,83 (s, 3H) ; 3,81 (s, 2H) ; 3,70 (m, 1H) ; 3,58 (t, 2H) ; 3,38 (m, 4H) ; 3,30 (t, 2H) ; 3,22 (m, 4H) ; 2,95 (m, 1H) ; 2,81 (s, 3H) ; 2,74 (s, 3H) ; 2,69 (m, 2H) ; 2,56 (s, 6H) ; 1,80 (m, 2H) ; 1,45 (m, 2H).

Exemplo 149

4-metoxi-N,2,6-trimetil-N-[2-[2-[4-(1-metil-4-piperidinil)]-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida

Uma solução é preparada a partir de 7 g (21 mM) do ácido obtido de acordo com a preparação III em 50 ml de clorofórmio e 0,1 ml de dimetilformamida e é adicionada gota a gota, em temperatura ambiente, uma solução de 3,7 ml (42 mM) de cloreto de oxalila em 8 ml de clorofórmio. A mistura reacional é agitada por 3 horas em temperatura ambiente e concentrada sobre pressão reduzida. O resíduo da evaporação é retomado com 20 ml de clorofórmio e é acrescentada lentamente, a 0 °C, a uma solução de 4,04 g (22 mM) de 1-(1-metil-4-piperidinil)piperazina e 8,7 ml de trietilamina em 40 ml de

clorofórmio. A mistura reacional é agitada por 1 hora a 0°C e vertida sobre 60 ml de água gelada. A mistura é extraída com 100 ml de clorofórmio e a fase orgânica é lavada com uma solução de bicarbonato de sódio, e em seguida com água, é seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sobre pressão reduzida. O composto esperado é obtido sobre a forma de um óleo (rendimento = 81,7 %) que é usado sem outra purificação para obter um sal com um ácido.

Exemplo 150

4-metoxi-*N*,2,6-trimetil-*N*-[2-[2-[4-(1-metil-4-piperidinil)]-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, dicloridrato

Uma solução é preparada a partir de 6 g (12 mM) do composto obtido de acordo com o exemplo 149 em 100 ml de etanol aquecido a cerca de 65 °C. 3,2 ml (36 mM) de ácido clorídrico concentrado são adicionados, a cerca de 60 °C. É formado rapidamente um precipitado. Após 2 horas sobre agitação em temperatura ambiente, a suspensão é resfriada a 0 °C e filtrada sobre vidro calcinado. O sólido isolado é lavado com 10 ml de etanol frio e em seguida com 15 ml de éter etílico e seco sobre pressão reduzida. 5,2 g de sal esperado são obtidos na forma de um sólido branco (rendimento = 75 %).

F > 250 °C

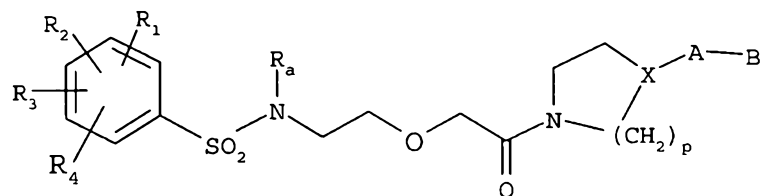
Exemplo 151

4-metoxi-*N*,2,6-trimetil-*N*-[2-[2-[4-(1-metil-4-piperidinil)]-1-piperazinil]-2-oxoetoxi]etil]benzenosulfonamida, difumarato

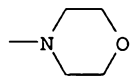
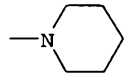
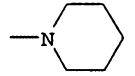
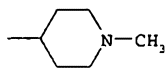
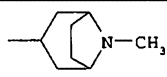
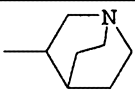
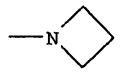
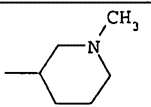
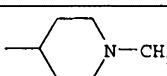
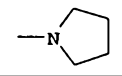
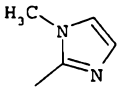
Operando de forma análoga ao exemplo 150, com 2,5 equivalentes de ácido fumárico, se obtém o produto esperado sobre a forma de um sólido branco (rendimento = 76 %).

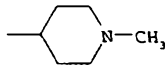
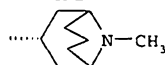
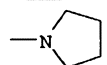
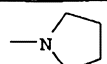
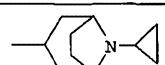
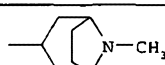
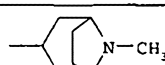
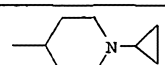
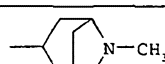
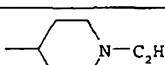
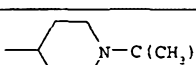
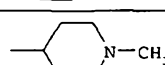
F = 185 °C

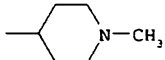
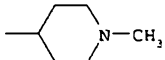
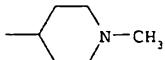
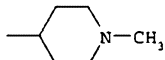
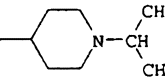
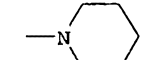
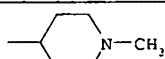
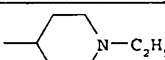
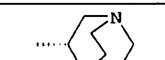
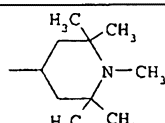
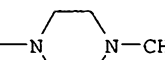
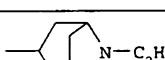
Tabela 1

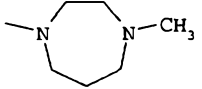
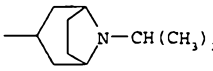
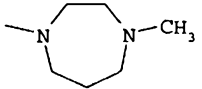
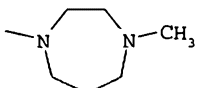
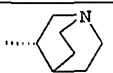
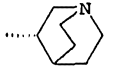
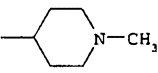
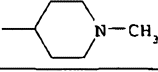
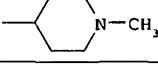
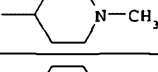
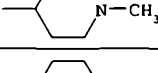
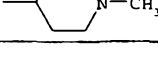


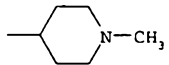
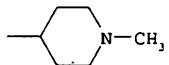
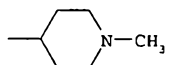
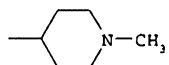
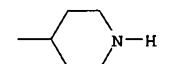
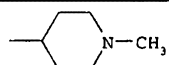
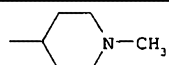
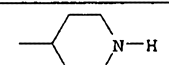
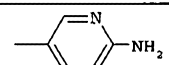
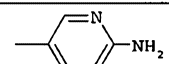
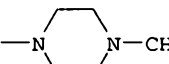
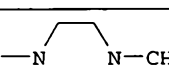
EX.	R_1	R_2	R_3 (R_4)	R_a	X	p	A	B	Sal
1	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	(CH ₂) ₂		2TFA
2	4-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	ls		2TFA
3	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	ls		-
4	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	ls		2F
5	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	ls		-
6	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	ls		1F
7	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	ls		1F
8	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	(CH ₂) ₃		2TFA

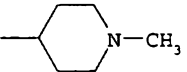
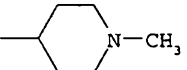
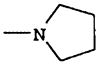
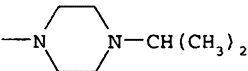
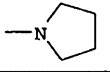
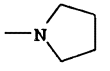
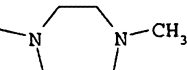
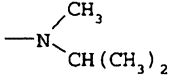
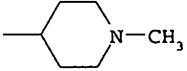
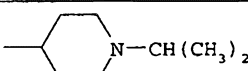
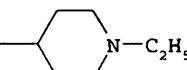
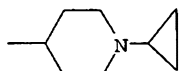
9	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	(CH ₂) ₂		2TFA
10	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	(CH ₂) ₂		2TFA
11	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	(CH ₂) ₃		2TFA
12	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	(CH ₂) ₃	-N(CH ₃) ₂	2TFA
13	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	ls		2TFA
14	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	ls		1F
15	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	3	ls		1F
16	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	(CH ₂) ₃		2F
17	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	ls		2F
18	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	c-Pr	N	2	ls		2F
19	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	c-Pr	N	2	(CH ₂) ₂		2F
20	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	-CH ₂ -		2F

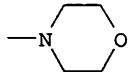
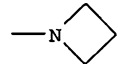
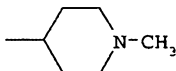
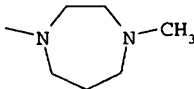
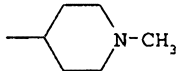
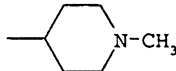
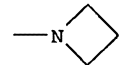
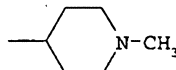
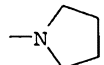
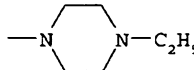
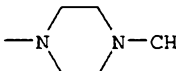
21	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-C ₂ H ₅	N	2	ls		2F
22	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-C ₂ H ₅	N	2	(CH ₂) ₃	-N(CH ₃) ₂	2F
23	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	ls		1F
24	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-C ₂ H ₅	N	2	(CH ₂) ₃		2F
25	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	c-Pr	N	2	(CH ₂) ₃		2F
26	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	ls		1F
27	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-C ₂ H ₅	N	2	ls		2F
28	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	c-Pr	N	2	ls		2F
29	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	ls		2F
30	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	i-Pr	N	2	ls		2F
31	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	ls		1F
32	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	ls		2F
33	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	-CH ₂ -		1F
34	4-O-CH ₃	2-Cl	6-Cl	-CH ₃	N	2	-(CH ₂) ₃ -	-N(CH ₃) ₂	2F

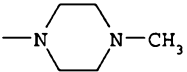
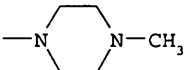
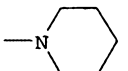
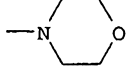
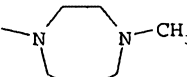
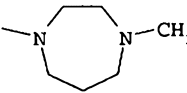
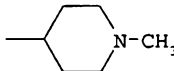
35	4-O-CH ₃	2-Cl	6-Cl	-CH ₃	N	2	ls		2F
36	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	-(CH ₂) ₂ -		2F
37	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	3	ls		1F
38	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	i-Pr	N	2	ls		2F
39	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	ls		1F
40	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-C ₂ H ₅	N	2	(CH ₂) ₃		2F
41	4-Cl	2-Cl	6-O-CH ₃	-CH ₃	N	2	ls		2F
42	4-O-CH ₃	2-Cl	6-Cl	-CH ₃	N	2	ls		1F
43	4-O-CH ₃	2-Cl	6-Cl	-CH ₃	N	2	ls		1F
44	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	ls		2TFA
45	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	(CH ₂) ₃		2F
46	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	ls		2F

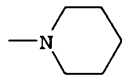
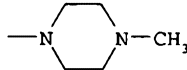
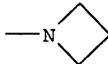
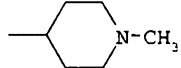
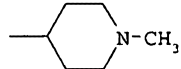
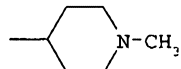
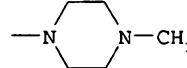
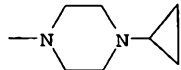
47	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	(CH ₂) ₃		2F
48	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	ls		2F
49	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	-(CH ₂) ₂ -CO-		2TFA
50	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	(CH ₂) ₂		3F
51	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	c-Pr	N	2	ls		2F
52	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-C ₂ H ₅	N	2	ls		2F
53	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	(CH ₂) ₂	$\text{—N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	1F
54	4-F	2-Cl	6-Cl	-CH ₃	N	2	ls		base
55	4-F	2-Cl	6-Cl	-CH ₃	N	2	ls		2F
56	4-Br	2-Cl	6-Cl	-CH ₃	N	2	ls		base
57	4-Br	2-Cl	6-Cl	-CH ₃	N	2	ls		2F
58	4-Cl	2-Cl	6-Cl	-CH ₃	N	2	ls		base
59	4-Cl	2-Cl	6-Cl	-CH ₃	N	2	ls		2F

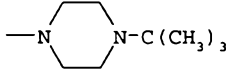
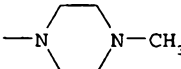
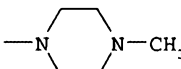
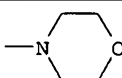
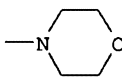
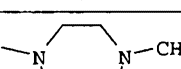
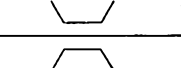
60	4-Cl	2-Cl	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	ls		base
61	4-Cl	2-Cl	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	ls		2F
62	4-O-CH ₃	2-CH ₃	3,6-diCH ₃	-CH ₃	N	2	ls		base
63	4-O-CH ₃	2-CH ₃	3,6-diCH ₃	-CH ₃	N	2	ls		2F
64	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	(CH ₂) ₃		Base
65	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	(CH ₂) ₃		Base
66	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	(CH ₂) ₃		2F
67	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	ls		2TFA
68	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	ls		Base
69	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	ls		1F
70	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	-N(CH ₃) ₂	1TFA
71	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	-CH(OH)-CH ₂ -	-N(CH ₃) ₂	1TFA
72	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	ls		Base
73	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	ls		1F

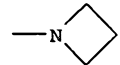
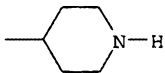
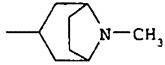
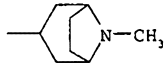
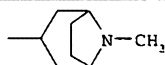
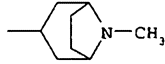
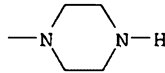
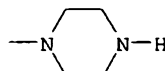
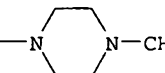
74	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	ls		1F
75	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	cPr	CH	2	ls		2F
76	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	(CH ₂) ₂		1F
77	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	ls		1F
78	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-C ₂ H ₅	CH	2	(CH ₂) ₂		1F
79	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	cPr	CH	2	(CH ₂) ₂		1F
80	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	(CH ₂) ₂		2F
81	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	(CH ₂) ₂		1F
82	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	-N(CH ₃)-		1F
83	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	ls		1F
84	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	ls		1F
85	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	ls		1F

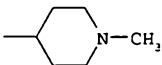
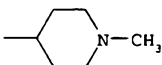
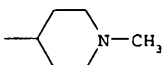
86	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	(CH ₂) ₂		1F
87	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -		1F
88	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-C ₂ H ₅	CH	2	ls		1F
89	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	ls		1F
90	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	cPr	CH	2	ls		1F
91	4-Cl	2-Cl	3-CH ₃	-CH ₃	CH	2	ls		1F
92	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	-(CH ₂) ₂ -		1F
93	4-O-CH ₃	2-Cl	6-Cl	-CH ₃	CH	2	(CH ₂) ₂	-N(CH ₃) ₂	1F
94	4-O-CH ₃	2-Cl	6-Cl	-CH ₃	CH	2	ls		1F
95	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	-CH ₂ -		1F
96	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	-CH ₂ -		1F
97	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	cPr	CH	2	-CH ₂ -		2F

98	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-C ₂ H ₅	CH	2	-CH ₂ -		2F
99	4-O-CH ₃	2-Cl	6-Cl	-CH ₃	CH	2	-CH ₂ -		2F
100	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -		1TFA
101	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -		1F
102	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	(CH ₂) ₂		1F
103	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	(CH ₂) ₂	-N(C ₂ H ₅) ₂	1F
104	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	iPr	CH	2	(CH ₂) ₂		1F
105	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -		1F
106	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	(CH ₂) ₂		2F
107	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	-CH ₂ -		2F
108	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	(CH ₂) ₂		1F

109	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	(CH ₂) ₂		1F
110	4-O-CH ₃	2-CF ₃	H	-CH ₃	CH	2	(CH ₂) ₂		1TFA
111	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	-CH ₂ -CO-		1F
112	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	-N(C ₂ H ₅) ₂	1TFA
113	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	-CH ₂ -	-N(CH ₃) ₂	1F
114	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	-CH ₂ -		1F
115	4-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	ls		1TFA
116	H	2-CF ₃	H	-CH ₃	CH	2	ls		1TFA
117	4-O-CH ₃	2-CF ₃	H	-CH ₃	CH	2	ls		1TFA
118	4-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	(CH ₂) ₂		1TFA
119	4-O-CH ₃	2-Cl	6-Cl	-CH ₃	CH	2	ls		2F
120	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	(CH ₂) ₂	-N(CH ₃) ₂	1F
121	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	ls		1F

122	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	ls		2F
123	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	-CH ₂ -		2F
124	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	(CH ₂) ₂		2F
125	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	(CH ₂) ₃		base
126	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	(CH ₂) ₃		1F
127	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	(CH ₂) ₃		base
128	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	(CH ₂) ₃		1F
129	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	(CH ₂) ₃		base
130	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	(CH ₂) ₃		2F
131	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	(CH ₂) ₃		base
132	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	(CH ₂) ₃		2F
133	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	(CH ₂) ₃		base

134	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	(CH ₂) ₃		1F
135	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	(CH ₂) ₃	-N(CH ₃) ₂	base
136	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	(CH ₂) ₃	N(CH ₃) ₂	1F
137	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	ls		1TFA
138	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	(CH ₂) ₂	-NH(CH ₃)	Base
139	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	(CH ₂) ₂	-NH(CH ₃)	1F
140	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	ls	-NH ₂	base
141	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	-NH-		base
142	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	-NH-		2TFA
143	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	ls	-NH(CH ₃)	base
144	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	-N(CH ₃)-		base
145	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	-N(CH ₃)-		2TFA
146	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	-CH ₂ -		base
147	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	-CH ₂ -		1F
148	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	CH	2	-CO-CH ₂ -		2TFA

149	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	ls		base
150	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	ls		2HCl
151	4-O-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃	N	2	ls		2F

Na tabela que acima, ls significa ligação simples, TFA significa que o composto se apresenta sob a forma de um sal com o ácido trifluoroacético, F significa que o composto se apresenta sob a forma de um sal com o ácido fumárico, HCl significa que o composto se apresenta sob a forma de um sal com o ácido clorídrico.

Atividade biológica

Os compostos da presente invenção foram avaliados para a sua propriedade analgésica no teste da dor induzida pelo formaldeído em camundongos (Shibata, M., Ohkubo, T., Takahashi, H. & R. Inoki. Modified formalin test: characteristic biphasic pain response. *Pain*, 38, 347-352). Resumindo, uma administração de formaldeído (0,92 % no soro fisiológico) é efetuada na pata traseira e a duração da lambida que reflete a intensidade da dor, é registrada de 0 a 5 minutos (1ª. fase) e de 15 a 30 minutos (2ª. fase) após a injeção. De acordo com este teste, a porcentagem de inibição da segunda fase de lambida induzida pelo formaldeído é de 43 % para o composto de exemplo 4 administrado por via oral a uma dose de 3 mg/kg e de 40 % para o composto do exemplo 6 administrado por via oral a uma dose de 1 mg/kg.

Estes resultados demonstram uma redução muito sensível da dor após a administração dos compostos.

Subseqüente aos resultados dos testes precedentes, os compostos de acordo com a invenção foram sujeitos a um teste visando demonstrar seu método de ação e envolvendo o receptor B₁ da bradicinina.

Este teste utiliza a via umbilical humana e é realizado de acordo com o seguinte protocolo:

Os cordões umbilicais humanos de 15-25 cm de comprimento são recuperados exatamente após o parto e são colocados imediatamente em frascos contendo uma solução de Krebs de composição (em mM): NaCl 199, KCl 4,7, KH₂PO₄ 1,18, MgSO₄ 1,17, NaHCO₃ 25, CaCl₂ 2,5, glucose 5,5, EDTA 0,026 sendo em seguida estocados a 4 °C.

O cordão é dissecado na solução de Krebs a fim de liberar a veia umbilical. A veia umbilical é limpa de todo o tecido aderente e cortada em pequenos anéis de 3-4 mm de largura. O endotélio é cuidadosamente removido pela introdução no vaso lumen de um catéter fino nº 1, ligeiramente abrasivo.

A fim de induzir a expressão do receptor B₁ da bradicinina, os segmentos da veia são incubados a 37 °C em um compartimento de 25 ml por 16 horas em um meio de cultura EMEM oxigenado por uma mistura de 95 % O₂ + 5 % CO₂ ao qual são adicionados os antibióticos: penicilina 10 000 UI/ml e

estreptomicina 10 000 UI/ml. No dia seguinte, os anéis da veia são montados sobre um suporte em aço inoxidável, conectados a um captador isométrico e colocados em um compartimento de órgãos isolados em 8 ml termostatizado a 37 °C, contendo uma solução de Krebs oxigenada por uma mistura de 95 % O₂ + 5 % CO₂.

Após um período de repouso de uma hora de duração os anéis são rinsados de 5 a 6 vezes com a solução de Krebs (mantida a 37 °C durante toda a manipulação e oxigenada pela mistura de 95 % O₂ + 5 % CO₂), a veia é sujeita gradualmente a uma tensão de 1 g. Quando a tensão está estável, após aproximadamente 45 minutos, a solução de Krebs é substituída por uma solução hiperpotássica (KPSS: à temperatura de 37 °C) de mesma composição, mas contendo o KCl 125 mM e não o NaCl.

Após uma série de rinsagens, repouso e reajuste da tensão, a contração máxima de cada segmento é determinada por uma nova depolarização com a solução de KPSS.

Após um novo período de repouso, durante o qual a tensão de 1 g é reajustada constantemente, os seguintes compostos são adicionados no banho do órgão isolado: Mepiramina (1 μM), Atropina (1 μM), Indometacina (3 μM), LNA (30 μM), Captopril (10 μM), DL-Tiofan (1 μM) e Nifedipina (0,1 μM).

Após 20 minutos, a molécula a ser testada ou o solvente da molécula é adicionada no banho do órgão isolado. As moléculas são estudadas a 10 μM; se uma molécula apresenta um grau de atividade suficiente, ela é examinada à concentrações mais fracas (ex.: 1-0,1-0,01 μM).

Após 15 minutos de incubação, os segmentos da veia são contraídos através da adição de concentrações elevadas de des-Arg10-Kallidin (0,1 nM a 30 000 nM) no compartimento.

Os valores de EC₅₀ (concentrações efetivas de agonistas requeridos para produzir 50 % da resposta máxima obtida com o KPSS) são calculados pelo método dos mínimos quadrados.

O pK_B = [-logK_B] é obtido a partir da equação:

$$K_B = [A]/(\text{relação}-1 \text{ da concentração})$$

Onde $[A]$ é a concentração do agonista, e a (relação da concentração) representa a relação entre o EC_{50} na presença do agonista, e o EC_{50} na ausência do agonista.

De acordo com este teste, os compostos de acordo com a invenção citados na descrição apresentam um pK_B superior a 7.

5 A título de exemplo, os pK_B de certos compostos de acordo com a invenção estão representados na tabela II:

Ex.	13	19	21	32	33	45	46
pK_B	8,4	7,5	7,8	9,2	8,6	7,9	8,6

Ex	74	76	77	79	84	89	99	120
pK_B	9	8	8,5	8,1	9,2	8,1	8	7,6

Os compostos da presente invenção são utilizados para o tratamento de diversas formas de dor tais como a hiperalgesia inflamatória, a alodinia, a dor neuropática associada com, por exemplo, diabetes, com neuropatias (constrição do nervo ciático, lombalgias), a todas as formas de traumatismo, a uma intervenção cirúrgica (extração dentária, ablação das amígdalas), a uma cistite intersticial, a uma doença inflamatória do cólon, ou com um câncer.

10 Os compostos da presente invenção podem também ser utilizados para tratar qualquer patologia associada com uma migração de neutrófilos como, por exemplo, a síndrome da aflição respiratória aguda, ou psoríase, as obstruções pulmonares crônicas, as doenças inflamatórias, principalmente as doenças inflamatórias do cólon, a poliartrite reumatóide.

15 A atividade dos compostos de acordo com a invenção, evidenciada durante os testes biológicos, é significativa das propriedades antálgicas e permitem seu uso considerado em terapias.

20 De acordo com a invenção, se preconiza a utilização dos compostos definidos pela fórmula I, assim como os seus sais com os ácidos não tóxicos, de preferência seus sais farmacologicamente aceitáveis, como os princípios ativos dos medicamentos destinados a um tratamento nos mamíferos, principalmente no

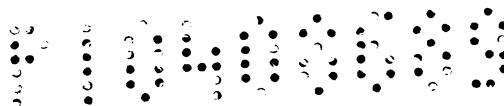
homem, sofrendo de dor ou de certas doenças geralmente caracterizadas por uma migração massiva de neutrófilas.

Entre as doenças que podem ser tratadas ao menos de uma administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de ao menos um dos compostos da fórmula I, se pode citar as hiperalgesias inflamatórias, as dores neuropáticas, as dores associadas a um traumatismo ou com um câncer, as doenças inflamatórias do cólon, a poliartrite reumatóide, a psoríase, as obstruções pulmonares crônicas ou a síndrome da aflição respiratória aguda.

A invenção se refere igualmente a um método de tratamento da dor ou das doenças acima mencionadas que consiste em administrar, a um paciente que tem necessidade, uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto da fórmula I.

A dose do princípio ativo depende do método de administração e do tipo de patologia; ela é geralmente compreendida entre 0,05 e 10 mg/kg do paciente a ser tratado. Em função do tratamento considerado, os compostos da fórmula I ou seus sais poderão estar associados a um outro princípio ativo, e serão formulados com os excipientes rotineiramente utilizados.

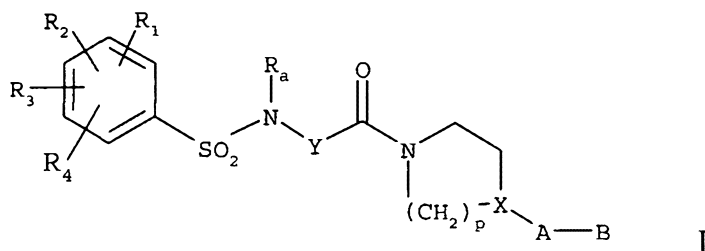
No objetivo de obter uma ação rápida, notadamente para o tratamento da dor aguda, o método de administração do medicamento se fará de preferência por injeção, por exemplo, por via intramuscular ou subcutânea. No caso de dores crônicas, a administração do medicamento poderá ser feita pelo meio de formulações galênicas comuns, por exemplo, por via oral sobre a forma de cápsulas ou de comprimidos nos quais um composto de acordo com a invenção é associado aos excipientes conhecidos pelo técnico habilitado no assunto, ou sobre a forma de um *patch* adesivo no qual um composto de acordo com a invenção é formulado com os excipientes conhecidos pelo técnico habilitado no assunto para favorecer a passagem transdérmica do princípio ativo.



REIVINDICAÇÕES

1. Composto derivado de benzenosulfonamida, **caracterizado por** ser escolhido entre o grupo constituído por:

a) os compostos de fórmula:



no qual:

- R_1 , R_2 , R_3 , R_4 representam cada um independentemente um ou mais átomos ou grupos de átomos selecionados de um átomo de hidrogênio, os halogênios, os grupos alquila C_1 - C_3 , ou grupos alcoxi C_1 - C_3 , grupos CF_3 ou OCF_3 ,

- R_a representa um grupo alquila em C_1 - C_4 ,

- Y representa um grupo alquilenos em C_2 - C_5 saturado, opcionalmente interrompido por um átomo de oxigênio, um grupo alquilenos em C_2 - C_4 insaturado, ou um grupo $-CH_2-CO-NH-CH_2-$,

- X representa CH ou um átomo de nitrogênio,

- p representa 2 ou 3,

- A representa uma ligação simples, um átomo de nitrogênio opcionalmente substituído por um grupo metila, ou um grupo alquilenos em C_1 - C_5 , linear ou ramificado, opcionalmente hidroxilado ou cujo um dos átomos de carbono é oxidado por uma função cetona, na condição que A e X não representam juntos um átomo de nitrogênio,

- B representa um heterociclo contendo nitrogênio ou um grupo amina opcionalmente substituída por um ou dois grupos alquila em C_1 - C_4 ,

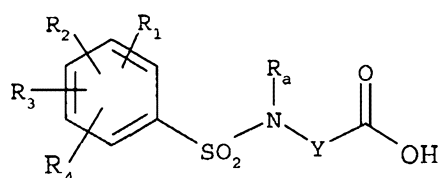
b) os sais de adição dos compostos da fórmula I acima com um ácido.

2. Composto segundo a reivindicação 1, **caracterizado por** Y representar um grupo alquilenos em C_3 - C_5 interrompido por um átomo de oxigênio, preferivelmente um grupo $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$.

3. Composto segundo a reivindicação 1 ou a reivindicação 2, **caracterizado por** R_2 e R_3 representarem um grupo metila na posição 2,6 no anel aromático.

4. Processo de preparação de um composto da fórmula I
5 conforme definido na reivindicação 1, e seus sais de adição, **caracterizado por** compreender as etapas de:

a) reagir um ácido de fórmula:



II

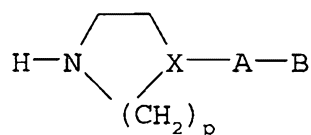
no qual

10 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 representam cada um independentemente um átomo de hidrogênio ou de halogênio, um grupo alquila em C_1 - C_3 , alcoxí em C_1 - C_3 , grupos CF_3 ou OCF_3 ,

R_a representa um grupo alquila em C_1 - C_4 ,

Y representa um grupo alquilenos em C_2 - C_5 saturado, opcionalmente interrompido
15 por um átomo de oxigênio, um grupo alquilenos em C_2 - C_4 insaturado, ou um grupo $-CH_2-CO-NH-CH_2-$,

com um heterociclo contendo nitrogênio de fórmula:



III

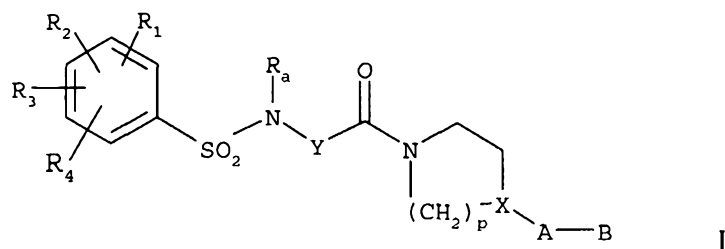
no qual

20 X representa CH ou um átomo de nitrogênio,
p representa 2 ou 3

A representa uma ligação simples, um átomo de nitrogênio opcionalmente substituído com um grupo metila (se X não representar um átomo de nitrogênio), ou um grupo alquilenos em C_1 - C_5 , linear ou ramificado, opcionalmente

25 hidroxilado ou cujo um dos átomos de carbono é oxidado por uma função cetona,
B representa um heterociclo contendo nitrogênio ou um grupo amina opcionalmente substituído por um ou dois grupos alquila em C_1 - C_4 , sendo

entendido que, no caso da presença de um átomo de nitrogênio não substituído, este átomo de nitrogênio é protegido por um grupo amino protetor, em um solvente, na presença de ativadores, em uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e a temperatura de ebulição do solvente, por aproximadamente 2 a 15 horas, para obter a amida de fórmula:

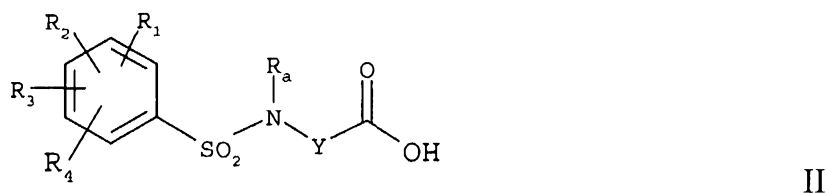


no qual R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_a , Y , p , X , A e B conservam o mesmo significado que nos compostos de partida,

- b) se necessário, remover os grupos amino protetores,
- c) se necessário, obter um sal da adição do composto da fórmula I com um ácido mineral ou orgânico.

5. Processo de preparação de um composto da fórmula I conforme definido na reivindicação 1, e seus sais de adição, **caracterizado por** compreender as etapas consistindo de:

- a) reagir um ácido de fórmula:



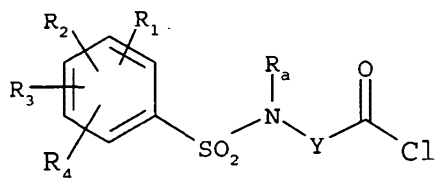
no qual

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 representam cada um independentemente um átomo de hidrogênio ou de halogênio, um grupo alquila em C_1 - C_3 , alcoxi em C_1 - C_3 , grupos CF_3 ou OCF_3 ,

R_a representa um grupo alquila em C_1 - C_4 ,

Y representa um grupo alquilenos em C_2 - C_5 saturado, opcionalmente interrompido por um átomo de oxigênio, um grupo alquilenos em C_2 - C_4 insaturado, ou um grupo $-CH_2-CO-NH-CH_2-$,

- reagir com um agente de cloração, para obter o cloreto do ácido de fórmula:



IIa

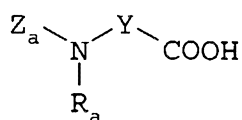
no qual R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_a e Y conservam o mesmo significado que nos compostos de partida,

b) fazer reagir o cloreto do ácido da fórmula IIa com
5 uma amina da fórmula III tal como definida na reivindicação 4, para obter o composto da fórmula I,

c) se necessário, obter um sal da adição do composto da fórmula I com um ácido mineral ou orgânico.

6. Processo de preparação de um composto da fórmula I tal
10 como definido na reivindicação 1, e seus sais de adição, **caracterizado por** compreender as etapas que consistem de:

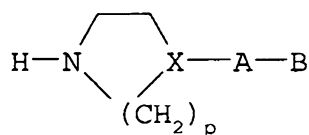
a) fazer reagir um composto ácido de fórmula:



VII

no qual R_a representa um grupo alquila em C_1 - C_4 ,

15 Y representa um grupo alquilenos em C_2 - C_5 saturado, opcionalmente interrompido por um átomo de oxigênio, e Z_a representa um grupo amino protetor, com um heterociclo contendo nitrogênio de fórmula:



III

no qual

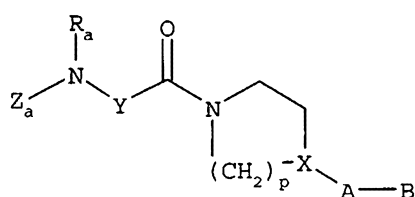
20 X representa CH ou um átomo de nitrogênio,

p representa 2 ou 3,

A representa uma ligação simples, um átomo de nitrogênio opcionalmente substituído por um grupo metila (se X não representar também um átomo de nitrogênio), ou um grupo alquilenos C_1 - C_5 , linear ou ramificado, opcionalmente
25 hidroxilado ou de cujo um dos átomos de carbono é oxidado por uma função cetona,

B representa um heterociclo contendo nitrogênio ou um grupo amina
 opcionalmente substituído por um ou dois grupos alquila em C₁-C₄, sendo
 entendido que, no caso da presença de um átomo de nitrogênio não substituído
 pelo dito heterociclo contendo nitrogênio, este átomo de nitrogênio é protegido
 5 por um grupo amino protetor diferente do grupo amino protetor utilizado pelo
 composto ácido VII,

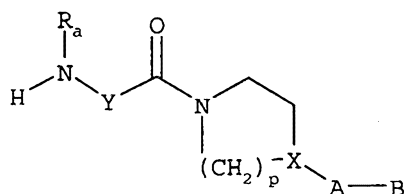
em um solvente, na presença de ativadores, a uma temperatura geralmente
 compreendida entre a temperatura ambiente e a temperatura de ebulição do
 solvente, por aproximadamente 2 a 15 horas, para obter a amida de fórmula:



VIII

no qual Z_a, R_a, Y, p, X, A e B conservam o mesmo significado que nos
 compostos de partida,

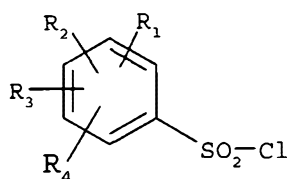
b) remover o grupo amino protetor Z_a para obter a amina
 secundária de fórmula:



IX

no qual R_a, Y, p, X, A e B conservam os mesmos significados que no composto
 precedente,

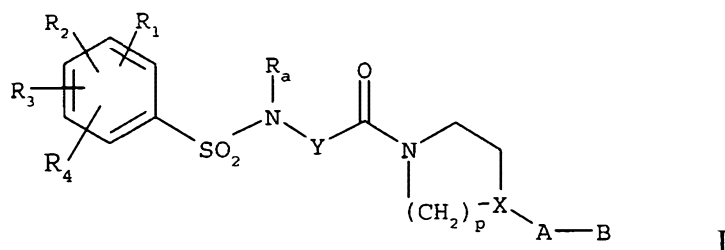
c) fazer reagir esta amina secundária IX com um cloreto
 de benzenosulfonila de fórmula:



IV

no qual R₁, R₂, R₃, R₄ representam cada um independentemente um átomo de
 hidrogênio ou de halogênio, um grupo alquila em C₁-C₃, alcoxi em C₁-C₃, CF₃ ou
 OCF₃,

em um solvente, na presença de uma base orgânica aprótica, a uma temperatura entre aproximadamente 0 e 50°C, por aproximadamente 1 a 3 horas, para obter a sulfonamida de fórmula:



5 no qual R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_a , Y , p , X , A e B conservam o mesmo significado que nos compostos de partida,

d) se necessário, remover os grupos amino protetores,

e) se necessário, obter um sal da adição do composto da

fórmula I com um ácido mineral ou orgânico.

10 7. Composição terapêutica **caracterizada por** conter, em associação com ao menos um excipiente fisiologicamente aceitável, ao menos um composto da fórmula I segundo qualquer uma das reivindicações 1 a 3, ou um de seus sais de adição farmacologicamente aceitáveis com um ácido.

15 8. Utilização de um composto de fórmula I segundo uma das reivindicações de 1 a 3 ou de um de seus sais de adição farmacologicamente aceitáveis com um ácido, **caracterizado por** a preparação de um medicamento ser destinada para o tratamento da dor.

20 9. Utilização de um composto de fórmula I segundo uma das reivindicações de 1 a 3 ou de um de seus sais de adição farmacologicamente aceitáveis com um ácido, **caracterizado por** para a preparação de um medicamento ser destinada para o tratamento de doenças inflamatórias.