

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

(21) **PI0612216-7 A2**

(22) Data de Depósito: 30/03/2006
(43) Data da Publicação: 26/10/2010
(RPI 2077)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/4453
A61P 25/16
A61P 25/28

(54) Título: **USO DE UM COMPOSTO, USO DE UM LIGANTE DO RECEPTOR H₃ E COMBINAÇÃO**

(30) Prioridade Unionista: 01/04/2005 EP 05290727.6,
06/04/2005 US 60/668,618

(73) Titular(es): Bioprojet

(72) Inventor(es): Jean-Charles Schwartz, Jeanne-Marie Lecomte

(74) Procurador(es): Carolina Nakata

(86) Pedido Internacional: PCT IB2006000739 de 30/03/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/103546 de 05/10/2006

(57) Resumo: USO DE UM COMPOSTO, USO DE UM LIGANTE DO RECEPTOR H₃ E COMBINAÇÃO. A presente invenção refere-se a um novo método de tratamento do mal de Parkinson, apnéia do sono obstrutiva, narcolepsia, demência com corpos de Lewy e demência vascular com derivados de alquilamina não de imidazol que constituem antagonistas dos receptores H₃ de histamina.

“USO DE UM COMPOSTO, USO DE UM LIGANTE DO RECEPTOR H₃ E COMBINAÇÃO”

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se à aplicação terapêutica de
5 alquilaminas de fórmula (A) conforme definida a seguir para o tratamento de
mal de Parkinson (PD), apnéia do sono obstrutiva (OSA), demência com
corpos de Lewy (DLB) e/ou demência vascular (VD) e particularmente para o
tratamento dos seus sintomas.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

10 Antagonistas de receptor H₃ de histamina são conhecidos
especialmente para aumentar a síntese e a liberação de histamina cerebral.
Por meio deste mecanismo, eles induzem maior insônia, melhoria de processos
cognitivos, redução da ingestão de alimentos e normalização dos reflexos
vestibulares (Schwartz et al, *Physiol. Rev.*, 1991, 71: 1-51).

15 Agonistas receptores de H₃ histamina são conhecidos por inibirem
a liberação de vários neurotransmissores que incluem histamina, monoaminas
e neuropeptídeos e, desta forma, exercem efeitos sedativos e promotores do
sono no cérebro. Em tecidos periféricos, agonistas receptores de H₃ exercem
nomeadamente atividades antiinflamatórias, antinociceptivas, gastrointestinais,
20 antissecretórias e de descontração dos músculos moles.

Compostos agonistas ou antagonistas receptores de H₃ conhecidos
anteriormente relembram histamina por possuírem anel de imidazol geralmente
monossustituído na posição 4 (5) (Ganellin et al, *Ars Pharmaceutica*, 1995, 36: 3,
455-468; Stark et al, *Drug of the Future*, 1996, 21 (5), 507-520).

25 Numerosas patentes e pedidos de patentes referem-se a
compostos agonistas e/ou antagonistas que possuem essa estrutura,
particularmente EP 197.840, EP 494.010, WO 93/14070, WO 96/29315, WO
92/15567, WO 93/20061, WO 93/20062, WO 95/11894, US 5.486.526, WO

93/12107, WO 93/12108, WO 95/14007, WO 95/06037, WO 97/29092, EP 680.960, WO 96/38141, WO 96/38142, WO 96/40126.

Na literatura, Plazzi et al, *Eur. J. Med. Chem.* 1995, 30, 881, Clitherow et al, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 6 (7), 833-838 (1996), Wolin et al, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*; 8, 2157 (1998) podem também ser mencionados neste particular.

Esses derivados de imidazol, entretanto, podem exibir desvantagens tais como baixa penetração na barreira entre o sangue e o cérebro, interação com proteínas citocromo P-450 e/ou outras toxicidades hepáticas e oculares.

Compostos neuroativos conhecidos não de imidazol tais como betaistina (J-M. Arrang et al, *Eur. J. Pharmacol.* 1985, 111: 72-84), fenciclidina (J-M. Arrang et al, *Eur. J. Pharmacol.* 1988, 157: 31-35), dimaprit (J-C Schwartz et al, *Agents Actions* 1990, 30: 13-23), clozapine (M. Kathmann et al, *Psychopharmacology* 1994, 116: 464-468) esesquiterpenos (M. Takigawa et al, JP 06.345.642 (vinte de dezembro de 1994)), sugerimos exibir antagonismo de receptor de H₃, mas todos estes compostos possuem apenas potência muito baixa.

Estes compostos eram conhecidos anteriormente como agente terapêutico antes da descoberta e da caracterização do receptor de H₃ histamina, particularmente como agentes neuroativos, por exemplo, como agente neuroléptico (clozapina) ou psicotomimético (fenciclidina).

Quando testados no receptor de H₃, estes compostos demonstraram potência muito mais baixa que os compostos que contêm imidazol descritos nos pedidos de patente mencionados acima.

Ao contrário das tentativas anteriores, os inventores conseguiram desenvolver potentes ligantes receptores de H₃ que não contêm anel de imidazol, o que reduziu as desvantagens mencionadas acima. Estes compostos, sua preparação e suas aplicações terapêuticas foram descritos no documento WO 00/06254.

A participação de histamina, particularmente ao agir por meio do seu receptor de H3 (H3R), na etiologia ou sintomatologia de PD, OSA, DLB ou VD, nunca foi relatada anteriormente.

PD é principalmente associado à degeneração de neurônios dopaminérgicos no trato nigrostriatal do qual derivam-se os impedimentos motores e disfunções neuropsiquiátricas características da doença. Embora algumas outras classes de neurônios aminérgicos possam ser afetadas no cérebro parkinsoniano, estudos imunohistoquímicos e neuroquímicos *post mortem* demonstraram que neurônios histaminérgicos são completamente poupados do processo de degeneração (Garbarg et al, *Lancet* 1983, 1, 74; Nakamura et al, *Neurology*, 1996, 4, 1693). Além disso, em modelo de rato “parkinsoniano”, no qual neurônios dopaminérgicos nigrostriatais haviam sido previamente destruídos por meio da administração unilateral da neurotoxina 6-hidroxidopamina, o efeito da droga antiparkinsoniana levodopa sobre o comportamento de mudança de direção, reflexo da atividade antiparkinsoniana, não foi modificado pela coadministração de tioperamida, protótipo de agonista inverso/antagonista de H3R (Huotary et al, *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2000, 6, 159). Esta ausência de efeito não pode ser atribuída à ausência de locais H3R no complexo nigrostriatal no qual, pelo contrário, são abundantes (Pillot et al, *Neuroscience* 2002, 114, 176) ou desaparecimento de locais H3R como resultado do processo de degeneração neuronal, pois a quantidade destes locais é, ao contrário, elevada no mesmo modelo animal (Ryu et al, *Neurosci. Letters*, 1994, 178, 19). Tomadas em conjunto, estas descobertas sugeriram a falta de interesse terapêutico desta classe de drogas na administração de PD.

Além dos principais sinais de PD no início e controle de movimentos que constituem o núcleo da doença, tornou-se evidente durante as últimas décadas que grande proporção (até 74 a 81%) de pacientes com PD exibe disfunções do sono e insônia (Garcia-Borreguero et al, *Sleep Med. Rev.*,

2003, 7, 115). Estas incluem disfunções de início e manutenção do sono, fragmentação do sono, parasonias (incluindo alucinações noturnas), disfunção de respiração no sono e excessivo sono diurno (incluindo narcolepsia ou "ataques de sono", ou seja, cair no sono de forma inadequada e não pretendida durante a atividade diária). Não está totalmente claro se este grupo de disfunções está puramente relacionado com o próprio PD ou se há também alguma participação do tratamento por agonistas dopaminérgicos diretos ou indiretos. O tratamento desta classe de disfunções, que podem todas resultar de perda do ritmo circádico, é pouco eficiente; tentou-se, por exemplo, tratamento com modafinil de sono diurno excessivo, com sucesso limitado, e a indicação para esta droga estimulante de mecanismo de ação essencialmente desconhecido não foi reconhecida por autoridades de saúde.

Demência com corpos de Lewy (DLB) resulta do acúmulo desses corpos no córtex (embora seu acúmulo no complexo nigrostriatal seja observado em PD, doença degenerativa relacionada). Ela é caracterizada por impedimento cognitivo, distúrbios de atenção, alucinações, depressão e disfunções do sono.

Demência vascular, a segunda causa mais freqüente de demência depois do mal de Alzheimer, é caracterizada por perda aguda de memória, orientação e funções executivas e está freqüentemente associada a lesões cerebrovasculares que podem ser demonstradas em pacientes que sofrem de hipertensão, diabetes, hiperlipidemia e apnéia do sono por vários anos.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

Os inventores agora demonstraram, inesperadamente, que antagonistas e agonistas inversos de H₃R podem melhorar notadamente alguns sintomas principais destas doenças.

Antagonistas receptores de H₃ histamina alquilamina:

Compostos cuja estrutura não contém porção de imidazol, úteis como ligantes receptores de H₃ histamina, são descritos no presente.

Estes compostos possuem a fórmula geral (A):



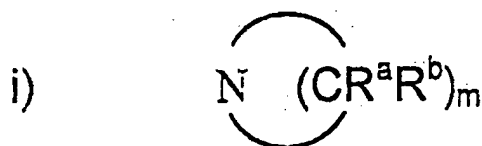
em que:

- W é um resíduo que proporciona atividade antagonista e/ou agonista em receptores de H₃ histamina quando ligados a um anel de imidazol na posição 4 (5);
- R¹ e R² podem ser idênticos ou diferentes e representam independentemente:

- uma alquila inferior ou cicloalquila;

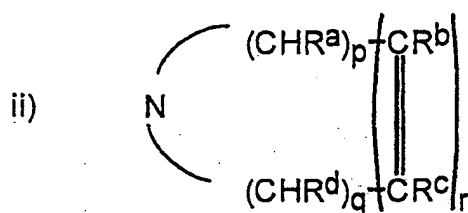
ou estão em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual são ligados,

- um anel que contém nitrogênio saturado:



em que m varia de 2 a 8; ou

- anel que contém nitrogênio insaturado não-aromático:



em que p e q variam de 0 a 3, independentemente, e r varia de 0 a 4, desde que p e q não sejam simultaneamente 0 e $2 \leq p + q + r \leq 8$;

- R^{a-d} são independentemente um átomo de hidrogênio ou grupo alquila inferior, cicloalquila ou carboalcóxi; ou

- um grupo morfolino; ou

- um grupo piperazino N-substituído:



em que R é um grupo alquila inferior, cicloalquila, carboalcóxi, arila, arilalquila, alcanóila ou aroila.

Também são descritos sais de adição formados pelos compostos com ácidos farmacêuticamente aceitáveis. Os sais farmacêuticamente
5 aceitáveis compreendem o sal não tóxico de ácidos orgânicos ou inorgânicos. Exemplos desses sais incluem o cloridrato, bromidrato ou maleato de hidrogênio ou oxalato de hidrogênio.

O presente pedido também descreve os hidratos dos compostos, os sais hidratados destes compostos e as estruturas cristalinas polimórficas.

10 Quando os compostos puderem existir em uma dentre uma série de formas isoméricas de acordo com a quantidade de centros assimétricos na molécula, a presente invenção refere-se a todos os isômeros óticos e suas modificações racêmicas e os diastereoisômeros correspondentes. A separação dos diaestereoisômeros e/ou dos isômeros
15 óticos pode ser conduzida de acordo com métodos intrinsecamente conhecidos.

O presente pedido também descreve todas as formas tautoméricas possíveis dos compostos, ocorram estes tautômeros em forma isolada ou na forma de misturas.

20

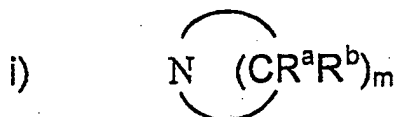
DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Os termos "Alquila inferior" ou "cicloalquila" destina-se a indicar grupo alquila linear ou ramificado que contém de um a seis átomos de carbono ou carbociclo saturado que contém de três a seis átomos de carbono.

Exemplos típicos de alquila inferior são grupos metila, etila,
25 propila, isopropila e butila.

Grupo preferido de compostos compreende aqueles em que R¹ e R² representam independentemente grupo alquila inferior, especialmente grupo etila.

Os compostos preferidos são os da fórmula (A) em que R^1 e R^2 , tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual são ligados, formam anel que contém nitrogênio saturado:

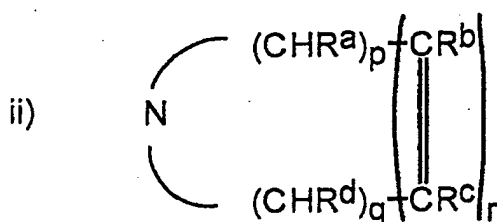


especialmente em que m é 4, 5 ou 6, opcionalmente substituído com grupo alquila (R^a), preferencialmente grupo metila.

Os grupos R^a e R^b são idênticos ou diferentes para cada porção (CR^aR^b).

Porções piperidila e pirrolidinila são especialmente preferidas.

Outro grupo preferido de compostos compreende compostos (A) nos quais R^1 e R^2 , tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual são ligados, formam anel que contém nitrogênio insaturado não aromático:



especialmente em que p , q e r são independentemente 1 ou 2.

Neste grupo, compostos de maior preferência são aqueles em que p é 2 e q e r são 1 cada um.

Subclasse neste grupo compreende compostos em que R^{a-d} são um átomo de hidrogênio cada um.

Quando NR^1R^2 é anel que contém nitrogênio (i) ou (ii) conforme definido acima, este último é preferencialmente substituído com um ou dois grupos alquila inferiores, especialmente grupo metila.

A posição para substituição é preferencialmente selecionada de acordo com a ordem a seguir:

meta>para>orto

Neste grupo, para anel que contém nitrogênio que possui apenas um substituinte, este último encontra-se preferencialmente em posição meta com relação ao átomo de nitrogênio.

Para anel que contém nitrogênio e possui dois substituintes, 5 prefere-se substituição meta-meta, especialmente quando esses dois substituintes estiverem em relação trans.

Porção piperidila ou pirrolidinila substituída em posição meta ou meta-meta, especialmente com grupo metila, gera compostos particularmente preferidos.

Quando NR^1R^2 representar grupo piperazino N-substituído, R 10 pode ser alquila inferior, tal como metila.

Exemplos típicos de grupo R que é porção arila ou arilalquila são fenila e benzila.

R pode também ser grupo alcanoíla ou aroíla, tal como acetila ou benzoíla.

15 Em todos os grupos possíveis para R, a porção alquila designa cadeia linear ou ramificada que contém de um a seis átomos de carbono.

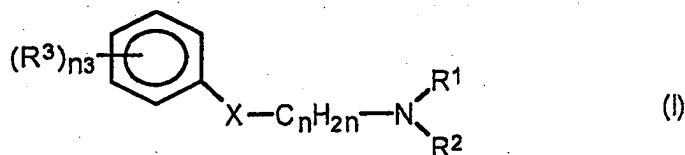
O grupo cicloalquila designa carbociclo saturado que contém de três a sete átomos de carbono.

Quando R representa grupo arila ou arilalquila, a porção arila é 20 especialmente grupo fenila opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados a partir de átomos de halogênio, convenientemente selecionados a partir de flúor, cloro e bromo ou grupo alquila inferior ou cicloalquila, trifluorometila, arila, alcóxi, arilóxi, nitro, formila, alcanoíla, aroíla, arilalcanoíla, amino, carboxamido, ciano, alquinoximino, ariloximino, α - 25 hidroxialquila, alquenila, alquinila, sulfamido, sulfamoíla, carboxamida, carboalcóxi, arilalquila ou oxima.

R pode também ser benzoíla opcionalmente substituído, em que o substituinte é conforme definido acima com referência ao grupo fenila.

Exemplo típico de $-NR^1R^2$ que representa grupo piperazino N-substituído é N-acetilpiperazino.

Segundo um aspecto, os compostos possuem a fórmula geral (I) a seguir:



5 em que:

- C_nH_{2n} é cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificada em que n varia de 2 a 8;
- X é átomo de oxigênio ou enxofre;
- n_3 é número inteiro de 0 a 5; e
- cada R^3 representa independentemente:
- átomo de halogênio;
- grupo alquila inferior ou cicloalquila, trifluorometila, arila, alcóxi, α -alquiloxialquila, arilóxi, nitro, formila, alcanoíla, aroíla, arilalcanoíla, amino, carboxamido, ciano, alquiloximino, alquilalcoximino, ariloximino, α -hidroxialquila,
- 15 alquenila, alquinila, sulfamido, sulfamoíla, sulfonamido, carboxamida, carbonilcicloalquila, alquilcarbonilalquila, carboalcóxi, arilalquila ou oxima; ou
- tomado em conjunto com os átomos de carbono do anel fenila ao qual é fundido, anel saturado ou insaturado com cinco ou seis membros ou anel de benzeno.
- 20 - R^1 e R^2 são conforme definido acima na fórmula (A).

Grupo preferido de compostos é o grupo composto de compostos da fórmula (I) em que X é átomo de oxigênio.

Outro grupo preferido de compostos compreende compostos (I) em que $-C_nH_{2n}-$ é cadeia linear $-(CH_2)_n-$ em que n é conforme definido anteriormente.

25

Os compostos preferidos são também aqueles em que n varia de 3 a 5 e em que n é, de maior preferência, 3.

Subclasse de compostos de acordo com a presente invenção compreende os compostos da fórmula (I) em que n_3 é zero, ou seja, os que
5 contêm porção fenila não-substituída.

Outro grupo de compostos é composto de compostos que contêm um ou mais substituintes R^3 que podem ser idênticos ou diferentes. Neste grupo, os compostos que contêm porção fenila mono ou di-substituída ($n_3 = 1$ ou 2) são preferidos e os mono-substituídos com um
10 grupo R^3 conforme definido acima na posição para são particularmente preferidos.

Dentre estes compostos (em que n_3 é 1), R^3 é preferencialmente átomo de halogênio ou grupo ciano, nitro, alcanóila, alquiloxiimino ou α -hidroxialquila.

15 Compostos de preferência ainda maior são aqueles em que R^3 é CN, NO₂, COCH₃, COC₂H₅, H₃C-C=N-OH, H₃C-CH-OH e cicloalquil-CO, como ciclopropil-CO.

R^3 que é átomo de halogênio pode ser convenientemente selecionado a partir de flúor, cloro e bromo.

20 R^3 que é grupo arila pode ser especialmente grupo fenila.

Nos outros substituintes R^3 , a porção arila é convenientemente porção fenila.

R^3 que é grupo arilóxi pode ser especialmente grupo fenóxi.

25 Segundo a presente invenção, alcanóila destina-se a indicar grupo que contém porção alquila conforme definido acima.

Exemplos típicos em que R^3 é grupo alcanóila, aroila ou arilalcanóila são grupos acetila, butirila e propionila, grupo benzoila ou grupo fenilacetila.

Exemplos típicos em que R^3 forma, junto com os átomos de carbono do anel fenila ao qual é fundido, anel saturado gera 5,6,7,8-tetraidronaftila ou que forma anel de benzeno gera porção naftila.

Segundo a presente invenção, grupo alquenila ou alquinila pode
 5 convenientemente conter de um a oito átomos de carbono, particularmente de um a seis átomos de carbono e, preferencialmente, de um a quatro átomos de carbono.

Em grupos carboalcóxi, carboxiamido, carbonilcicloalquila, alquilcarbonilalquila ou carboxamida, a cadeia de hidrocarbonetos é saturada,
 10 linear ou ramificada e contém porção alquila conforme definido acima.

Em grupo alcóxi, alquilalcoximino, alquiloximino, α -alquiloxialquila, arilalquila ou α -hidroxialquila, a porção alquila também é conforme definido anteriormente.

Os compostos particularmente preferidos são:

- 15 - 1-(5-fenoxipentil)-piperidina;
- 1-(5-fenoxipentil)-pirrolidina;
- N-metil-N-(5-fenoxipentil)-etilamina;
- 1-(5-fenoxipentil)-morfolina;
- N-(5-fenoxipentil)-hexametilenoimina;
- 20 - N-etil-N-(5-fenoxipentil)-propilamina;
- 1-(5-fenoxipentil)-2-metil-piperidina;
- 1-(5-fenoxipentil)-4-propil-piperidina;
- 1-(5-fenoxipentil)-4-metil-piperidina;
- 1-(5-fenoxipentil)-3-metil-piperidina;
- 25 - 1-acetil-4-(5-fenoxipentil)-piperazina;
- 1-(5-fenoxipentil)-3,5-trans-dimetil-piperidina;
- 1-(5-fenoxipentil)-3,5-cis-dimetil-piperidina;
- 1-(5-fenoxipentil)-2,6-cis-dimetil-piperidina;

- 4-carboetóxi-1-(5-fenoxipentil)-piperidina;
- 3-carboetóxi-1-(5-fenoxipentil)-piperidina;
- 1-[3-(4-ciclopropilcarbonilfenóxi)propil]-piperidina;
- 1-[3-(4-acetilfenóxi)-2-R-metilpropil]piperidina;
- 5 - 1-[3-(4-cianofenóxi)propil]-4-metilpiperidina;
- 1-[3-(4-cianofenóxi)propil]-3-metilpiperidina;
- 1-[3-(4-acetilfenóxi)-2-S-metilpropil]piperidina;
- 1-{3-[4-(3-oxobutil)fenóxi]propil}piperidina;
- 1-[3-(4-ciano-3-fluorofenóxi)propil]piperidina;
- 10 - 1-[3-(4-nitrofenóxi)propil]-3-metilpiperidina;
- 1-[3-(4-cianofenóxi)propil]-2-metilpiperidina;
- 1-[3-(4-nitrofenóxi)propil]-2-metilpiperidina;
- 1-[3-(4-nitrofenóxi)propil]-4-metilpiperidina;
- 1-[3-(4-cianofenóxi)propil]-2,6-dimetilpiperidina;
- 15 - 1-[3-(4-propionilfenóxi)propil]-3-metilpiperidina;
- 1-[3-(4-ciclobutilcarbonilfenóxi)propil]piperidina;
- 1-[3-(4-ciclopentilcarbonilfenóxi)propil]piperidina;
- 1-[3-(4-cianofenóxi)propil]-cis-2-metil-5-etilpiperidina;
- 1-[3-(4-cianofenóxi)propil]-trans-2-metil-5-etilpiperidina;
- 20 - 1-[3-(4-cianofenóxi)propil]-cis-3,5-dimetilpiperidina;
- 1-[3-(4-propionilfenóxi)propil]-4-metilpiperidina;
- 1-[3-(4-propionilfenóxi)propil]-2-metilpiperidina;
- 1-{3-[4-(1-hidroxipropil)fenóxi]propil}-3-metilpiperidina;
- 1-{3-[4-(1-hidroxipropil)fenóxi]propil}-4-metilpiperidina;
- 25 - 1-[3-(4-propionilfenóxi)propil]-2-metilpiperidina;
- 1-[3-(4-propionilfenóxi)propil]-4-metilpiperidina metoxima;
- 1-[3-(4-cianofenóxi)propil]-trans-3,5-dimetilpiperidina;
- 1-[3-(4-ciclopropil carbonil fenóxi)propil]-trans-3,5-dimetilpiperidina;

- 1-[3-(4-ciclopropil carbonil fenóxi)propil]-cis-3,5-dimetilpiperidina;
- 1-[3-(4-carbometoxifenóxi)propil]piperidina;
- 1-[3-(4-propenilfenóxi)propil]-2-metilpiperidina;
- 1-[3-(4-propionilfenóxi)propil]-2-metilpiperidina;
- 5 - 1-[3-[4-(1-etoxipropil)fenóxi]propil]-2-metilpiperidina;
- 1-[3-(4-propionilfenóxi)propil]-4-metilpiperidina;
- 1-[3-(4-bromofenóxi)propil]piperidina;
- 1-[3-(4-nitrofenóxi)propil]piperidina;
- 1-[3-(4-N,N-dimetilsulfonamidofenóxi)propil]piperidina;
- 10 - 1-[3-(4-isopropilfenóxi)propil]piperidina;
- 1-[3-(4-sec-butilfenóxi)propil]piperidina;
- 1-[3-(4-propilfenóxi)propil]piperidina;
- 1-[3-(4-etilfenóxi)propil]piperidina;
- 1-(5-fenoxipentil)-1,2,3,6-tetraidropiridina;
- 15 - 1-[5-(4-nitrofenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-[5-(4-clorofenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-[5-(4-metoxifenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-[5-(4-metilfenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-[5-(4-cianofenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 20 - 1-[5-(2-naftilóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-[5-(1-naftilóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-[5-(3-clorofenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-[5-(4-fenilfenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-[5-[2-(5,6,7,8-tetraidronaftil)-óxi]-pentil]-pirrolidina;
- 25 - 1-[5-(3-fenilfenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-(5-fenoxipentil)-2,5-di-hidropirrol;
- 1-[5-[1-(5,6,7,8-tetraidronaftil)-óxi]-pentil]-pirrolidina;
- 1-(4-fenoxibutil)-pirrolidina;

- 1-(6-fenoxihexil)-pirrolidina;
- 1-(5-feniltiopentil)-pirrolidina;
- 1-(4-feniltiobutil)-pirrolidina;
- 1-(3-fenoxipropil)-pirrolidina;
- 5 - 1-[5-(3-nitrofenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-[5-(4-fluorofenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-[5-(4-nitrofenóxi)-pentil]-3-metil-piperidina;
- 1-[5-(4-acetilfenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-[5-(4-aminofenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 10 - 1-[5-(3-cianofenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- N-[3-(4-nitrofenóxi)-propil]-dietilamina;
- N-[3-(4-cianofenóxi)-propil]-dietilamina;
- 1-[5-(4-benzoilfenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-[5-[4-(fenilacetil)-fenóxi]-pentil]-pirrolidina;
- 15 - N-[3-(4-acetilfenóxi)-propil]-dietilamina;
- 1-[5-(4-acetamidofenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-[5-(4-fenoxifenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-[5-(4-N-benzamidofenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-[5-[4-(1-hidroxietil)-fenóxi]-pentil]-pirrolidina;
- 20 - 1-[5-(4-cianofenóxi)-pentil]-dietilamina;
- 1-[5-(4-cianofenóxi)-pentil]-piperidina;
- N-[5-(4-cianofenóxi)-pentil]-dimetilamina;
- N-[2-(4-cianofenóxi)-etil]-dietilamina;
- N-[3-(4-cianofenóxi)-propil]-dimetilamina;
- 25 - N-[4-(4-cianofenóxi)-butil]-dietilamina;
- N-[5-(4-cianofenóxi)-pentil]-dipropilamina;
- 1-[3-(4-cianofenóxi)-propil]-pirrolidina;
- 1-[3-(4-cianofenóxi)-propil]-piperidina;

- N-[3-(4-cianofenóxi)-propil]-hexametilenoimina;
- N-[6-(4-cianofenóxi)-hexil]-dietilamina;
- N-[3-(4-cianofenóxi)-propil]-dipropilamina;
- N-3-[4-(1-hidroxietil)-fenóxi]-propil-dietilamina;
- 5 - 4-(3-dietilaminopropóxi)-acetofenona oxima;
- 1-[3-(4-acetilfenóxi)-propil]-piperidina;
- 1-[3-(4-acetilfenóxi)-propil]-3-metil-piperidina;
- 1-[3-(4-acetilfenóxi)-propil]-3,5-trans-dimetil-piperidina;
- 1-[3-(4-acetilfenóxi)-propil]-4-metil-piperidina;
- 10 - 1-[3-(4-propionilfenóxi)-propil]-piperidina;
- 1-[3-(4-acetilfenóxi)-propil]-3,5-cis-dimetil-piperidina;
- 1-[3-(4-formilfenóxi)-propil]-piperidina;
- 1-[3-(4-isobutirilfenóxi)-propil]-piperidina;
- N-[3-(4-propionilfenóxi)-propil]-dietilamina;
- 15 - 1-[3-(4-butililfenóxi)-propil]-piperidina;
- 1-[3-(4-acetilfenóxi)-propil]-1,2,3,6-tetraidropiridina.

Os compostos de maior preferência são:

- 1-[5-(4-nitrofenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- N-[3-(4-cianofenóxi)-propil]-dietilamina;
- 20 - N-[3-(4-acetilfenóxi)-propil]-dietilamina;
- 1-[5-[4-(1-hidroxietil)-fenóxi]-pentil]-pirrolidina;
- N-[4-(4-cianofenóxi)-butil]-dietilamina;
- 1-[3-(4-cianofenóxi)-propil]-piperidina;
- N-[3-(4-cianofenóxi)-propil]-hexametilenoimina;
- 25 - N-3-[4-(1-hidroxietil)-fenóxi]-propil-dietilamina;
- 4-(3-dietilaminopropóxi)-acetofenona-oxima;
- 1-[3-(4-acetilfenóxi)-propil]-3-metil-piperidina;
- 1-[3-(4-acetilfenóxi)-propil]-4-metil-piperidina;

- 1-[3-(4-propionilfenóxi)-propil]-piperidina.

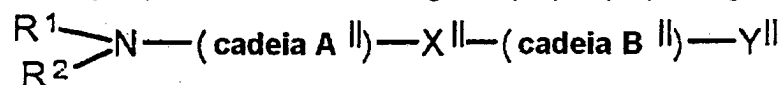
Compostos da fórmula (I) em que:

- $-NR^1R^2$ é grupo pirrolidinila, C_nH_{2n} é cadeia linear $-(CH_2)_n-$ e n_3 é zero, em que X é átomo de oxigênio em que n varia de 3 a 5 ou X é átomo de enxofre em que n é 4 ou 5;
- $-NR^1R^2$ é grupo piperidinila, C_nH_{2n} é cadeia linear $-(CH_2)_n-$ e X é átomo de oxigênio em que n_3 é zero e n é 2, 5 ou 8 ou em que n_3 é 1 em que R^3 é 4-CN e n é 5;
- $-NR^1R^2$ é grupo dietilamina, X é átomo de oxigênio, C_nH_{2n} é cadeia linear $-(CH_2)_n-$ e n_3 é 1, em que R^3 é 4-NO₂ ou 4-COCH₃ em que n é 3 ou R^3 é 4-CN, em que n é 2 a 4;
- $-NR^1R^2$ é grupo dimetilamina, X é átomo de oxigênio, C_nH_{2n} é cadeia linear $-(CH_2)_n-$ e n_3 é 1, em que R^3 é 4-CN em que n é 3;

são conhecidos na técnica.

De acordo com segundo aspecto, são descritos no presente compostos não de imidazol análogos aos compostos descritos nos documentos WO 96/29315 e WO 93/14070.

Desta forma, primeira subclasse dos compostos (A) é definida pelos compostos que possuem a fórmula geral (IIa) e (IIb) a seguir:



ou



em que:

- R^1 e R^2 são conforme definido com referência à fórmula geral (A);
- a cadeia A^{II} representa cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificada, saturada ou insaturada, que contém de um a seis átomos de

carbono, em que é possível que a cadeia de hidrocarboneto saturada seja interrompida por heteroátomo tal como átomo de enxofre;

- X'' representa átomo de oxigênio ou enxofre, -NH-, -NHCO-,
 , -N(alquil)CO-, -NHCONH-, -NH-CS-NH-, -NHCS-, -O-CO-, -CO-O-, -OCONH-,
 5 -OCON(alquila)-, -OCON(alceno), -OCONH-CO-, -CONH-, -CON(alquila)-, -SO-
 , -CO-, -CHOH-, -N(alquila saturado ou insaturado), -S-C(=NY'')-NH-Y'', com Y''
 idênticos ou diferentes, conforme definido anteriormente, ou -NR''-C(=NR'')-
 NR''-, em que R'' e R'' indicam átomo de hidrogênio ou radical alquila inferior e
 R'' indica átomo de hidrogênio ou outro grupo eletronegativo poderoso, tal
 10 como grupo ciano ou COY''', em que Y''' indica grupo alcóxi;

- a cadeia B'' representa grupo arila, arilalquila ou
 arilalcanoíla, cadeia alquilenos linear $-(CH_2)_{n''}-$, em que n é número inteiro que
 pode variar de 1 a 5 ou cadeia alquilenos ramificada que contém de dois a oito
 átomos de carbono, em que a cadeia alquilenos é opcionalmente interrompida
 15 por um ou uma série de átomos de oxigênio ou enxofre, ou grupo $-(CH_2)_{n''}-O-$
 ou $-(CH_2)_{n''}-S-$ em que n'' é número inteiro igual a 1 ou 2;

- Y'' representa grupo alquila linear ou ramificado que
 contém de um a oito átomos de carbono; cicloalquila que contém de três a seis
 átomos de carbono; grupo bicicloalquila; grupo cicloalquenila; grupo arila tal
 20 como grupo fenila opcionalmente substituído; radical heterocíclico de cinco ou
 seis membros que contém um ou dois heteroátomos selecionados a partir de
 átomos de nitrogênio ou enxofre, em que o mencionado radical heterocíclico é
 opcionalmente substituído; ou também radical bicíclico resultante da fusão de
 anel de benzeno a heterociclo, conforme definido acima.

25 A cadeia A pode ser cadeia de alquilenos linear $-(CH_2)_{n''}-$, em que n''
 representa número inteiro de um a seis átomos de carbono, preferencialmente de
 um a quatro átomos de carbono, ou cadeia de alquilenos ramificada,
 preferencialmente cadeia substituída por um ou mais radicais metila ou etila.

A cadeia A'' pode também ser cadeia de alqueno insaturada linear ou ramificada e pode ser, por exemplo, o grupo alila.

Quando Y'' representa grupo cicloalquila, este último pode ser, por exemplo, grupo ciclopentila, ciclohexila ou bicicloalquila.

5 Quando Y'' representa grupo fenila substituído, o grupo fenila pode ser mono ou polissubstituído, tal como por halogênio, alquila inferior, tal como CH_3 , por CF_3 , CN , $COCH_3$, $COOR''_1$ ou OR''_1 , em que R''_1 representa alquila inferior, tal como $COOCH_3$, o grupo NO_2 ou o grupo $NR''_2R''_3$, em que R''_2 e R''_3 representam átomo de hidrogênio e/ou radical
10 alquila inferior ("alquila inferior" indica radical alquila que contém no máximo seis átomos de carbono).

Quando Y'' representa radical heterocíclico, este último pode ser, por exemplo, radical piridila, radical N-óxido de piridila ou radical pirazinila, opcionalmente mono ou polissubstituído por NO_2 , CF_3 , CH_3 , NH_2 , halogênio tal
15 como Cl , o grupo $COOCH_3$ ou também o radical tiazolila.

Quando Y'' representa radical policíclico resultante de porções aromáticas ou heteroaromáticas condensadas, o radical pode ser, por exemplo, o radical benzotiazolila, quinolinila, isoquinolinila ou porções relacionadas.

Segunda subclasse dos compostos (A) compreende os
20 compostos que possuem as fórmulas (IIa) e (IIb) acima, nas quais:

- R^1R^2 são conforme definido com referência à fórmula geral (A);
- a cadeia A'' representa grupo alquila não ramificado, ramificado ou insaturado $-(CH_2)_{n_{II}}$ em que n_{II} é número inteiro que pode variar de 1 a 8 e, preferencialmente, de 1 a 4; grupo alceno ramificado ou
25 não ramificado que compreende de um a oito átomos de carbono, preferencialmente de um a quatro átomos de carbono; grupo alcino ramificado ou não ramificado que compreende de um a quatro átomos de carbono;

- o grupo X'' representa -CONH-, -CON(alquila)-, -CON(alceno)-, -OCO-, -OCSNH-, -CH₂-, -O-, -OCH₂CO-, -S-, -CO-, -CS-, amina, alquila saturado ou insaturado;
- a cadeia B'' representa alquila inferior não ramificado, ramificado ou insaturado que compreende de um a oito átomos de carbono, preferencialmente de um a cinco átomos de carbono; -(CH₂)_{nII}(heteroátomo)-, em que o heteroátomo é preferencialmente átomo de enxofre ou oxigênio, e n_{II} é número inteiro que pode variar de 1 a 5, preferencialmente de 1 a 4;
- o grupo Y'' representa grupo fenila, não substituído, mono ou polissubstituído com um ou mais substituintes idênticos ou diferentes selecionados a partir de átomos de halogênio, OCF₃, CHO, CF₃, SO₂N(alquil)₂ tal como SO₂N(CH₃)₂, NO₂, S(alquila), S(arila), SCH₂(fenila), alceno ramificado ou não ramificado, alcino ramificado ou não ramificado opcionalmente substituído com radical trialquilsilila, -O(alquila), -O(arila), -CH₂CN, cetona, aldeído, sulfona, acetal, álcool, alquila inferior, -CH=CH-CHO, -C(alquil)=N-OH, -C(alquil)=N-O(alquila) e outros derivados ceto, -CH=NOH, -CH=NO(alquila) e outros derivados de aldeído, -C(alquil)=NH-NH-CONH₂, grupo O-fenila ou -OCH₂(fenila), -C(cicloalquil)=NOH, -C(cicloalquil)=N-O(alquila), heterociclo opcionalmente substituído, heterociclo que compreende heteroátomo de enxofre, cicloalquila, grupo bicíclico e preferencialmente grupo norbornila, anel fenila fundido a heterociclo que compreende heteroátomo de nitrogênio ou a carbociclo ou heterociclo que possui função ceto; alquila inferior ramificado ou não ramificado que compreende de um a oito átomos de carbono; alcino ramificado ou não ramificado que compreende de um a oito átomos de carbono, preferencialmente de um a cinco átomos de carbono; alquila linear ou ramificado mono ou polissubstituído com grupos fenila que não são substituídos ou são mono ou polissubstituídos; fenil alquil cetona em que o

grupo alquila é ramificado, não ramificado ou cíclico; benzofenona substituída ou não-substituída; álcool fenílico substituído ou não substituído, ramificado ou não ramificado ou cíclico; alceno ramificado ou não ramificado; grupo piperidila; grupo fenilcicloalquila; grupo policíclico, particularmente grupo fluorenila, grupo naftila ou poli-hidronaftila ou grupo indanila; grupo fenol; cetona ou derivado ceto; grupo difenila; grupo fenoxifenila; grupo benziloxifenila.

Compreende-se que grupo X^{II} que representa amina indica amina secundária ou terciária.

Os grupos alquila, alceno, alcino, ceto, aldeído, cicloalquila, S-alquila, O-alquila, álcool fenílico e fenil-cicloalquila mencionados acima, bem como no restante do relatório descritivo e nas reivindicações da presente patente, compreendem de um a oito átomos de carbono e, preferencialmente, de um a cinco.

De forma similar, compreende-se que derivados ceto indicam qualquer grupo oxima, alquioxima, hidrazona, acetal, amina, cetala, tiona, carbazona ou semicarbazona e os análogos tio destes derivados.

De forma similar, por grupos benzofenona e/ou fenila mono ou polissubstituídos, compreende-se que se indica que estes grupos são substituídos com um ou mais substituintes idênticos ou diferentes selecionados a partir de átomos de halogênio, OCF₃, CHO, CF₃, SO₂N(alquil)₂, SO₂N(CH₃)₂, NO₂, S(alquila), S(arila), SCH₂(fenila), alceno ramificado ou não ramificado, alcino ramificado ou não ramificado opcionalmente substituído com radical trialkilsilila, -O(alquila), -O(arila), -CH₂CN, cetona, aldeído, sulfona, acetal, álcool, alquila inferior, -CH=CH-CHO, -C(alquil)=N-OH, -C(alquil)=N-O(alquila), outros derivados ceto, -CH=NOH, -CH=NO(alquila) e outros derivados de aldeído, -C(alquil)=NH-NH-CONH₂, grupo O-fenila ou -OCH₂(fenila), -C(cicloalquil)=NOH, -C(cicloalquil)=N-O(alquila), heterociclo opcionalmente substituído.

O substituinte ceto é preferencialmente selecionado a partir de cetona alifática de cadeia linear ou ramificada, em que é possível que a mencionada cadeia compreenda de um a oito átomos de carbono e, opcionalmente, contenha grupo hidroxila, cicloalquil cetona, aril alquil cetona ou aril alquenil cetona, em que o grupo arila é não substituído, mono ou polissubstituído ou heteroaril cetona em que a unidade heteroarila é preferencialmente monocíclica.

O substituinte acetal consiste preferencialmente de acetal alifático que compreende de um a oito átomos de carbono e que contém opcionalmente radical hidroxila.

Compreende-se que o grupo Y'' que representa cetona indica, particularmente, cetona substituída com grupo alquila ou arila, em que é possível que esses grupos sejam substituídos ou não substituídos.

Com relação aos heterociclos, estes compreendem de um a três heteroátomos, preferencialmente átomos de enxofre, oxigênio ou nitrogênio.

O substituinte de heterociclo é preferencialmente selecionado a partir de oxadiazol ou imidazol.

Os compostos (IIa) e (IIb) preferidos são aqueles em que X'' é selecionado a partir de -O-, -NH-, -CH₂-, -CONH-, -NHCO- e -NHCONH-. X'' representa, de maior preferência, átomo de oxigênio.

Os compostos (IIa) e (IIb) preferidos são aqueles em que Y'' é selecionado a partir de grupo alquila linear ou ramificado conforme definido acima; grupo cicloalquila conforme definido acima, particularmente grupo ciclopentila ou ciclohexila; grupo fenila não substituído ou mono-substituído, em que o substituinte preferido é átomo de halogênio, particularmente cloro; radical heterocíclico, particularmente N-óxido de piridila ou radicais pirazinila; radical bicíclico, tal como radical benzotiazolila.

Y'' é preferencialmente grupo fenila pelo menos mono-substituído com -CHO, cetona, aldeído, -CH=CH-CHO, -C(alquil)=N-OH, -C(alquil)=N-O(alquila) e outros derivados ceto, -CH=N-OH, -CH=NO(alquila) e outros derivados de aldeído, -C(cicloalquil)=NOH, -C(cicloalquil)=N-O(alquila).

5 Y'' representa especialmente grupo fenila pelo menos mono-substituído com substituinte ceto ou substituinte oxima, ou átomo de halogênio.

Ceto-substituinte particularmente preferido é cicloalquilcetona.

Outros compostos preferidos são aqueles em que Y'' representa grupo fenila fundido a carbociclo que possui função ceto.

10 Ainda outro Y'' preferido são fenilalquil cetona, em que o grupo alquila é ramificado ou não ramificado ou cíclico; benzofenona opcionalmente substituída, cetona.

Grupo Y'' particularmente preferido são grupo fenila não substituído ou mono-substituído conforme definido acima.

15 A cadeia A'' é preferencialmente cadeia $-(CH_2)_n''$ - em que n'' varia de 1 a 6, preferencialmente de 1 a 4. A cadeia A'' representa especialmente $-(CH_2)_3$.

A cadeia B'' preferida é $-(CH_2)_2$ ou $-(CH_2)_3$.

Dentre os compostos (IIa) e (IIb), compostos particularmente preferidas são aqueles em que X'' é átomo de oxigênio, a cadeia A'' representa -
20 $(CH_2)_3$ - e, para compostos da fórmula (IIa), a cadeia B'' também representa $-(CH_2)_3$.

Neste grupo, Y'' é preferencialmente grupo arila.

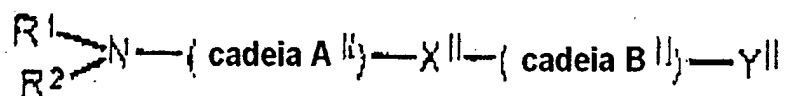
Os grupos preferidos R^1 e R^2 são conforme definido acima com referência à fórmula (A).

Exemplos de compostos (IIa) e (IIb) são:

- 25
- 3,3-dimetilbutil 3-piperidinopropil éter;
 - 3-fenilpropil 3-piperidinopropil éter;
 - 3-(4-clorofenil)propil 3-piperidinopropil éter;
 - 2-benzotiazol 3-piperidinopropil éter;

- 3-fenilpropil 3-(4-metilpiperidino)propil éter;
- 3-fenilpropil 3-(3,5-cis-dimetilpiperidino)propil éter;
- 3-fenilpropil 3-(3,5-trans-dimetilpiperidino)propil éter;
- 3-fenilpropil 3-(3-metilpiperidino)propil éter;
- 5 - 3-fenilpropil 3-pirrolidinopropil éter;
- 3-(4-clorofenil)propil 3-(4-metilpiperidino)propil éter;
- 3-(4-clorofenil)propil 3-(3,5-cis-dimetil piperidino)propil éter;
- 3-(4-clorofenil)propil 3-(3,5-trans-dimetil piperidino)propil éter;
- 3-fenilpropil 3-(N,N-dietilamino)propil éter;
- 10 - carbamato de N-fenil-3-piperidinopropila;
- carbamato de N-pentil-3-piperidinopropila;
- carbamato de (S)-(+)-N-[2-(3,3-dimetil)butil]-3-piperidinopropila;
- 3-ciclopentil-N-(3-(1-pirrolidinil)propil)propanamida;
- N-ciclohexil-N'-(1-pirrolidinil-3-propil)uréia;
- 15 - 2-((2-piperidinoetil)amino)benzotiazol;
- 5-piperidinopentilamina;
- 2-nitro-5-(6-piperidinohexil)piridina;
- 3-nitro-2-(6-piperidinohexilamino)piridina;
- 2-(6-piperidinohexilamino)pirimidina;
- 20 - N-(6-fenil-hexil)piperidina;
- N-(3-(N,N-dietilamino)propil)-N'-feniluréia;
- N-ciclohexilmetil-N'-(3-piperidinopropil)guanidina.

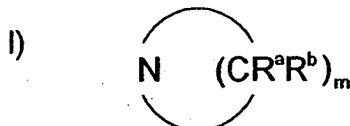
Compostos preferidos de acordo com a presente invenção incluem compostos da fórmula (IIa):



(IIa)

em que:

- R^1 e R^2 formam, junto com o átomo de nitrogênio ao qual são ligados, anel que contém nitrogênio saturado:



em que m varia de 2 a 8; ou

5 em que R^{a-b} é independentemente átomo de hidrogênio ou grupo alquila que contém de um a seis átomos de carbono;

- a cadeia A'' selecionada a partir de grupo alquila não ramificado $-(CH_2)_{n_{II}}-$ em que n_{II} é 3;

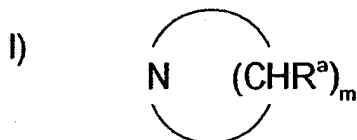
- o grupo X'' é $-O-$;

10 - a cadeia B'' é alquila não ramificado que compreende três átomos de carbono; e

- o grupo Y'' representa grupo fenila, não substituído ou mono ou poli-substituído com um ou mais substituintes idênticos ou diferentes selecionados a partir de átomos de halogênio, OCF_3 , CHO , CF_3 ,
15 $SO_2N(alquil)_2$ tal como $SO_2N(CH_3)_2$, NO_2 , $S(arila)$, $SCH_2(fenila)$, alceno ou alcino ramificado ou não ramificado opcionalmente substituído com radical trialquilsilila, $-O(alquila)$, $-O(arila)$, $-CH_2CN$, cetona, aldeído, sulfona, acetal, álcool, grupo alquila linear ou ramificado que contém de um a seis átomos de carbono, $-CH=CH-CHO$, $-C(alquil)=N-OH$, $-C(alquil)=N-O(alquila)$,
20 $-CH=NOH$, $-CH=NO(alquila)$, $-C(alquil)=NH-NH-CONH_2$, grupo O-fenila ou $-OCH_2(fenil)$, $-C(cicloalquil)=NOH$, $-C(cicloalquil)=N-O(alquila)$;

ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis, hidratos ou sais hidratados, ou as estruturas cristalinas polimórficas desses compostos ou seus isômeros óticos, racematos, diaestereoisômeros ou enantiômeros.

25 Preferencialmente, $-NR^1R^2$ é anel que contém nitrogênio saturado da fórmula:



em que R^a e m são conforme definido acima. Preferencialmente, R^a é átomo de hidrogênio e m é 4 ou 5.

De maior preferência, $-NR^1R^2$ é selecionado a partir do grupo que consiste de piperidila e pirrolidinila.

5 Preferencialmente, o anel que contém nitrogênio (i) é um dentre mono e dissustituído; de maior preferência, mono-sustituído com grupo alquila, tal como com grupo metila.

Segundo aspecto preferido, o(s) substituinte(s) encontra(m)-se em posição beta com relação ao átomo de nitrogênio.

10 Preferencialmente, Y^{II} representa grupo fenila pelo menos mono-sustituído com átomo de halogênio, substituinte ceto que pode incluir cetona alifática de cadeia linear ou ramificada que compreende de um a oito átomos de carbono e, opcionalmente, que possui grupo hidroxila, cicloalquilcetona, arilalquilcetona ou arilalquenilcetona, em que o grupo arila é opcionalmente
15 substituído, ou heteroaril cetona.

De maior preferência, Y^{II} é grupo fenila pelo menos mono-sustituído com átomo de halogênio, -CHO, cetona, aldeído, -CH=CH-CHO, -C(alquil)=N-OH, -C(alquil)=N-O(alquila), -CH=N-OH, -CH=NO(alquila), -C(cicloalquil)=NOH, -C(cicloalquil)=N-O(alquila).

20 Segundo aspecto de maior preferência, os compostos da fórmula (IIa) são selecionados a partir de:

- 3-fenilpropil-3-piperidinopropil éter;
- 3-(4-clorofenil)propil-3-piperidinopropil éter;
- 3-fenilpropil 3-(4-metilpiperidino)propil éter;
- 3-fenilpropil 3-(3,5-cis-dimetilpiperidino)propil éter;

- 3-fenilpropil 3-(3,5-trans-dimetilpiperidino)propil éter;
- 3-fenilpropil 3-(3-metilpiperidino)propil éter;
- 3-fenilpropil 3-pirrolidinopropil éter;
- 3-(4-clorofenil)propil 3-(4-metilpiperidino)propil éter;
- 3-(4-clorofenil)propil 3-(3,5-cis-dimetil piperidino)propil éter;
- 3-(4-clorofenil)propil 3-(3,5-trans-dimetil piperidino)propil éter;

5

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos ou sais hidratados, ou as estruturas cristalinas polimórficas destes compostos ou seus isômeros óticos, racematos, diaestereoisômeros ou enantiômeros.

10

Segundo aspecto de preferência ainda maior, composto da fórmula (IIa) é selecionado a partir de 3-(4-clorofenil)propil-3-piperidinopropiléter, ou seus sais, hidratos ou sais hidratados farmaceuticamente aceitáveis, ou as estruturas cristalinas polimórficas deste composto ou seus isômeros óticos, racematos, diaestereoisômeros ou enantiômeros.

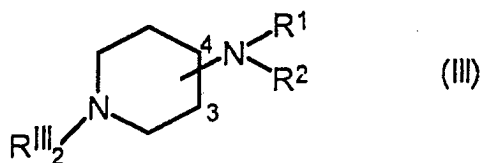
15

Preferencialmente, os compostos encontram-se na forma de sal farmaceuticamente aceitável e o mencionado sal é selecionado a partir do grupo que consiste de cloridrato, bromidrato, maleato de hidrogênio ou oxalato de hidrogênio. O sal de cloridrato de 3-(4-clorofenil)propil-3-piperidinopropiléter é preferido.

20

Segundo terceiro aspecto, compostos não de imidazol análogos aos compostos descritos em EP 197.840 são descritos no presente.

Desta forma, subclasse de compostos (A) compreende compostos que possuem a fórmula (III) a seguir:

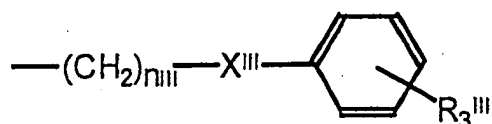


25

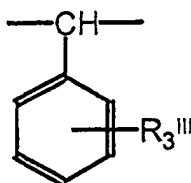
em que:

- NR^1R^2 encontra-se na posição 3 ou na posição 4 sobre a porção piperidila, em que R^1 e R^2 são conforme definido com referência à fórmula (A);

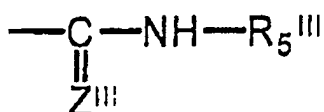
- R_2^{III} indica grupo alquila linear ou ramificado que contém de um a seis átomos de carbono; grupo piperonila, grupo 3-(1-benzimidazonil)propila; grupo da fórmula:



em que n_{III} é 0, 1, 2 ou 3, X^{III} é ligação simples ou alternativamente -O-, -S-, -NH-, -CO-, -CH=CH- ou

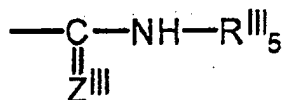


e R_3^{III} é H, CH_3 , halogênio, CN, CF_3 ou grupo acila $-\text{COR}_4^{III}$, em que R_4^{III} é grupo alquila linear ou ramificado que contém de um a seis átomos de carbono, grupo cicloalquila que contém de três a seis átomos de carbono ou grupo fenila que pode conter substituinte CH_3 ou F; ou, alternativamente, grupo da fórmula:



em que Z^{III} indica átomo de O ou S ou grupo divalente NH, N-CH_3 ou N-CN e R_5^{III} indica grupo alquila linear ou ramificado que contém de um a oito átomos de carbono, grupo cicloalquila que contém de três a seis átomos de carbono que podem conter substituinte fenila, grupo (cicloalquila $\text{C}_3\text{-C}_6$) (alquila $\text{C}_1\text{-C}_3$ linear ou ramificado), grupo fenila que pode conter substituinte CH_3 , halogênio ou CF_3 , grupo fenila (alquila $\text{C}_1\text{-C}_3$ linear ou ramificado) ou grupo naftila, adamantila ou p-toluenossulfonila.

Os compostos (III) preferidos são aqueles em que R^{III} representa o grupo:



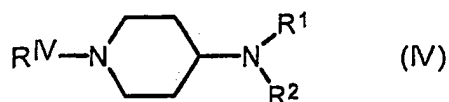
Z^{III} e R^{III}_5 é conforme definido acima e Z^{III} é especialmente O, S ou NH.

5 O grupo R^{III}_5 preferido é grupo cicloalquila (C_3-C_6).

Os grupos R^1 e R^2 preferidos são conforme descrito acima na fórmula (A).

É exemplo desse composto (III) N'-ciclohexiltiocarbamoil-N-1,4'-bipiperidina (composto 123).

10 Segundo quarto aspecto, subclasse de compostos (A) inclui os compostos que possuem a fórmula (IV) a seguir, análoga a compostos descritos em EP 494.010:



em que:

15 - R^1 e R^2 são conforme definido com referência à fórmula geral (A);

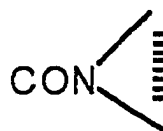
- R^{IV} representa átomo de hidrogênio ou grupo COR_3^{IV} , em que R_3^{IV} representa:

(a) grupo alifático linear ou ramificado que contém de um a onze, particularmente de um a nove átomos de carbono;

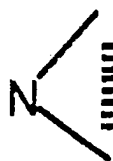
20 (b) sistema de anéis ciclano tal como ciclopropano, fenilciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, norbornano, adamantano, noradamantano, clorooxonorbornano, cloroetilenodioxinorbornano, bromoetilenodioxinorbornano e o grupo anidrido de ácido hidroxicarboxi-1,2,2-trimetilciclopentanocarboxílico;

(c) anel de benzeno, não substituído ou substituído na posição para com grupo alifático linear ou ramificado que contém de três a cinco átomos de carbono, bem como com halogênio;

(d) grupo $(CH_2)_{mIV}R_4^{IV}$ em que m_{IV} é número de 1 a 10 e R_4^{IV} representa sistema de anéis ciclano tais como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, cicloheptano, norbornano, noradamantano, adamantano e 6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]hepteno; anel de benzeno, não substituído ou mono-substituído com átomo de flúor, átomo de cloro, grupo metila ou grupo metóxi; anel de tiofeno enxertado por meio da sua posição de anel 2 ou sua posição de anel 3; grupo éster de ácido carboxílico $COOR_5^{IV}$, em que R_5^{IV} é sistema de anéis ciclano tais como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano ou norbornano; grupo amida de ácido carboxílico com a estrutura $CONHR_6^{IV}$, em que R_6^{IV} representa sistema de anéis ciclano tais como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano ou norbornano; grupo amida de ácido carboxílico com a estrutura:



em que o grupo:

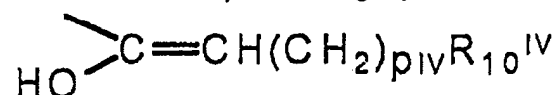


representa pirrolidina, piperidina ou 2,6-dimetilmorfolina; ou grupo éter $-O-R_7^{IV}$, em que é possível que R_7^{IV} seja anel de benzeno, não substituído ou mono-substituído com átomo de cloro ou flúor ou di-substituído com átomo de cloro e com grupo metila;

(e) grupo $-CH=CHR_8^{IV}$, em que R_8^{IV} representa sistema de anéis ciclano tal como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, norbornano ou norborneno;

- (f) grupo de amina secundária $\text{-NH(CH}_2\text{)}_{n_{IV}}\text{R}_9^{\text{IV}}$, em que n_{IV} é número de 1 a 5 e R_9^{IV} constitui sistema de anéis ciclano tais como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano ou norbornano, ou anel de benzeno, não substituído, mono-substituído com átomo de flúor ou cloro ou com grupo metóxi ou tri-substituído com grupos metóxi;

- R^{IV} também representa grupo hidroxialquenila:



em que p_{IV} é número de 2 a 9 e $\text{R}_{10}^{\text{IV}}$ representa anel de benzeno ou grupo fenóxi; bem como o grupo:



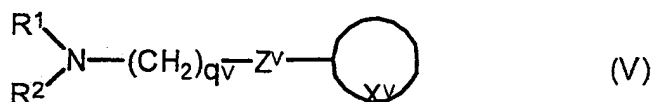
- em que n_{IV} é número de 1 a 5 e R_9^{IV} possui o significado indicado acima.

Os compostos (IV) preferidos são aqueles em que R^{IV} representa o grupo COR_3^{IV} , em que R_3^{IV} representa especialmente grupo alifático (a).

- Exemplo de composto (IV) é N-heptanoil-1,4'-bipiperidina ou 1-(5-ciclohexilpentanoil)-1,4-bipepiridina.

Segundo quinto aspecto, o presente pedido descreve compostos não de imidazol análogos aos descritos por Plazzi et al (*Eur. J. Med. Chem.* 1995, 30, 881).

- Desta forma, outra subclasse de compostos (A) compreende compostos que possuem a fórmula (V) a seguir:

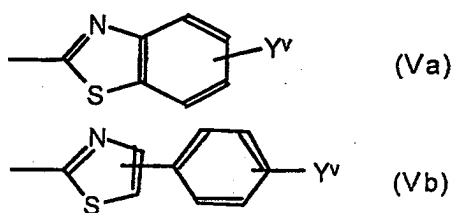


em que:

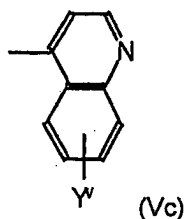
- R^1 e R^2 são conforme definido com referência à fórmula (A) na reivindicação 1;
- q^V é 2 a 5;

- Z^V representa NH, O ou S;
- X^V representa heterociclo, opcionalmente condensado, que contém um ou mais heteroátomos como nitrogênio, oxigênio ou enxofre, não substituídos ou substituídos por um ou mais grupos como arila, alquila inferior e halogênio.

Os compostos preferidos são aqueles em que X^V é heterociclo tal como:



ou



em que Y^V representa átomo de hidrogênio, halogênio ou alquila inferior.

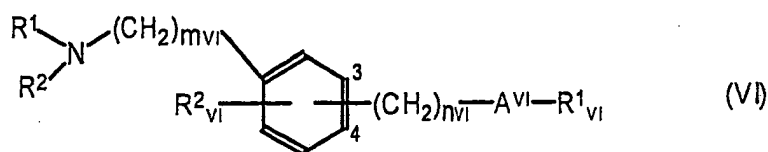
Exemplos dos compostos (V) são:

- 2-((2-piperidinoetil)amino)benzotiazol;
- 2-(6-piperidinohexilamino)benzotiazol;
- 4-(6-piperidinohexilamino)quinolina;
- 2-metil 4-(3-piperidinopropilamino)quinolina;
- 2-metil 4-(6-piperidinohexilamino)quinolina;
- 7-cloro-4-(3-piperidinopropilamino)quinolina;
- 7-cloro-4-(4-piperidinobutilamino)quinolina;
- 7-cloro-4-(8-piperidinooctilamino)quinolina;
- 7-cloro-4-(10-piperidinodecilamino)quinolina;
- 7-cloro-4-(12-piperidinododecilamino)quinolina;

- 7-cloro-4-(4-(3-piperidinopropóxi)fenilamino)quinolina; e
- 7-cloro-4-(2-(4-(3-piperidinopropóxi)fenil)etilamino)quinolina.

De acordo com sexto aspecto, o presente pedido descreve compostos não de imidazol que são análogos aos descritos no documento WO
5 95/14007.

Desta forma, outra subclasse de compostos (A) inclui os compostos que possuem a fórmula (VI) a seguir:



em que:

- A^{VI} é selecionado a partir de $-O-CO-NR^1_{VI}$, $-O-CO-$, $-NR^1_{VI}CO-$, $-NR^1_{VI}$, $-NR^1_{VI}CO-$, $-NR^1_{VI}$, $-O-$, $-CO-NR^1_{VI}$, $-CO-O-$ e $-C(=NR^1_{VI})-NR^1_{VI}$;
- os grupos R^1_{VI} , que podem ser idênticos ou diferentes quando houver dois ou três desses grupos na molécula da fórmula VI, são selecionados a partir de hidrogênio e grupos alquila inferior, arila, cicloalquila, heterocíclico e heteociclilalquila, e grupos da fórmula $-(CH_2)_{yVI}-G^{VI}$, em que G^{VI}
15 é selecionado a partir de $CO_2R^3_{VI}$, COR^3_{VI} , $CONR^3_{VI}R^4_{VI}$, OR^3_{VI} , SR^3_{VI} , $NR^3_{VI}R^4_{VI}$, heteroarila e fenila, que é opcionalmente substituído por halogênio, alcóxi inferior ou polihaloalquila inferior e y_{VI} é número inteiro de 1 a 3;
- R^2_{VI} é selecionado a partir de átomos de hidrogênio e halogênio e grupos alquila, alquenila, alquinila e trifluorometila e grupos da
20 fórmula OR^3_{VI} , SR^3_{VI} e $NR^3_{VI}R^4_{VI}$;
- R^3_{VI} e R^4_{VI} são selecionados independentemente a partir de hidrogênio e grupos alquila inferior e cicloalquila, ou R^3_{VI} e R^4_{VI} , junto com o átomo de nitrogênio interveniente, podem formar anel saturado que contém de quatro a seis átomos de carbono que pode ser substituído com um ou dois
25 grupos alquila inferiores;

- o grupo $-(CH_2)_{n_{VI}}-A^{VI}-R^1_{VI}$ encontra-se na posição 3 ou 4 e o grupo R^2_{VI} encontra-se em qualquer posição livre;

- m_{VI} é número inteiro de 1 a 3; e

- n_{VI} é 0 ou número inteiro de 1 a 3.

5 Quando utilizadas no presente, as expressões a seguir possuem os significados fornecidos:

- alquila inferior (incluindo as porções alquila de alcóxi inferior): representa cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificada que contém de um a seis átomos de carbono, preferencialmente de um a quatro;

10 - alquenila inferior (em R^2_{VI}): representa radical de hidrocarboneto alifático linear ou ramificado que contém pelo menos uma união dupla carbono-carbono (preferencialmente em conjugação com o anel benzeno substituído pelo grupo R^2) e que contém de dois a seis átomos de carbono;

- alquinila inferior (em R^2_{VI}): representa radical hidrocarboneto alifático linear ou ramificado que contém pelo menos uma união tripla carbono-carbono (preferencialmente em conjugação com o anel de benzeno substituído pelo grupo R^2) e que contém de dois a seis átomos de carbono;

15 - arila: representa grupo carbocíclico que contém de seis a quatorze átomos de carbono e que contém pelo menos um anel benzenóide, em que todos os átomos de carbono aromáticos que podem ser substituídos disponíveis do grupo carbocíclico destinam-se a ser possíveis pontos de ligação, em que o mencionado grupo carbocíclico é opcionalmente substituído com um a três grupos Y_{VI} , cada qual independentemente selecionado a partir de halo, alquila, hidróxi, alcóxi inferior, fenóxi, amino, alquilamino inferior, dialquilamino inferior e polialoalquila inferior. Os grupos arila preferidos incluem 1-naftila, 2-naftila e indanila, especialmente fenila e fenila substituído;

25 - cicloalquila: representa anel carbocíclico saturado que contém de três a oito átomos de carbono, preferencialmente cinco ou seis;

- halogênio: representa flúor, cloro, bromo e iodo;
- heterocíclico: representa, além dos grupos heteroarila definidos acima, grupos orgânicos cíclicos saturados e insaturados que contêm pelo menos um átomo de O, S e/ou N que interrompe estrutura de anel carbocíclico que consiste de um anel ou dois anéis fundidos, em que cada anel possui cinco, seis ou sete membros e pode ou não conter uniões duplas que não possuam pi elétrons deslocalizados, estrutura de anel esta que contém de dois a oito, preferencialmente de três a seis átomos de carbono; por exemplo, 2 ou 3-piperidinila, 2 ou 3-piperazinila, 2 ou 3-morfolinila ou 2 ou 3-tiomorfolinila;
- heteroarila: representa grupo orgânico cíclico que contém pelo menos um átomo de O, S e/ou N que interrompe estrutura de anel carbocíclico e possui quantidade suficiente de pi elétrons deslocalizados para fornecer característica aromática, em que o grupo heterocíclico aromático contém de dois a quatorze, preferencialmente quatro ou cinco átomos de carbono, tais como 2, 3 ou 4-piridila, 2 ou 3-furila, 2 ou 3-tienila, 2, 4 ou 5-tiazolila, 2 ou 2, 4 ou 5-pirimidinila, 2-pirazinila ou 3 ou 4-piridazinila etc.; os grupos heteroarila preferidos são 2, 3 e 4-piridila;
- heterociclilalquila: representa grupo heterocíclico definido acima que substitui grupo alquila; tal como 2-(3-piperidinil)-etila, (2-piperazinil)-metila, 3-(2-morfolinil)-propila, (3-tiomorfolinil)-metila, 2-(4-piridil)-etila, (3-piridil)-metila ou (2-tienil)-metila.

Preferencialmente, A^{VI} é $-CH_2-NR^{1_{VI}}-$ ou especialmente os compostos preferidos $-C(=NH)-NR^{1_{VI}}$ incluem aqueles em que m_{VI} é 1 ou 2 e n_{VI} é 0, 1 ou 2.

Outros valores preferidos de A incluem $-O-CO-NR^{1_{VI}}-$, $-O-$ e $-CO-O-$. Em todos estes compostos, os grupos $R^{1_{VI}}$ são conforme definido acima e a cadeia lateral encontra-se preferencialmente na posição 4. Em compostos da fórmula VI, um grupo $R^{1_{VI}}$ é preferencialmente selecionado a partir de

hidrogênio, 2-feniletila, 4-clorofenilmetila, 4-metoxifenilmetila, 4-trifluorometilfenilmetila e 4-piridilmetila, mas é especialmente 4-clorofenilmetila; qualquer outro grupo R^1_{VI} que esteja presente é preferencialmente átomo de hidrogênio ou grupo metila.

5 Compostos particularmente preferidos são aqueles em que n_{VI} e m_{VI} são 1 cada um e A^{VI} representa átomo de oxigênio.

R^1_{VI} é preferencialmente arila ou $-(CH_2)_{y_{VI}}-G^{VI}$ em que G^{VI} é fenila.

R^1 e R^2 são preferencialmente selecionados como especificado com referência à fórmula (A).

10 Outra subclasse de compostos (A) compreende compostos da fórmula (VI) em que R^1_{VI} representa grupo arila, especialmente fenila opcionalmente substituído com substituinte ceto e R^2_{VI} , n_{VI} , m_{VI} e A^{VI} possuem o significado acima.

O substituinte ceto é conforme definido acima em Y^{II} com
15 referência aos compostos (IIa) e (IIb).

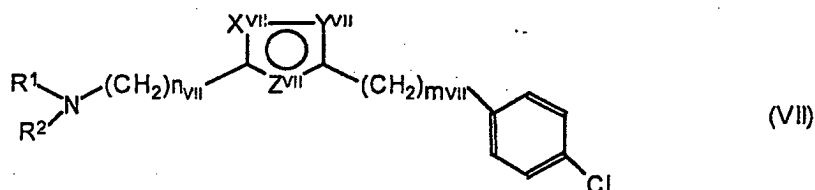
Os compostos preferidos são aqueles em que n_{VI} e m_{VI} são 1 cada um e em que A^{VI} é átomo de oxigênio.

Exemplos de compostos VI são:

- α -(acetilfenóxi)- α' -piperidino p-xilol;
- 20 - α -(4-acetilfenóxi)- α' -(1-pirrolidinil)p-xilol;
- α -(3-fenilpropóxi)- α' -piperidino p-xilol;
- α -(4-acetilfenóxi)- α' -(4-metilpiperidino)p-xilol;
- α -(4-acetilfenóxi)- α' -(3,5-*cis*-dimetilpiperidino)p-xilol;
- α -(4-acetilfenóxi)- α' -(3,5-*trans*-dimetilpiperidino)p-xilol;
- 25 - α -(4-acetilfenóxi)- α' -(2-metilpirrolidino)p-xilol;
- α -(4-ciclopropilcarbonilfenóxi)- α' -piperidino p-xilol;
- α -(4-ciclopropilcarbonilfenóxi)- α' -(4-metilpiperidino)p-xilol;
- α -(4-ciclopropilcarbonilfenóxi)- α' -pirrolidino p-xilol;

- N-(4-clorobenzil)-2-(4-piperidino metil) fenil etanamidina.

Segundo sétimo aspecto, é descrita no presente outra subclasse de compostos (A) que inclui compostos não de imidazol que possuem a fórmula (VII) a seguir e são análogos a compostos descritos em Clitherow et al
5 (Bioorg. & Med. Chem. Lett., 6 (7), 833, 1996):



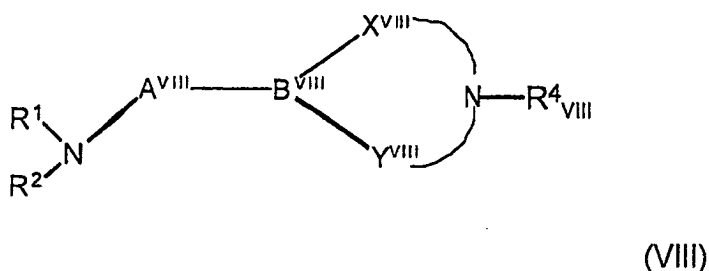
em que:

- R¹ e R² são conforme definido com referência à fórmula (A);
 - X^{VII}, Y^{VII} e Z^{VII} são idênticos ou diferentes e representam O,
N ou S;
 - n_{VII} está variando de 1 a 3; e
 - m_{VII} é 1 ou 2.
- n_{VII} é preferencialmente 2 ou 3, especialmente 2, e m_V é preferencialmente 1.

Os compostos preferidos são aqueles em que X^{VII} é O e Y^{VII} e Z^{VII}
15 são N cada um para representar grupo 1,2,4-oxadiazolila.

Composto ilustrativo é fornecido no Exemplo 130.

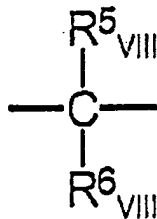
Conforme oitavo aspecto, o presente pedido descreve outra subclasse de compostos (A) que inclui os compostos não de imidazol que possuem a fórmula (VIII) a seguir, que são análogos aos descritos no
20 documento WO 95/06037:



em que R^1 e R^2 são conforme definido com referência à fórmula (A) e em que:

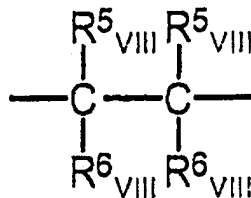
- A^{VIII} é:

1. grupo da fórmula $(CH_2)_{m_{VIII}}$, em que $m_{VIII} = 0$ a 9; ou
2. grupo da fórmula:



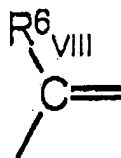
em que R^{5}_{VIII} representa hidrogênio, (C_1-C_3) alquil-, aril (C_1-C_3) alquil-, aril-, em que arila pode ser opcionalmente substituído, hidroxil-, (C_1-C_3) alcóxi-, halogênio, amino-, ciano- ou nitro; e R^{6}_{VIII} representa hidrogênio, (C_1-C_3) alquil-, aril (C_1-C_3) alquil- ou aril-, em que arila pode ser opcionalmente substituído; ou

3. grupo da fórmula:

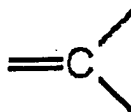


em que R^{5}_{VIII} e R^{6}_{VIII} são conforme definido acima; ou

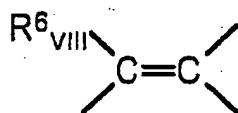
4. grupo da fórmula:



se B^{VIII} for grupo da fórmula:

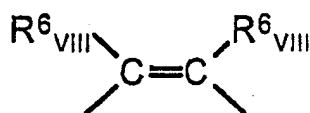


de tal forma que A^{VIII} e B^{VIII} juntos formem grupo da fórmula:



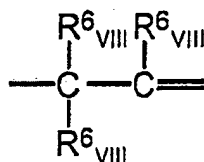
em que R^6_{VIII} é conforme definido acima; ou

5. grupo da fórmula:



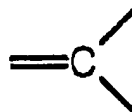
em que R^6_{VIII} é conforme definido acima; ou

6. grupo da fórmula:

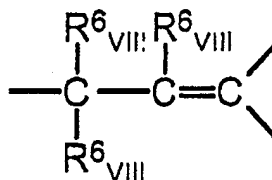


5

se B^{VIII} for grupo da fórmula:

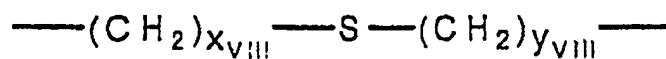


de tal forma que A^{VIII} e B^{VIII} juntos formem grupo da fórmula:



em que R^6_{VIII} é conforme definido acima; ou

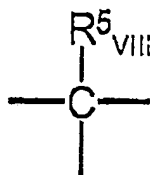
7. grupo da fórmula:



em que $x_{\text{VIII}} + y_{\text{VIII}} = m_{\text{VIII}} - 1$;

- B^{VIII} é:

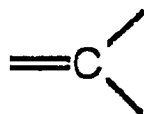
1. grupo da fórmula:



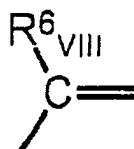
10

em que R^5_{VIII} é conforme definido acima; ou

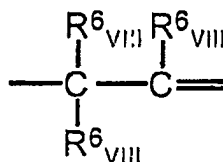
2. grupo da fórmula:



se A for grupo de uma das fórmulas:

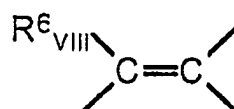


ou

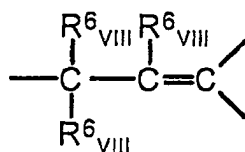


5

de tal forma que A e B juntos formem grupo de uma das fórmulas:

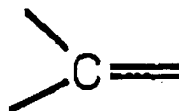


ou

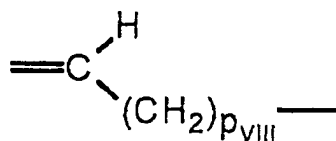


em que R^6_{VIII} é conforme definido acima; ou

3. grupo da fórmula:

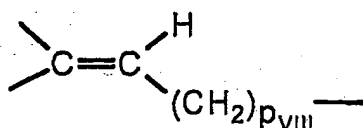


se X^{VIII} for grupo da fórmula:



10

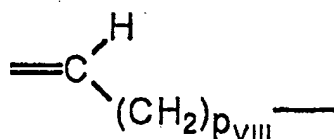
de tal forma que B^{VIII} e X^{VIII} juntos formem grupo da fórmula:



em que $p_{\text{VIII}} = 1$ a 3 ; ou

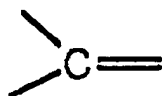
- X^{VIII} é:

1. grupo da fórmula $(\text{CH}_2)_{n_{\text{VIII}}}$ em que $n_{\text{VIII}} = 2$ a 4 ; ou
2. grupo da fórmula:

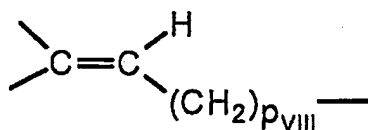


5

se B^{VIII} for grupo da fórmula:



de tal forma que X^{VIII} e B^{VIII} juntos formem grupo da fórmula:



em que $p_{\text{VIII}} = 1$ a 3 ; ou

3. dois hidrogênios (um sobre o carbono e um sobre o nitrogênio); ou
4. um hidrogênio sobre o átomo de carbono e um grupo R^7_{VIII} sobre o átomo de nitrogênio;

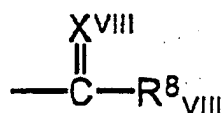
10

em que R^7_{VIII} representa hidrogênio, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alquil-, aril $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alquil- ou arila, em que arila pode ser opcionalmente substituído;

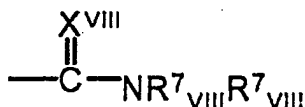
- Y^{VIII} é grupo da fórmula $(\text{CH}_2)_{k_{\text{VIII}}}$, m que $k_{\text{VIII}} = 0$ a 2 ;
- R^4_{VIII} representa hidrogênio, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alquil-, $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alquil-sulfonamida, aril $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alquil-, arila, em que arila pode ser opcionalmente substituído;

15

ou grupo da fórmula:



ou grupo da fórmula:



em que X^{VIII} representa O, S ou NH;

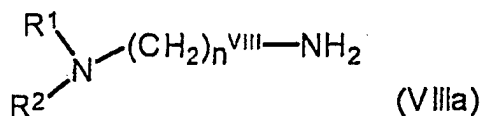
- R^{VIII} é conforme definido acima;

- R^{VIII} representa (C₁-C₁₀) alquil-, aril(C₁-C₁₀) alquil- ou arila;

5 em que arila pode ser opcionalmente substituído e em que arila é fenila, fenila substituído, naftila, naftila substituído, piridila.

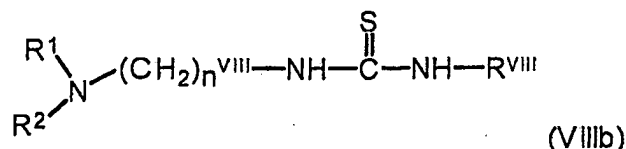
Tanto compostos lineares quanto estruturados em anéis são englobados.

Os compostos lineares possuem, por exemplo uma das fórmulas:



10

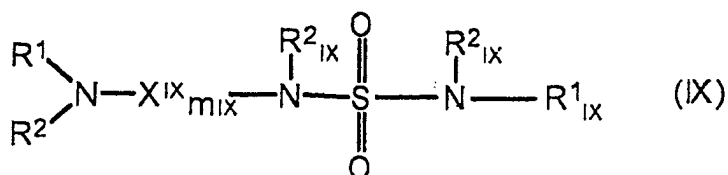
ou



Os grupos R^1 e R^2 preferidos são conforme definido com referência à fórmula (A).

Composto (VIII) é descrito nos Exemplos 132 e 169.

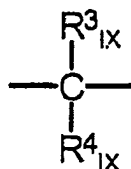
15 Segundo nono aspecto, o presente pedido descreve subclasse de compostos (A) que consiste de compostos que possuem a fórmula (IX) a seguir, que são análogos aos descritos no documento WO 97/29092:



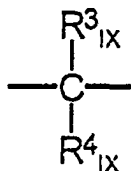
em que:

- R^1 e R^2 são conforme definido com referência à fórmula (A);
- R^1_{IX} é hidrocarbila C_4 a C_{20} (em que um ou mais átomos de hidrogênio podem ser substituídos por halogênio e até quatro átomos de carbono (especialmente de zero a três átomos de carbono) podem ser substituídos por átomos de oxigênio, nitrogênio ou enxofre, desde que R^1_{IX} não contenha grupo -O-O);
- R^2_{IX} , idênticos ou diferentes, são H ou hidrocarbila C_1 a C_{15} (em que um ou mais átomos de hidrogênio podem ser substituídos por halogênio e até três átomos de carbono podem ser substituídos por átomos de oxigênio, nitrogênio ou enxofre, desde que R^2_{IX} não contenha grupo -O-O-);
- m_{IX} é de 1 a 15 (preferencialmente de 1 a 10, de maior preferência de 3 a 10, tal como de 4 a 9);

- cada grupo X^{IX} é independentemente:



- ou um grupo X^{IX} é -N(R^4_{IX})-, -O- ou -S- (desde que este grupo X^{IX} não seja adjacente ao grupo -N(R^2_{IX})- e os grupos X^{IX} restantes são independentemente:



- em que R^3_{IX} é H, alquila C_1 a C_6 , alquenila C_2 a C_6 , $-\text{CO}_2R^5_{IX}$, $-\text{COM}(R^5_{IX})_2$, $-\text{CR}^5_{IX2}\text{OR}^6_{IX}$ ou $-\text{OR}^5_{IX}$ (em que R^5_{IX} e R^6_{IX} são H ou alquila C_1 a C_3) e R^4_{IX} é H ou alquila C_1 a C_6 .

O termo "hidrocarbila", da forma utilizada no presente, designa grupos monovalentes que consistem de carbono e hidrogênio. Grupos

hidrocarbila incluem, portanto, grupos alquila, alquenila e alquinila (em formas de cadeia linear e ramificada), grupos cicloalquila (incluindo policicloalquila), cicloalquenila e arila, bem como suas combinações, tais como grupos alquilarila, alquenilarila, alquinilarila, cicloalquilarila e cicloalquenilarila.

- 5 Grupo "carbocíclico", da forma em que o termo é utilizado no presente, compreende uma ou mais cadeias ou anéis fechados, que consistem totalmente de átomos de carbono. São incluídos nesses grupos os grupos alicíclicos (tais como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila e adamantila), grupos que contêm porções alquila e cicloalquila (tais como
10 adamantanometila) e grupos aromáticos (tais como fenila, naftila, indanila, fluorenila, (1,2,3,4)-tetraidronaftila, indenila e isoindenila).

O termo "arila" é utilizado no presente para indicar grupos carbocíclicos aromáticos, incluindo os mencionados acima.

- Ao fazer-se referência no presente a grupo carbocíclico
15 substituído (tal como fenila substituído) ou grupo heterocíclico substituído, os substituintes encontram-se preferencialmente em número de um a três e são selecionados a partir de alquila C_1 a C_6 , alcóxi C_1 a C_6 , alquiltio C_1 a C_6 , carbóxi, carboalcóxi C_1 a C_6 , nitro, trialometila, hidróxi, amino, alquilamino C_1 a C_6 , di(alquila C_1 a C_6)amino, arila, alquilarila C_1 a C_6 , halo,
20 sulfamoila e ciano.

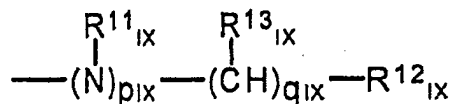
O termo "halogênio", da forma utilizada no presente, indica qualquer dentre flúor, cloro, bromo e iodo.

- Preferencialmente, R^2_{IX} é selecionado a partir de H, alquila C_1 a C_6 , cicloalquila C_1 a C_6 , hidroxialquila C_1 a C_6 , alquil hidroxialquila C_1 a C_6 , aril
25 alquila C_1 a C_6 e aril alquila C_1 a C_6 substituído. R^2_{IX} pode ser, por exemplo, H ou alquila C_1 a C_3 .

Em certas realizações, $-X^I_{mIX}$ é grupo alquilenos C_1 a C_8 , tal como grupo butileno.

Incluem-se na definição de R^1_{IX} grupos que contêm arila (tais como fenila, fenila substituído, naftila e naftila substituído) e grupos (cicloalquil)alquila (tais como ciclohexilpropila e adamantilpropila).

Preferencialmente, R^1_{IX} é grupo da fórmula:



5

em que:

- p_{IX} é 0 ou 1;
- R^{11}_{IX} é H ou alquila C_1 a C_3 ;
- q_{IX} é de 0 a 4;
- R^{12}_{IX} é grupo carbocíclico, carbocíclico substituído,

10

heterocíclico ou heterocíclico substituído; e

- R^{13}_{IX} é selecionado independentemente a partir de H, alquila C_1 a C_6 , cicloalquila C_1 a C_6 , hidroxialquila C_1 a C_6 , alquil hidroxialquila C_1 a C_6 , aril alquila C_1 a C_6 e aril alquila C_1 a C_6 .

Preferencialmente, R^{13}_{IX} é hidrogênio.

15

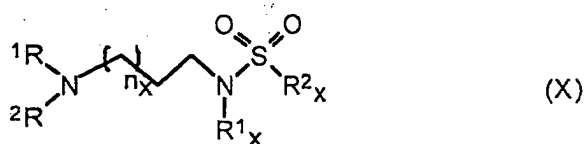
São preferidos os compostos (IX) em que R^1_{IX} é grupo $\text{-NH-CH}_2\text{-Ph}$, em que Ph representa fenila opcionalmente substituído.

Os grupos R^1 e R^2 preferidos são conforme especificado com referência à fórmula (A).

Exemplo ilustrativo é o composto 173.

20

Segundo décimo aspecto, é descrita outra subclasse de compostos (A) que compreende compostos que possuem a fórmula (X) a seguir, que são análogos a compostos descritos por Wolin et al (*Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 8, 2157 (1998)):



em que:

- R^1 e R^2 são conforme definido com referência à fórmula (A);
- R_x^1 é H ou CH_3 ;
- R_x^2 é selecionado a partir de fenila opcionalmente substituído com átomo de halogênio, preferencialmente cloro, alquila (C_1-C_4), alcóxi (C_1-C_4), CF_3 , OCF_3 , NO_2 , NH_2 ; ou CH_2 -fenila opcionalmente substituído conforme especificado acima; e
- n_x é de 0 a 3.

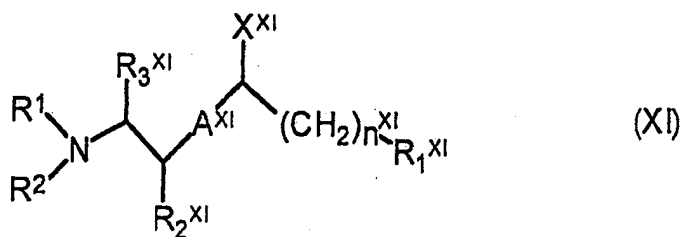
n_x é preferencialmente 1. R^2 é preferencialmente grupo fenila, opcionalmente grupo fenila mono-substituído.

R^1 e R^2 preferidos são conforme especificado acima para a fórmula (A).

O composto 174 ilustra os compostos (X).

Segundo décimo primeiro aspecto, o presente pedido descreve compostos não de imidazol que são análogos aos descritos no documento WO 96/38142.

Desta forma, outra subclasse de compostos (A) é dirigida a compostos que possuem a fórmula a seguir (XI):



em que:

- R^1 e R^2 são conforme definido com referência à fórmula (A);
- A^{XI} é $-NHCO-$, $-N(CH_3)-CO-$, $-NHCH_2-$, $-N(CH_3)-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-COCH_2-$, CH_2CH_2- , $-CH(OH)CH_2-$ ou $-C\equiv C-$;
- X^{XI} é H, CH_3 , NH_2 , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, OH, OCH_3 ou SH;
- R_2^{XI} é hidrogênio ou grupo metila ou etila;

- R_3^{XI} é hidrogênio ou grupo metila ou etila;
- n^{XI} é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e
- R_1^{XI} é selecionado a partir do grupo que consiste de cicloalquila C_3 a C_8 ; fenila ou fenila substituído; decaidronaftaleno e octaidroindeno; ou

- R_1^{XI} e X^{XI} podem ser tomados em conjunto para indicar estrutura de anel bicíclico 5,6 ou 6,6 saturado quando X^{XI} for NH, O, S ou SO_2 .

Preferencialmente, para os compostos da fórmula (XI):

- A^{XI} é $-NHCO-$, $-N(CH_3)-CO-$, $-NHCH_2-$, $-N(CH_3)-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-COCH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(OH)CH_2-$ ou $-C\equiv C-$;

- X^{XI} é H, CH_3 , NH_2 , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, OH, OCH_3 ou SH;
- R_2^{XI} é hidrogênio ou grupo metila ou etila;
- R_3^{XI} é hidrogênio ou grupo metila ou etila;
- n^{XI} é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e
- R_1^{XI} é selecionado a partir do grupo que consiste de (a) cicloalquila C_3 a C_8 ; (b) fenila ou fenila substituído; (d) heterocíclico; (e) decaidronaftaleno e (f) octaidroindeno; ou

- R_1^{XI} e X^{XI} podem ser tomados em conjunto para indicar estrutura de anel bicíclico 5,6 ou 6,6 saturado quando X^{XI} for NH, O ou S.

De maior preferência, a presente invenção fornece compostos em que A^{XI} é $-NHCH_2-$, $-N(CH_3)-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-COCH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(OH)CH_2-$ ou $-C\equiv C-$;

- X^{XI} é H, CH_3 , NH_2 , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, OH, OCH_3 ou SH;
- R_2^{XI} é hidrogênio ou grupo metila ou etila;
- R_3^{XI} é hidrogênio ou grupo metila ou etila;
- n^{XI} é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e
- R_1^{XI} é selecionado a partir do grupo que consiste de (a) cicloalquila C_3 a C_8 ; (b) fenila ou fenila substituído; (d) heterocíclico; (e) decaidronaftaleno e (f) octaidroindeno; ou

- R^{XI}_1 e X^{XI} podem ser tomados em conjunto para indicar estrutura de anel bicíclico 5,6 ou 6,6 saturado quando X^{XI} puder ser NH, O ou S.

De maior preferência, a presente invenção fornece compostos em que:

- 5
- A^{XI} é $-CH=CH-$ ou $-C\equiv C-$;
 - X^{XI} é H, CH_3 ou NH_2 ;
 - R^{XI}_2 e R^{XI}_3 são H;
 - n^{XI} é 1, 2 ou 3;
 - R^{XI}_1 é selecionado a partir do grupo que consiste de (a)

10 cicloalquila C_3 a C_8 ; (b) fenila ou fenila substituído; (d) heterocíclico; (e) decaidronaftaleno e (f) octaidroindeno; ou

- R^{XI}_1 e X^{XI} podem ser tomados em conjunto para indicar estrutura de anel bicíclico 5,6 ou 6,6 saturado quando X^{XI} for NH, O ou S.

A expressão "fenila substituído", da forma utilizada no presente, 15 indica grupo fenila substituído por um ou mais grupos tais como grupos alquila, halogênio, amino, metóxi e ciano.

O termo "alquila" indica radicais de cadeia linear ou ramificada. Exemplos representativos de grupos alquila incluem metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, sec-butila, iso-butila, terc-butila e similares.

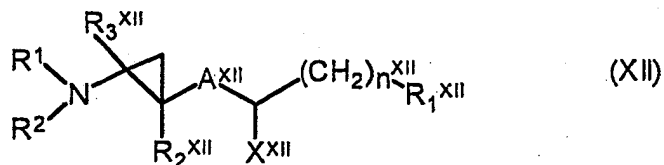
20 Compostos (XI) em que A^{XI} é $-CH=CH-$ ou $-C\equiv C-$, X^{XI} , R^{XI}_2 e R^{XI}_3 são H cada um, n^{XI} é 1 e R^{XI}_1 é cicloalquila C_3 - C_8 , são especialmente preferidos.

R^1 e R^2 são preferencialmente selecionados conforme indicado acima com referência à fórmula (A).

Compostos particularmente preferidos representativos são os 25 compostos 177, 178 ou 179.

Conforme décimo segundo aspecto, são descritos no presente compostos não de imidazol que são análogos aos descritos no documento WO 96/38141.

Estes compostos possuem a fórmula (XII) a seguir:



em que:

- R^1 e R^2 são conforme definido com referência à fórmula (A);
- R_2^{XII} é hidrogênio ou grupo metila ou etila;
- R_3^{XII} é hidrogênio ou grupo metila ou etila;
- n^{XII} é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6; e
- R_1^{XII} é selecionado a partir do grupo que consiste de (a) cicloalquila C_3 a C_8 ; (b) fenila substituído ou não por um ou mais grupos, tais como átomo de halogênio, grupo alquila inferior ou cicloalquila, trifluorometila, arila, alcóxi, α -alquioxialquila, arilóxi, nitro, formila, alcanóila, aroíla, arilalcanoíla, amino, carboxamido, ciano, alquinoximino, alquilalcoximino, ariloximino, α -hidroxialquila, alquenila, alquinila, sulfamido, sulfamoíla, sulfonamido, carboxamida, carbonilcicloalquila, alquilcarbonilalquila, carboalcóxi, arilalquila ou oxima; ou dois substituintes, tomados em conjunto com os átomos de carbono do anel fenila ao qual são fundidos, formam anel saturado ou insaturado com cinco ou seis membros ou anel de benzeno; (c) alquila; (d) heterocíclico; (e) decaidronaftaleno; e (f) octaidroindeno;

com as ressalvas de que:

- quando X^{XIII} for H, A^{XII} pode ser $-CH_2CH_2-$, $-COCH_2-$, $-CONH-$, $-CON(CH_3)-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2N(CH_3)-$, $-CH(OH)CH_2-$, $-NHCH_2-$, $-N(CH_3)CH_2-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$ ou $-NHCOO-$;
- quando X^{XII} for NH_2 , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, OH , OCH_3 , CH_3 , SH ou SCH_3 ; A^{XII} pode ser $-NHCO-$, $-N(CH_3)CO-$, $-NHCH_2-$, $-N(CH_3)CH_2-$, $-CH=CH-$, $-COCH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(OH)CH_2-$ ou $-C\equiv C-$; e

- quando R_1^{XII} e X^{XII} , tomados em conjunto, indicarem estrutura de anel bicíclico 5,6 ou 6,6 saturado, X^{XII} pode ser NH, O ou S.

O termo "alquila"; da forma utilizada no presente, indica radicais de cadeia linear ou ramificada derivados de hidrocarbonetos saturados por meio da remoção de um átomo de hidrogênio. Exemplos representativos de grupos alquila incluem metila, etila, n-propila, iso-propila, n-butila, sec-butila, iso-butila, terc-butila e similares.

A expressão "fenila substituído", da forma utilizada no presente, indica grupo fenila substituído por um ou mais grupos tais como grupos alquila, halogênio, amino, metóxi e ciano.

A expressão "alquila bicíclico", da forma utilizada no presente, indica composto orgânico que contém duas estruturas de anéis conectadas a grupo alquila. Elas podem ou não ser o mesmo tipo de anel e os anéis podem ser substituídos por um ou mais grupos. Grupos alquila bicíclicos representativos incluem adamantila, decaidronaftaleno e norbornano.

O ciclopropano ligado à porção NR^1R^2 encontra-se preferencialmente em configuração trans.

De maior preferência, são descritos compostos da fórmula geral (XII):
em que:

- A^{XII} é -CONH-, -CH=CH-, -NHCOO- ou -C≡C-;
- X^{XII} é H ou NH₂;
- R_2^{XII} e R_3^{XII} são H;
- n^{XII} é 0, 1, 2 ou 3; e
- R_1^{XII} é ciclohexila, fenila ou fenila substituído.

Nos compostos (XII), A^{XII} é especialmente -CH=CH- ou -C≡C-;

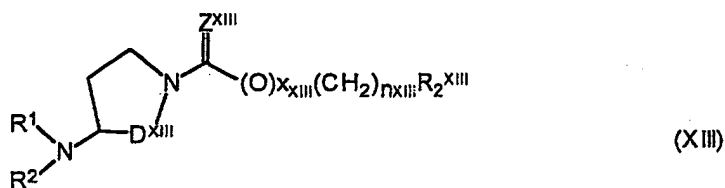
- R_2^{XII} , R_3^{XII} e X^{XII} são, independentemente entre si, átomo de hidrogênio;
- n_{XII} é preferencialmente 1 e R_1^{XII} é especialmente grupo alquila; e

- R^1 e R^2 são selecionados preferencialmente conforme indicado acima com referência à fórmula (A).

Exemplo representativo dos compostos (XII) é o composto 180.

Segundo décimo terceiro aspecto, o presente pedido descreve
5 compostos não de imidazol análogos aos descritos no documento WO 95/11894.

Desta forma, a subclasse de compostos (A) compreende compostos que possuem a fórmula (XIII) a seguir:



em que:

- R^1 e R^2 são conforme definido com referência à fórmula (A);
- D^{XIII} é CH_2 ou CH_2-CH_2 , Z^{XIII} representa enxofre (S) ou oxigênio (O), preferencialmente O, X_{XIII} é 0 ou 1 e n_{XIII} é número inteiro de 0 a 6; e
- R_2^{XIII} representa grupo alquila de cadeia ramificada ou cadeia linear substituído ou não substituído com até cerca de vinte átomos de carbono, grupo carbocíclico substituído ou não substituído com até cerca de vinte átomos de carbono, incluindo porções mono e bicíclicas, e grupo arila substituído ou não substituído com até cerca de vinte átomos de carbono, ou qualquer combinação dos grupos mencionados acima, ou seus sais, e em que os substituintes são representados por um ou mais grupos tais como átomo de halogênio, grupo alquila ou cicloalquila inferior, trifluorometila, arila, alcóxi, α -alquiloxialquila, arilóxi, nitro, formila, alcanóila, aroila, arilalcanoila, amino, carboxamido, ciano, alquiloximino, alquilcoximino, ariloximino, α -hidroxialquila, alquenila, alquinila, sulfamido, sulfamoila, sulfonamido, carboxamida, carbonilcicloalquila, alquilcarbonilalquila, carboalcóxi, arilalquila ou oxima, ou dois substituintes tomados em conjunto com os átomos de carbono do anel fenila ao qual é fundido formam anel saturado ou insaturado com cinco ou seis membros ou anel de benzeno.

Em realização específica, R_2^{XIII} pode representar metila disubstituído, tal como mas sem limitar-se a dicitlohexil metila ($-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_{11})_2$), difenil metila ($-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$) e similares. Caso R_2^{XIII} seja terc-butila, ciclohexila ou dicitlohexilmetila, X_{XIII} ou n_{XIII} não devem ser zero. Caso R_2^{XIII} seja
 5 adamantano, a soma de x_{XIII} e n_{XIII} deve ser de mais de 1.

Em realização preferida, D^{XIII} é $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, resultando em estrutura de anel de piperidina. Contempla-se, entretanto, que D^{XIII} pode ser CH_2 , gerando estrutura de anel de pirrolidina. Em ainda outra realização, D^{XIII} pode ser $(\text{CH}_2)_3$, gerando cicloheptimida (heterociclo de
 10 sete membros com um nitrogênio).

Em realização específica, utiliza-se tetrametileno unido à amida ou grupo carbamato. Preferencialmente, grupo arila ou alquila cíclico é ligado à amida ou carbamato por meio do grupo alquila de cadeia linear. Em realização específica, tetrametileno ciclohexano (ciclohexilbutila) é unido à
 15 amida. Embora grupos alquila e arila hidrofóbicos específicos tenham sido mencionados, os técnicos comuns no assunto reconhecerão que existem muitos grupos hidrofóbicos possíveis para uso nos compostos de acordo com a presente invenção. Estes se enquadram dentro do escopo da presente invenção.

Desta forma, R_2^{XIII} pode ser um ou mais grupos substituintes volumosos. Conforme indicado acima, em aspecto preferido da presente invenção, os substituintes volumosos são removidos do grupo carbamato ou amida sobre o piperidila, por meio de aumento de n_{XIII} . Em uma realização, R_2^{XIII} é $\text{CHR}_3^{XIII}\text{R}_4^{XIII}$, em que n_{XIII} é 3 ou 4 e R_3^{XIII} e R_4^{XIII} são ciclohexila, fenila
 25 ou similares. R_3^{XIII} e R_4^{XIII} podem ser grupos idênticos ou diferentes. Em outra realização, R_2^{XIII} é decalin ou adamantano, ou similares. Se R_2^{XIII} for adamantano, n_{XIII} é preferencialmente maior que 1, mas a soma de x_{XIII} e n_{XIII} deve ser maior que 1.

Conforme utilizado no presente, a expressão grupos alquila de cadeia linear ou cadeia ramificada com até cerca de vinte átomos de carbono indica quaisquer compostos que contêm carbono acíclicos substituídos ou não substituídos, incluindo alcanos, alcenos ou alcinos. Exemplos de grupos alquila incluem alquila inferior, tal como metila, etila, n-propila, iso-propila, n-butila, iso-butila ou terc-butila; alquila superior, tal como octila, nonila, decila e similares; e alquilenos inferior, tal como etileno, propileno, propildieno, butileno, butildieno e similares. Os técnicos comuns no assunto são familiares com numerosos grupos alquila lineares e ramificados, que se encontram dentro do escopo da presente invenção.

Além disso, esse grupo alquila pode também conter vários substituintes nos quais um ou mais átomos de hidrogênio tenham sido substituídos por grupo funcional. Os grupos funcionais incluem, mas sem limitar-se a hidroxila, amino, carboxila, amida, éster, éter e halogênio (flúor, cloro, bromo e iodo), para mencionar apenas alguns.

Da forma utilizada no presente, grupos carbocíclicos substituídos e não substituídos com até cerca de vinte átomos de carbono indicam compostos que contêm carbono cíclicos, incluindo, mas sem limitar-se a ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila, adamantila e similares. Esses grupos cíclicos podem também conter vários substituintes, nos quais um ou mais átomos de hidrogênio foram substituídos por grupo funcional. Esses grupos funcionais incluem os descritos acima e grupos alquila inferiores, conforme descrito acima. Os grupos cíclicos de acordo com a presente invenção podem compreender ainda um heteroátomo. Em realização específica, por exemplo, R_2^{XIII} é ciclohexanol.

Da forma utilizada no presente, grupos arila substituídos e não substituídos indica anel de hidrocarbonetos que contém sistema de uniões duplas conjugadas, normalmente compreendendo seis ou número par superior

de π (pi) elétrons. Exemplos de grupos arila incluem, mas sem limitar-se a fenila, naftila, anisila, toluila, xilenila e similares. Segundo a presente invenção, arila também inclui grupos heteroarila, tais como pirimidina ou tiofeno. Estes grupos arila podem também ser substituídos com qualquer número dentre uma

5 série de grupos funcionais. Além dos grupos funcionais descritos acima com relação a grupos alquila substituídos e grupos carbocíclicos, grupos funcionais sobre os grupos arila podem grupos nitro.

Conforme mencionado acima, R_2^{XIII} pode também representar qualquer combinação de grupos alquila, carbocíclicos ou arila, tais como 1-

10 ciclohexilpropila, benzil ciclohexilmetila, 2-ciclohexilpropila, 2,2-metilciclohexilpropila, 2,2-metilfenilpropila e 2,2-metilfenilbutila.

Em realização específica, R_2 representa ciclohexano e $n_{XIII} = 4$ (ciclohexilvaleroíla). Em outra realização específica, R_2^{XIII} representa cinamoíla.

São particularmente preferidos os compostos (XIII) em que Z^{XIII} é

15 átomo de oxigênio e em que x_{XIII} é 0 ou 1, n_{XIII} é número inteiro de 0 a 6, de maior preferência $n_{XIII} = 3$ a 6 e, de preferência superior, $n_{XIII} = 4$ e R_2^{XIII} é conforme definido acima. Exemplos de grupos alquila preferidos para R_2^{XIII} incluem, mas sem limitar-se a ciclopentila, ciclohexila, adamantano metileno, dicitlohexil metila, decanila, t-butilila e similares. Exemplos de grupos arila e

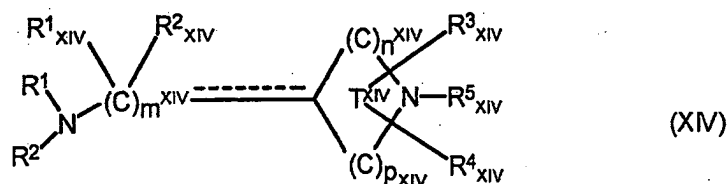
20 arila substituídos preferidos incluem, mas sem limitar-se a fenila, aril ciclohexil metila e similares.

R^1 e R^2 preferidos são selecionados conforme indicado com referência à fórmula (A).

Exemplos representativos são os compostos 123 e 176.

25 Segundo décimo quarto aspecto, o presente pedido descreve compostos análogos aos descritos no documento WO 93/12107.

Desta forma, subclasse de compostos (A) refere-se a compostos que possuem a fórmula (XIV) a seguir:



em que R^1 e R^2 são conforme definido com referência à fórmula (A);

(A) m_{XIV} é número inteiro selecionado a partir do grupo que consiste de 1 e 2;

(B) n_{XIV} e p_{XIV} são números inteiros que são selecionados, independentemente entre si, a partir do grupo que consiste de 0, 1, 2, 3 e 4, de tal forma que a soma de n_{XIV} e p_{XIV} seja 4 e T^{XIV} seja anel de seis membros;

(C) R^3_{XIV} e R^4_{XIV} são, independentemente entre si, unidos ao mesmo átomo de carbono ou diferente do anel T^{XIV} , de tal forma que haja apenas um grupo R^3_{XIV} e um grupo R^4_{XIV} no anel T^{XIV} e cada R^1_{XIV} , R^2_{XIV} , R^3_{XIV} e R^4_{XIV} seja selecionado independentemente a partir do grupo que consiste de:

(1) H;

(2) alquila C_1 a C_6 ; e

(3) $-(CH_2)_{q_{XIV}}-R^6_{XIV}$, em que q_{XIV} é número inteiro de 1 a 7 e R^6_{XIV} é selecionado a partir do grupo que consiste de fenila, fenila substituído, $-OR^7_{XIV}$, $-C(O)OR^7_{XIV}$, $-C(O)R^7_{XIV}$, $-OC(O)R^7_{XIV}$, $-C(O)NR^7_{XIV}R^8_{XIV}$, CN e $-SR^7_{XIV}$, em que R^7_{XIV} e R^8_{XIV} são conforme definido abaixo e em que os substituintes sobre o mencionado fenila substituído são selecionados, independentemente entre si, a partir do grupo que consiste de: $-OH$, $-O$ -alquila (C_1 a C_6), halogênio, alquila C_1 a C_6 , $-CF_3$, $-CN$ e $-NO_2$, em que o mencionado fenila substituído contém de um a três substituintes;

(4) R^5_{XIV} é selecionado a partir do grupo que consiste de:

(1) H;

(2) alquila C_1 a C_{20} ;

(3) cicloalquila C_3 a C_6 ;

(4) $-C(O)OR^7_{XIV}$; em que R^7_{XIV} é idêntico a R^7_{XIV} definido

abaixo, exceto pelo fato de que R^7_{XIV} não é H;

(5) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7_{\text{XIV}}$;

(6) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7_{\text{XIV}}\text{R}^8_{\text{XIV}}$;

(7) alila;

(8) propargila; e

5 (9) $-(\text{CH}_2)_q-\text{R}^6_{\text{XIV}}$, em que q_{XIV} e R^6_{XIV} são conforme definido acima e, quando q_{XIV} for igual a 1, R^6_{XIV} não é OH ou SH;

(E) R^7_{XIV} e R^8_{XIV} são selecionados, independentemente entre si, a partir do grupo que consiste de: H, alquila C_1 a C_6 e cicloalquila C_3 a C_6 ;

(F) a linha tracejada (-----) representa união dupla que é
10 opcionalmente presente quando m_{XIV} for 1 e n_{XIV} não for 0 e p não for 0 (ou seja, o nitrogênio no anel não é unido diretamente ao átomo de carbono que contém a união dupla) e, quando a mencionada união dupla estiver presente, R^2_{XIV} está ausente; e

(G) quando m_{XIV} for 2, cada R^1_{XIV} é substituinte idêntico ou
15 diferente para cada m_{XIV} e cada R^2_{XIV} é substituinte idêntico ou diferente para cada m_{XIV} e pelo menos dois dos substituintes R^1_{XIV} e/ou R^2_{XIV} são H.

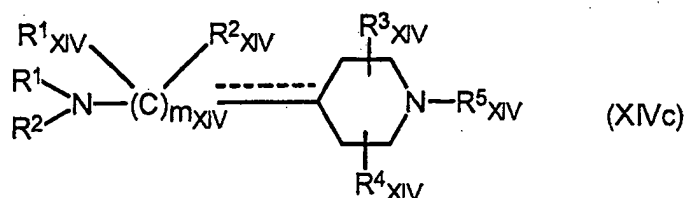
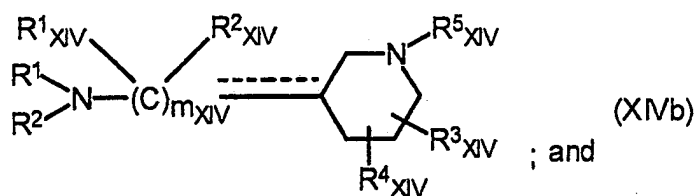
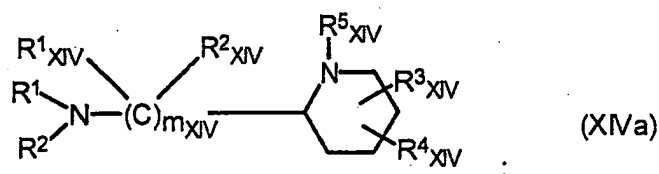
Os técnicos no assunto apreciarão que a quantidade total de substituintes sobre cada um dos grupos $-(\text{C})_n^{\text{XIV}}$ e $-(\text{C})_p^{\text{XIV}}$ é de dois e que esses substituintes são selecionados independentemente a partir do grupo que
20 consiste de hidrogênio, R^3_{XIV} e R^4_{XIV} , de tal forma que exista total de apenas um substituinte R^3_{XIV} e um R^4_{XIV} no anel T^{XIV} .

Da forma utilizada no presente, os termos a seguir possuem os significados indicados, a menos que indicado em contrário:

- alquila: representa cadeia de hidrocarboneto saturada,
25 linear ou ramificada, que contém de um a vinte átomos de carbono;
- cicloalquila: representa anel carbocíclico saturado que contém de três a seis átomos de carbono; e
- halogênio (halo): representa floro, cloro, bromo ou iodo.

Preferencialmente, para compostos da fórmula (XIV), m é 1; R^5_{XIV} é selecionado a partir do grupo que consiste de H e alquila C_1 a C_{15} ; e R^1_{XIV} a R^4_{XIV} são selecionados, independentemente entre si, a partir do grupo que consiste de H, alquila C_1 a C_6 e $-(CH_2)_{q_{XIV}}-R^6_{XIV}$, em que R^6_{XIV} é fenila. De maior preferência, R^5_{XIV} é selecionado a partir do grupo que consiste de H e alquila C_1 a C_6 , em que H e metila são de preferência ainda maior; e R^3_{XIV} e R^4_{XIV} são selecionados independentemente entre si a partir do grupo que consiste de H e metila.

Compostos representativos incluem compostos da fórmula:

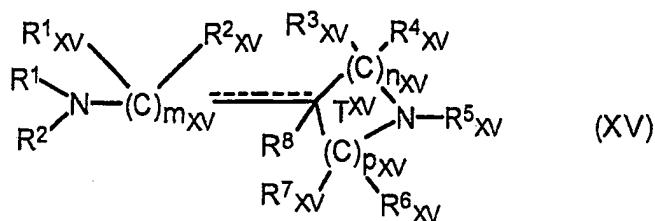


Para a fórmula (XIVa), (XIVb) ou (XIVc), R^5_{XIV} é preferencialmente H ou CH_3 ; R^3_{XIV} e R^4_{XIV} são preferencialmente um átomo de hidrogênio cada um.

R^1 e R^2 preferidos são conforme especificado para a fórmula (A).

Segundo décimo quinto aspecto, o presente pedido descreve compostos análogos aos descritos no documento WO 93/12108.

Desta forma, estes compostos possuem a fórmula (XV) a seguir:



em que R^1 e R^2 são conforme definido com referência à fórmula (A);

(A) m_{xv} é número inteiro selecionado a partir do grupo que consiste de 0, 1 e 2;

(B) n_{xv} e p_{xv} são números inteiros e cada um é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste de 0, 1, 2 e 3, de tal forma que a soma de n_{xv} e p_{xv} seja de 2 ou 3 e que, quando a soma de n_{xv} e p_{xv} for 2, T^{xv} é anel de quatro membros e, quando a soma de n_{xv} e p_{xv} for 3, T^{xv} é anel de cinco membros;

(C) cada R^1_{xv} , R^2_{xv} , R^3_{xv} , R^4_{xv} , R^6_{xv} , R^7_{xv} e R^8_{xv} é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste de:

- (1) H;
- (2) alquila C_1 a C_6 ;
- (3) cicloalquila C_3 a C_6 ; e
- (4) $-(CH_2)_{q_{xv}}-R^9_{xv}$, em que q_{xv} é número inteiro de 1 a 7 e R^9_{xv} é selecionado a partir do grupo que consiste de fenila, fenila substituído, $-OR^{10}_{xv}$, $-C(O)OR^{10}_{xv}$, $-C(O)R^{10}_{xv}$, $-OC(O)R^{10}_{xv}$, $-C(O)NR^{10}_{xv}R^{11}_{xv}$, CN e $-SR^{10}_{xv}$, em que R^{10}_{xv} e R^{11}_{xv} são conforme definido abaixo e em que os substituintes sobre o mencionado fenila substituído são selecionados independentemente entre si a partir do grupo que consiste de -OH, -O-alquila (C_1 a C_6), halogênio, alquila C_1 a C_6 , $-CF_3$, -CN e $-NO_2$ e em que o mencionado fenila substituído contém de um a três substituintes; exemplos de $-(CH_2)_{q_{xv}}-R^9_{xv}$ incluem benzila, benzila substituído e similares, em que os substituintes sobre o benzila substituído são conforme definido acima para o mencionado fenila substituído;

(D) R^5_{xv} é selecionado a partir do grupo que consiste de:

- (1) H;
- (2) alquila C_1 a C_{20} ;
- (3) cicloalquila C_3 a C_6 ;

(4) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10'}_{\text{xv}}$; em que $\text{R}^{10'}_{\text{xv}}$ é idêntico a $\text{R}^{10}_{\text{xv}}$ definido abaixo, exceto pelo fato de que $\text{R}^{10'}_{\text{xv}}$ não é H;

(5) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10'}_{\text{xv}}$;

(6) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10'}_{\text{xv}}\text{R}^{11}_{\text{xv}}$;

5 (7) alila;

(8) propargila; e

(9) $-(\text{CH}_2)_q^{\text{xv}}-\text{R}^9_{\text{xv}}$, em que q_{xv} e R^9_{xv} são conforme definido acima, com a ressalva de que, quando q_{xv} for igual a 1, R^9_{xv} não é $-\text{OH}$ ou $-\text{SH}$;

(E) $\text{R}^{10}_{\text{xv}}$ e $\text{R}^{11}_{\text{xv}}$ são selecionados, independentemente entre si, a partir do grupo que consiste de: H, alquila C_1 a C_6 e cicloalquila C_3 a C_6 ; e, para o substituinte $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10'}_{\text{xv}}\text{R}^{11}_{\text{xv}}$, $\text{R}^{10}_{\text{xv}}$ e $\text{R}^{11}_{\text{xv}}$, junto com o nitrogênio ao qual são unidos, podem formar anel que contém cinco, seis ou sete átomos;

(F) a linha tracejada (-----) representa união dupla que é opcionalmente presente quando m_{xv} for 1, T^{xv} for anel de cinco membros, n_{xv} não for 0 e p não for 0 (ou seja, o nitrogênio no anel não é unido diretamente ao átomo de carbono que contém a união dupla) e, quando a mencionada união dupla estiver presente, R^2_{xv} e R^8_{xv} estão ausentes;

(G) quando m_{xv} for 2, cada R^1_{xv} é substituinte idêntico ou diferente para cada m_{xv} e cada R^2_{xv} é substituinte idêntico ou diferente para cada m_{xv} ;

20 (H) quando n_{xv} for 2 ou 3, cada R^3_{xv} é substituinte idêntico ou diferente para cada n_{xv} e cada R^4_{xv} é substituinte idêntico ou diferente para cada n_{xv} ; e

(I) quando p_{xv} for 2 ou 3, cada R^6_{xv} é substituinte idêntico ou diferente para cada p e cada R^7_{xv} é substituinte idêntico ou diferente para cada p_{xv} .

25 Da forma utilizada no presente, os termos a seguir possuem os significados a seguir, a menos que indicado em contrário:

- alquila: representa cadeia de hidrocarboneto saturada, linear ou ramificada, que contém de um a vinte átomos de carbono;

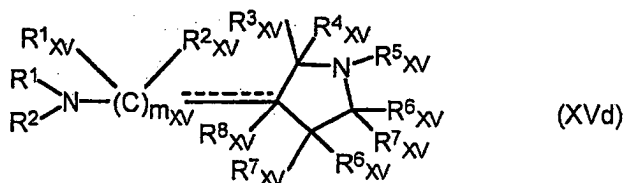
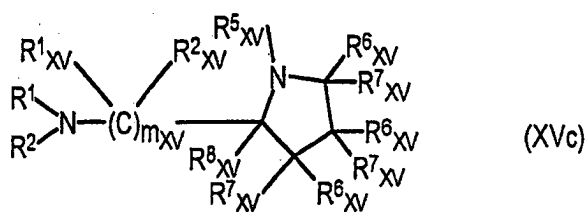
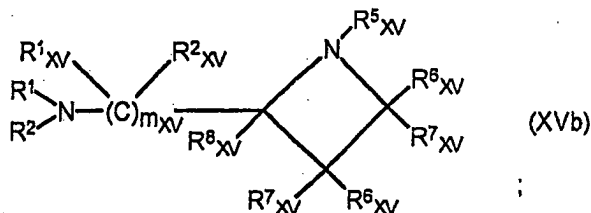
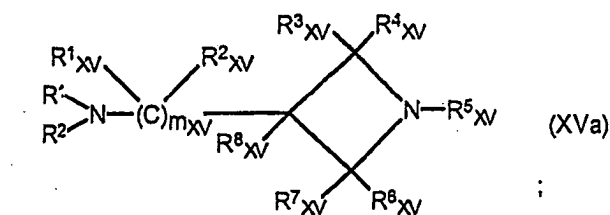
- cicloalquila: representa anel carbocíclico saturado que contém de três a seis átomos de carbono; e

- halogênio (halo): representa fluoro, cloro, bromo ou iodo.

Preferencialmente, para compostos da fórmula (XV), m_{XV} é 0 ou 1;

- 5 R^5_{XV} é selecionado a partir do grupo que consiste de H e alquila C_1 a C_{20} ; e R^1_{XV} a R^4_{XV} e R^6_{XV} a R^8_{XV} são selecionados, independentemente entre si, a partir do grupo que consiste de: H, alquila C_1 a C_6 e $-(CH_2)_{q_{XV}}-R^9_{XV}$, em que R^9_{XV} é fenila. De maior preferência, R^5_{XV} é selecionado a partir do grupo que consiste de H e metila; e R^1_{XV} , R^2_{XV} , R^3_{XV} , R^4_{XV} , R^6_{XV} , R^7_{XV} e R^8_{XV} são
- 10 selecionados, independentemente entre si, a partir do grupo que consiste de H, metila, etila, pentila, benzila e 2-feniletila.

Compostos representativos incluem compostos da fórmula:



em que m_{XV} e R^1_{XV} a R^8_{XV} são conforme definido para a fórmula (XV).

São preferidos os compostos (XVc) ou (XVd).

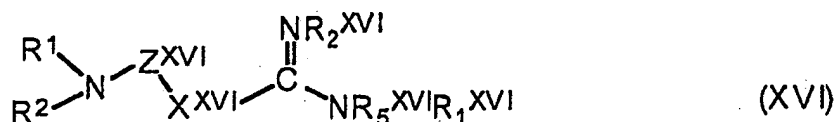
Os compostos representativos (XVa) a (XVd) são aqueles em que R^5_{XV} é H ou CH_3 .

Preferencialmente, somente um ou dois dos substituintes R^3_{XV} , R^4_{XV} , R^6_{XV} , R^7_{XV} e R^8_{XV} são diferentes de H e representam especialmente CH_3 .

5 R^1 e R^2 são preferencialmente selecionados conforme indicado com referência à fórmula (A).

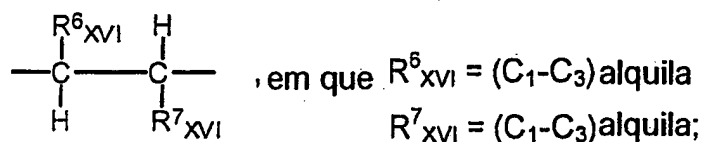
Segundo décimo sexto aspecto, o presente pedido descreve compostos análogos aos descritos no documento WO 92/15567.

10 Desta forma, esta subclasse de compostos (A) consiste de compostos que possuem a fórmula (XVI) a seguir:



em que R^1 e R^2 são conforme definido com referência à fórmula (A);

- Z^{XVI} é grupo da fórmula $(CH_2)_{m_{XVI}}$, em que $m_{XVI} = 1$ a 5 ou grupo da fórmula:

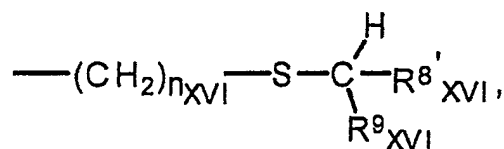


15 em que Z^{XVI} pode compreender opcionalmente outros substituintes selecionados de tal forma que a atividade do derivado não seja prejudicada;

- X^{XVI} representa S, NH ou CH_2 ;

- R^1_{XVI} representa hidrogênio, alquila (C_1-C_3), aril alquila (C_1-C_{10}), em que arila pode ser opcionalmente substituído, arila, cicloalquil (C_5-C_7)

20 alquila (C_1-C_{10}) ou grupo da fórmula:



em que $n_{XVI} = 1$ a 4, R^8_{XVI} é arila, aril alquila (C_1 - C_{10}), cicloalquila (C_5 - C_7) ou cicloalquil (C_5 - C_7) alquila (C_1 - C_{10}) e R^9_{XVI} é hidrogênio, alquila (C_1 - C_{10}) ou arila; R_2^{XVI} e R_5^{XVI} representam hidrogênio, alquila (C_1 - C_3), arila ou arilalquila, em que arila pode ser opcionalmente substituído; em que arila é

5 fenila, fenila substituído, naftila, naftila substituído, piridila ou piridila substituído;

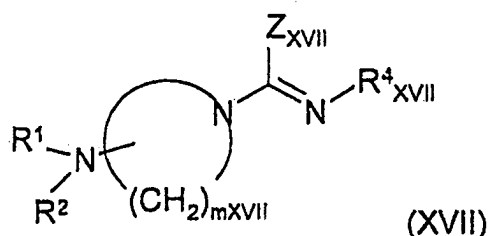
- R_2^{XVI} e R_5^{XVI} são preferencialmente um átomo de hidrogênio;
- m_{XVI} é preferencialmente 2 ou 3;
- X^{XVI} é preferencialmente S ou NH; e
- R_1^{XVI} é preferencialmente selecionado a partir de H ou arila

10 opcionalmente substituído.

R^1 e R^2 preferidos são selecionados conforme especificado para a fórmula A.

Segundo décimo sétimo aspecto, subclasse de compostos (A) compreende compostos que possuem a fórmula (XVII) a seguir, que pode ser

15 considerado análoga aos descritos em EP 680.960:



em que m_{XVII} representa número inteiro de 4 a 6;

- R^4_{XVII} representa átomo de hidrogênio, grupo alquila linear ou ramificado, grupo cicloalquila, grupo cicloalquilalquila, grupo arila substituído ou não substituído ou grupo aralquila substituído ou não substituído; e Z^{XVII}

20 representa R^5_{XVII} ou $A^{XVII}-R^6_{XVII}$, em que A^{XVII} representa S ou O, R^5_{XVII} representa átomo de hidrogênio, grupo alquila inferior, grupo arila substituído ou não substituído ou grupo aralquila substituído ou não substituído e R^6_{XVII} representa grupo alquila inferior, grupo alquenila inferior, grupo alquinila inferior ou grupo aralquila substituído ou não substituído.

Os grupos alquila inferiores são preferencialmente grupos alquila lineares ou ramificados que contêm de um a seis átomos de carbono. Seus exemplos específicos incluem grupos metila, etila, n-propila, iso-propila, n-butila, iso-butila, sec-butila, terc-butila, n-pentila e n-hexila.

5 Os grupos alquila lineares ou ramificados são preferencialmente os que contêm de um a oito átomos de carbono. Seus exemplos específicos incluem grupos metila, etila, n-propila, iso-propila, n-butila, iso-butila, sec-butila, terc-butila, n-pentila, n-hexila, 1,1-dimetilpropila, 1,2-dimetilpropila e 1,2,2-trimetilpropila.

10 Os grupos cicloalquila são preferencialmente os que contêm de três a dez átomos de carbono. Os grupos cicloalquila incluem não apenas grupos monocicloalquila (tais como ciclopentila, ciclohexila e cicloheptila), mas também grupos policicloalquila (tais como bicicloalquila e tricicloalquila). Exemplos dos grupos bicicloalquila incluem grupos norbornila (tais como exo-2-norbornila e endo-
15 2-norbornila), 3-pinanila e biciclo[2.2.2]oct-2-ila, enquanto exemplos dos grupos tricicloalquila incluem grupos adamantila (tais como 1-adamantila e 2-adamantila). Esse grupo cicloalquila pode ser substituído por grupo(s) alquila etc.

Os grupos cicloalquilalquila são preferencialmente os compostos de grupo cicloalquila que contêm de três a dez átomos de carbono com grupo
20 alquila linear ou ramificado que contêm de um a três átomos de carbono. Seus exemplos específicos incluem grupos 1-ciclohexiletila e 1-ciclopropiletila.

Os grupos alquenila inferiores são preferencialmente grupos alquenila lineares ou ramificados que contêm de três a seis átomos de carbono. Seus exemplos específicos incluem grupos alila, 1-metil-2-propenila, 2-metil-2-
25 propenila, cis-2-butenila, trans-2-butenila e 3-metil-2-butenila.

Os grupos alquinila inferiores são preferencialmente os que contêm de três a seis átomos de carbono. Seu exemplo específico inclui grupo 2-propinila.

Os grupos arila substituídos são preferencialmente grupos fenila e naftila, que podem ser substituídos por átomos de halogênio e grupos trifluorometila, alquila inferior, alcóxi inferior, alquiltio inferior, ciano e nitro.

Seus exemplos específicos incluem grupos fenila, 1-naftila, 2-clorofenila, 3-clorofenila, 4-clorofenila, 4-trifluorometilfenila, 3-fluorofenila, 4-fluorofenila, 2-metoxifenila, 4-metoxifenila, 2-tolila e 3-tolila.

Os grupos aralquila são preferencialmente grupos benzila, diarilmetila e tritila.

Os grupos aralquila substituídos são preferencialmente grupos arilalquila compostos de grupo fenila ou naftila, que podem ser substituídos por átomos de halogênio e grupos trifluorometila, alquila inferior, alcóxi inferior, alquiltio inferior, ciano e nitro e grupo alquila linear ou ramificado que contém de um a quatro átomos de carbono.

Seus exemplos específicos incluem grupos benzila, α -metilbenzila, fenetila, 3-fenilpropila, 4-fenilbutila, 4-clorobenzila, 4-fluorobenzila, 4-metoxibenzila, 4-cloro- α -metilbenzila, 4-fluoro- α -metilbenzila e 4-metóxi- α -metilbenzila.

Dentre os compostos representados pela fórmula geral (XVII), exemplos preferíveis incluem aqueles em que:

- m_{XVII} é de 4 a 6;
- R^4_{XVII} é átomo de hidrogênio; grupo alquila linear ou ramificado que contém de um a oito átomos de carbono, grupo cicloalquila que contém de três a dez átomos de carbono, grupo cicloalquilalquila composto de porção cicloalquila que contém de três a dez átomos de carbono e porção alquila que contém de um a três átomos de carbono, grupo arila substituído ou não substituído ou grupo aralquila substituído ou não substituído que conduz porção alquila que contém de um a quatro átomos de carbono;

- R^5_{XVII} é átomo de hidrogênio, grupo alquila que contém de um a seis átomos de carbono, grupo arila substituído ou não substituído ou grupo aralquila substituído ou não substituído que conduz porção alquila que contém de um a quatro átomos de carbono; e

- 5 - R^6_{XVII} é grupo alquila que contém de um a seis átomos de carbono, grupo alquenila que contém de três a seis átomos de carbono, grupo alquinila que contém de três a seis átomos de carbono ou grupo arila substituído ou não substituído.

Exemplos preferíveis dos compostos representados pela fórmula
10 geral (XVII) são os que satisfazem às exigências a seguir:

(1) composto em que m^{XVII} é 5 e R^1 , R^2 e R^3 são um átomo de hidrogênio cada um;

(2) composto em que R^4_{XVII} é grupo cicloalquila, tal como grupos monocicloalquila, bicicloalquila e tricicloalquila. Exemplo preferível do
15 grupo monocicloalquila é grupo ciclohexila; exemplo preferível do grupo bicicloalquila é grupo norbornila, de maior preferência grupo 2-exo-norbornila. Exemplo preferível do grupo tricicloalquila é grupo adamantila, de maior preferência grupo 1-adamantila;

(3) composto em que R^4_{XVII} é grupo fenila substituído ou não
20 substituído ou grupo fenilalquila substituído ou não substituído;

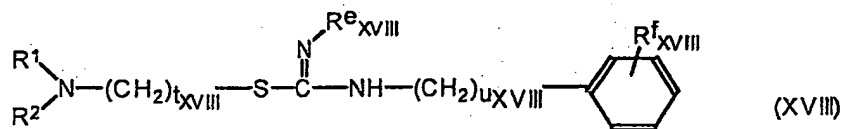
(4) composto em que R^5_{XVII} é átomo de hidrogênio;

(5) composto em que A^{XVII} é S e R^6_{XVII} é grupo alquila inferior; e

(6) composto em que grupo alquila inferior é grupo metila.

R^1 e R^2 são selecionados preferencialmente conforme
25 especificado para a fórmula (A).

Segundo décimo oitavo aspecto, a presente invenção refere-se a compostos não de imidazol que possuem a fórmula (XVIII) a seguir, análoga às descritas em Van der Groot et al (*Eur. J. Med. Chem.* (1992) 27, 511-517):



em que:

- R¹ e R² são conforme definido com referência à fórmula (A);
- Rᵉₓᵛᵀᵀ é H, alquila ou cicloalquila;
- Rᶠₓᵛᵀᵀ é H ou halogênio, particularmente Cl, F, Br ou alquila;
- tₓᵛᵀᵀ é 1 a 3; e
- uₓᵛᵀᵀ é 1 a 4.

Os grupos preferidos R¹ e R² são conforme definido com referência à fórmula (A).

Exemplo representativo é o composto 122 e 167.

O resíduo W conforme definido na fórmula (A) e, particularmente, conforme ilustrado pelas fórmulas (I) a (XVIII), preferencialmente não contém porção imidazol fixada na posição 4 (5) e, de maior preferência, W não contém porção imidazol.

Os compostos podem ser preparados de acordo com um dos esquemas descritos no documento WO 00/06254.

Tratamento de mal de Parkinson, apnéia do sono obstrutiva, demência com corpos de Lewy e/ou demência vascular e seus sintomas:

Os compostos da fórmula (A) de acordo com a presente invenção possuem propriedades agonistas e/ou antagonistas nos receptores de histamina H₃. Eles afetam a síntese e a liberação de monoaminas de histamina ou neuropeptídeos em tecidos cerebrais e periféricos.

Os inventores demonstraram agora que os agonistas inversos e antagonistas receptores de H₃ conforme descrito no presente são capazes de tratar as disfunções do sono/insônia de PD, OSA, narcolepsia, DLB e VD.

A presente invenção fornece, portanto, método de tratamento de mal de Parkinson, apnéia do sono obstrutiva, narcolepsia, demência com corpos de Lewy e/ou demência vascular, que compreende a administração a paciente dele necessitado de quantidade terapeuticamente eficaz de composto da fórmula (A), conforme descrito acima, opcionalmente em combinação com veículo ou excipiente terapeuticamente aceitável.

A presente invenção também se refere ao uso de composto da fórmula (A) para fabricação de medicamento destinado ao tratamento do mal de Parkinson, apnéia do sono obstrutiva, narcolepsia, demência com corpos de Lewy e/ou demência vascular.

A presente invenção também se refere a uma combinação do composto da fórmula (A), conforme definido acima, com uma droga anti-Parkinson.

Da forma utilizada no presente, o tratamento do mal de Parkinson, apnéia do sono obstrutiva, narcolepsia, demência com corpos de Lewy e/ou demência vascular engloba o tratamento de disfunções associadas, especialmente o tratamento de disfunções do sono e vigilância a eles associadas.

Preferencialmente, composto da fórmula (A) pretendido para o tratamento do mal de Parkinson, apnéia do sono obstrutiva, narcolepsia, demência com corpos de Lewy e/ou demência vascular é composto da fórmula (I) a (XVIII).

De maior preferência, método de tratamento do mal de Parkinson, apnéia do sono obstrutiva, narcolepsia, demência com corpos de Lewy e/ou demência vascular compreende a administração a paciente dele necessitado de quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um dos compostos a seguir:

- 1-(5-fenoxipentil)-piperidina;
- 1-(5-fenoxipentil)-pirrolidina;
- N-metil-N-(5-fenoxipentil)-etilamina;
- 1-(5-fenoxipentil)-morfolina;
- N-(5-fenoxipentil)-hexametilenimina;

- N-etil-N-(5-fenoxipentil)-propilamina;
- 1-(5-fenoxipentil)-2-metil-piperidina;
- 1-(5-fenoxipentil)-4-propil-piperidina;
- 1-(5-fenoxipentil)-4-metil-piperidina;
- 5 - 1-(5-fenoxipentil)-3-metil-piperidina;
- 1-acetil-4-(5-fenoxipentil)-piperazina;
- 1-(5-fenoxipentil)-3,5-trans-dimetil-piperidina;
- 1-(5-fenoxipentil)-3,5-cis-dimetil-piperidina;
- 1-(5-fenoxipentil)-2,6-cis-dimetil-piperidina;
- 10 - 4-carboetóxi-1-(5-fenoxipentil)-piperidina;
- 3-carboetóxi-1-(5-fenoxipentil)-piperidina;
- 1-[3-(4-ciclopropilcarbonilfenóxi)propil]-piperidina;
- 1-[3-(4-acetilfenóxi)-2-R-metilpropil]piperidina;
- 1-[3-(4-cianofenóxi)propil]-4-metilpiperidina;
- 15 - 1-[3-(4-cianofenóxi)propil]-3-metilpiperidina;
- 1-[3-(4-acetilfenóxi)-2-S-metilpropil]piperidina;
- 1-{3-[4-(3-oxobutil)fenóxi]propil}piperidina;
- 1-[3-(4-ciano-3-fluorofenóxi)propil]piperidina;
- 1-[3-(4-nitrofenóxi)propil]-3-metilpiperidina;
- 20 - 1-[3-(4-cianofenóxi)propil]-2-metilpiperidina;
- 1-[3-(4-nitrofenóxi)propil]-2-metilpiperidina;
- 1-[3-(4-nitrofenóxi)propil]-4-metilpiperidina;
- 1-[3-(4-cianofenóxi)propil]-2,6-dimetilpiperidina;
- 1-[3-(4-propionilfenóxi)propil]-3-metilpiperidina;
- 25 - 1-[3-(4-ciclobutilcarbonilfenóxi)propil]piperidina;
- 1-[3-(4-ciclopentilcarbonilfenóxi)propil]piperidina;
- 1-[3-(4-cianofenóxi)propil]-cis-2-metil-5-etilpiperidina;
- 1-[3-(4-cianofenóxi)propil]-trans-2-metil-5-etilpiperidina;

- 1-[3-(4-cianofenóxi)propil]-cis-3,5-dimetilpiperidina;
- 1-[3-(4-propionilfenóxi)propil]-4-metilpiperidina;
- 1-[3-(4-propionilfenóxi)propil]-2-metilpiperidina;
- 1-{3-[4-(1-hidroxipropil)fenóxi]propil}-3-metilpiperidina;
- 5 - 1-{3-[4-(1-hidroxipropil)fenóxi]propil}-4-metilpiperidina;
- 1-[3-(4-propionilfenóxi)propil]-2-metilpiperidina;
- 1-[3-(4-propionilfenóxi)propil]-4-metilpiperidino metoxima;
- 1-[3-(4-cianofenóxi)propil]-trans-3,5-dimetilpiperidina;
- 1-[3-(4-ciclopropilcarbonilfenóxi)propil]-trans-3,5-dimetilpiperidina;
- 10 - 1-[3-(4-ciclopropilcarbonilfenóxi)propil]-cis-3,5-dimetilpiperidina;
- 1-[3-(4-carbometoxifenóxi)propil]piperidina;
- 1-[3-(4-propenilfenóxi)propil]-2-metil piperidina;
- 1-[3-(4-propionilfenóxi)propil]-2-metilpiperidina;
- 1-{3-[4-(1-etoxipropil)fenóxi]propil}-2-metil piperidina;
- 15 - 1-[3-(4-propionilfenóxi)propil]-4-metilpiperidina;
- 1-[3-(4-bromofenóxi)propil]piperidina;
- 1-[3-(4-nitrofenóxi)propil]piperidina;
- 1-[3-(4-N,N-dimetilsulfonamidofenóxi)propil]piperidina;
- 1-[3-(4-isopropilfenóxi)propil]piperidina;
- 20 - 1-[3-(4-sec-butilfenóxi)propil]piperidina;
- 1-[3-(4-propilfenóxi)propil]piperidina;
- 1-[3-(4-etilfenóxi)propil]piperidina;
- 1-(5-fenoxipentil)-1,2,3,6-tetraidropiridina;
- 1-[5-(4-nitrofenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 25 - 1-[5-(4-clorofenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-[5-(4-metoxifenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-[5-(4-metilfenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-[5-(4-cianofenóxi)-pentil]-pirrolidina;

- 1-[5-(2-naftilóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-[5-(1-naftilóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-[5-(3-clorofenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-[5-(4-fenilfenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 5 - 1-[5-[2-(5,6,7,8-tetraidronaftil)-óxi]-pentil]-pirrolidina;
- 1-[5-(3-fenilfenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-(5-fenoxipentil)-2,5-di-hidropirrol;
- 1-[5-[1-(5,6,7,8-tetraidronaftil)-óxi]-pentil]-pirrolidina;
- 1-(4-fenoxibutil)-pirrolidina;
- 10 - 1-(6-fenoxihexil)-pirrolidina;
- 1-(5-feniltiopentil)-pirrolidina;
- 1-(4-feniltiobutil)-pirrolidina;
- 1-(3-fenoxipropil)-pirrolidina;
- 1-[5-(3-nitrofenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 15 - 1-[5-(4-fluorofenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-[5-(4-nitrofenóxi)-pentil]-3-metil-piperidina;
- 1-[5-(4-acetilfenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-[5-(4-aminofenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-[5-(3-cianofenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 20 - N-[3-(4-nitrofenóxi)-propil]-dietilamina;
- N-[3-(4-cianofenóxi)-propil]-dietilamina;
- 1-[5-(4-benzoilfenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-[5-[4-(fenilacetil)-fenóxi]-pentil]-pirrolidina;
- N-[3-(4-acetilfenóxi)-propil]-dietilamina;
- 25 - 1-[5-(4-acetamidofenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-[5-(4-fenoxifenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-[5-(4-N-benzamidofenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-[5-[4-(1-hidroxietil)-fenóxi]-pentil]-pirrolidina;

- 1-[5-(4-cianofenóxi)-pentil]-dietilamina;
- 1-[5-(4-cianofenóxi)-pentil]-piperidina;
- N-[5-(4-cianofenóxi)-pentil]-dimetilamina;
- N-[2-(4-cianofenóxi)-etil]-dietilamina;
- 5 - N-[3-(4-cianofenóxi)-propil]-dimetilamina;
- N-[4-(4-cianofenóxi)-butil]-dietilamina;
- N-[5-(4-cianofenóxi)-pentil]-dipropilamina;
- 1-[3-(4-cianofenóxi)-propil]-pirrolidina;
- 1-[3-(4-cianofenóxi)-propil]-piperidina;
- 10 - N-[3-(4-cianofenóxi)-propil]-hexametilenoimina;
- N-[6-(4-cianofenóxi)-hexil]-dietilamina;
- N-[3-(4-cianofenóxi)-propil]-dipropilamina;
- N-3-[4-(1-hidroxietil)-fenóxi]-propil-dietilamina;
- 4-(3-dietilaminopropóxi)-acetofenona oxima;
- 15 - 1-[3-(4-acetilfenóxi)-propil]-piperidina;
- 1-[3-(4-acetilfenóxi)-propil]-3-metil-piperidina;
- 1-[3-(4-acetilfenóxi)-propil]-3,5-trans-dimetil-piperidina;
- 1-[3-(4-acetilfenóxi)-propil]-4-metil-piperidina;
- 1-[3-(4-propionilfenóxi)-propil]-piperidina;
- 20 - 1-[3-(4-acetilfenóxi)-propil]-3,5-cis-dimetil-piperidina;
- 1-[3-(4-formilfenóxi)-propil]-piperidina;
- 1-[3-(4-isobutirilfenóxi)-propil]-piperidina;
- N-[3-(4-propionilfenóxi)-propil]-dietilamina;
- 1-[3-(4-butililfenóxi)-propil]-piperidina;
- 25 - 1-[3-(4-acetilfenóxi)-propil]-1,2,3,6-tetraidropiridina;
- α -(4-acetilfenóxi)- α' -(4-metilpiperidino)p-xilol;
- α -(4-acetilfenóxi)- α' -(3,5-cis-dimetilpiperidino)p-xilol;
- α -(4-acetilfenóxi)- α' -(3,5-trans-dimetilpiperidino)p-xilol;

- α -(4-acetilfenóxi)- α' -(2-metilpirrolidino)p-xilol;
- α -(4-ciclopropilcarbonilfenóxi)- α' -piperidino p-xilol;
- α -(4-ciclopropilcarbonilfenóxi)- α' -(4-metilpiperidino)p-xilol;
- α -(4-ciclopropilcarbonilfenóxi)- α' -pirrolidino p-xilol;
- 5 - 3-fenilpropil 3-(4-metilpiperidino)propil éter;
- 3-fenilpropil 3-(3,5-*cis*-dimetilpiperidino)propil éter;
- 3-fenilpropil 3-(3,5-*trans*-dimetilpiperidino)propil éter;
- 3-fenilpropil 3-(3-metilpiperidino)propil éter;
- 3-fenilpropil 3-pirrolidinopropil éter;
- 10 - 3-(4-clorofenil)propil 3-(4-metilpiperidino)propil éter;
- 3-(4-clorofenil)propil 3-(3,5-*cis*-dimetilpiperidino)propil éter;
- 3-(4-clorofenil)propil 3-(3,5-*trans*-dimetilpiperidino)propil éter;
- 4-(6-piperidinohexilamino)quinolina;
- 2-metil 4-(3-piperidinopropilamino)quinolina;
- 15 - 2-metil 4-(6-piperidinohexilamino)quinolina;
- 7-cloro-4-(3-piperidinopropilamino)quinolina;
- 7-cloro-4-(4-piperidinobutilamino)quinolina;
- 7-cloro-4-(8-piperidinooctilamino)quinolina;
- 7-cloro-4-(10-piperidinodecilamino)quinolina;
- 20 - 7-cloro-4-(12-piperidinododecilamino)quinolina;
- 7-cloro-4-(4-(3-piperidinopropóxi)fenilamino)quinolina;
- 7-cloro-4-(2-(4-(3-piperidinopropóxi)fenil)etilamino)quinolina;
- 5-nitro-2-(5-piperidinopentilamino)piridina;
- 3-nitro-2-(6-piperidinopentilamino)piridina;
- 25 - 5-amino-2-(6-piperidinopentilamino)piridina;
- 2-(6-piperidinohexilamino)quinolina;
- *N*-(4-clorobenzil)-*N'*-ciclohexil-3-piperidinopropil isotiouréia;
- 2-(6-piperidinohexilamino)benzotiazol;

- 10-piperidinodecilamina;
- 3-fenilpropil 3-(*N,N*-dietilamino)propil éter;
- *N*-(3-(*N,N*-dietilamino)propil)*N'*-feniluréia;
- *N*-ciclohexilmetil-*N'*-(3-piperidinopropil)guanidina;
- 5 - *N*-(4-bromobenzil)-*N'*-(4-piperidinobutil)sulfamida;
- 3-cloro-*N*-(4-piperidinobutil)-*N*-metil-benzeno sulfonamida;
- *N*-(4-clorobenzil)-2-(4-piperidinometil)fenil)etanamidina;
- 1-(5-ciclohexilpentanoil)-1,4-bipiperidina;
- cis-1-(6-ciclohexil-3-hexen-1-il)piperidina;
- 10 - trans-1-(6-ciclohexil-3-hexen-1-il)piperidina; e
- 1-(2-(5,5-dimetil-1-hexin-1-il)ciclopropil)piperidina.

Segundo realização preferida, o método de tratamento de acordo com a presente invenção compreende a administração a paciente dele necessitado de quantidade terapeuticamente eficaz de 3-(4-clorofenil)propil 3-piperidinopropil éter, opcionalmente em combinação com veículo ou excipiente
15 terapeuticamente aceitável.

A presente invenção refere-se ainda ao uso de 3-(4-clorofenil)propil 3-piperidinopropil éter para a fabricação de medicamento destinado ao tratamento de mal de Parkinson, apnéia do sono obstrutiva,
20 narcolepsia, demência com corpos de Lewy e/ou demência vascular, particularmente o tratamento dos seus sintomas.

Da forma utilizada no presente, "apnéia do sono obstrutiva" (também denominada no presente "OSA") indica disfunção respiratória que ocorre principalmente durante o sono com conseqüências que podem persistir
25 ao longo das horas acordadas na forma de sonolência. Esta doença cada vez mais bem reconhecida é caracterizada pelo colapso periódico das vias aéreas superiores durante o sono com apnéias (cessação periódica da respiração), hipópnéias (redução repetitiva da respiração) ou redução contínua ou

sustentada da ventilação e sonolência excessiva durante o dia, defeitos neurocognitivos e depressão. Ela afeta quase todos os sistemas do corpo, resultando, nomeadamente, na maior incidência de disfunções cardiovasculares (Qureshi e Ballard, *J. Allergy and Clin. Immunol.*, 2003, 112, 643). Não há tratamento farmacológico conhecido para OSA.

“Mal de Parkinson” (“PD”) indica PD idiopático ou parkinsonismo idiopático descrito por James Parkinson em 1817. Os sintomas clínicos de PD incluem tremor em repouso, bradiquinesia (lentidão de movimentos voluntários) ou aquinesia (redução ou ausência de movimentos), roda dentada ou rigidez dos tubos principais e dificuldades de postura, que causam dificuldade para virar-se e postura inclinada. O marco patológico é a presença de inclusões eosinofílicas intracitoplasmáticas (corpos de Lewy), além da perda de neurônios na substância *nigra pars compacta*. Além dos principais sinais de PD no início e controle dos movimentos que constituem o núcleo da doença, grande parte dos pacientes com PD 15
exibe disfunções da vigília e do sono. Estas “disfunções da vigília e do sono associadas à PD” incluem, particularmente, insônia, disfunções de início e manutenção do sono, fragmentação do sono, parasonias, distúrbios da respiração no sono, excessivo sono diurno (incluindo “ataques de sono”) e disritmia circadiana (inversão do ritmo de períodos de sono e acordados).

20 Demência com corpos de Lewy resulta do acúmulo desses corpos no córtex (embora o seu acúmulo no complexo nigroestriatal seja observado em PD, doença degenerativa relacionada). Ela é caracterizada por impedimento cognitivo, distúrbios de atenção, alucinações, depressão e disfunções do sono.

25 “Demência vascular”, a segunda causa mais freqüente de demência depois do mal de Alzheimer, é caracterizada por perda aguda de memória, orientações e funções executivas e é freqüentemente associada a lesões cerebrovasculares demonstráveis em pacientes que sofrem de hipertensão, diabetes, hiperlipidemia e apnéia do sono por vários anos.

"Farmaceuticamente" ou "farmaceuticamente aceitáveis" designam entidades moleculares e composições que não produzem reação adversa, alérgica ou outra indesejada quando administradas a animais ou seres humanos, conforme apropriado.

5 Da forma utilizada no presente, "veículo farmaceuticamente aceitável" inclui quaisquer diluentes, adjuvantes, excipientes ou veículos, tais como agentes conservantes, cargas, agentes desintegrantes, agentes umectantes, agentes emulsificantes, agentes suspensores, solventes, meios de dispersão, revestimentos, agentes antibacterianos e antifúngicos, agentes
10 retardantes da absorção e isotônicos e similares. O uso desses meios e agentes para substâncias farmaceuticamente ativas é bem conhecido na técnica. Exceto com relação à incompatibilidade de qualquer agente ou meio convencional com o ingrediente ativo, é contemplado o seu uso nas composições terapêuticas. Ingredientes ativos suplementares podem também
15 ser incorporados às composições.

No contexto da presente invenção, o termo "tratamento", da forma utilizada no presente, indica reversão, alívio, inibição do progresso ou prevenção da disfunção ou condição à qual esse termo se aplica ou um ou mais sintomas dessa disfunção ou condição.

20 "Quantidade terapeuticamente eficaz" indica quantidade de composto/medicamento de acordo com a presente invenção eficaz na produção do efeito terapêutico desejado.

Segundo a presente invenção, o termo "paciente" ou "paciente dele necessitado" destina-se a mamífero humano ou não humano afetado ou
25 propenso a ser afetado com disfunção neuropsicológica. Preferencialmente, o paciente é ser humano.

"Droga anti-Parkinson" designa qualquer agente normalmente utilizado e administrado para tratar, evitar ou minimizar os efeitos do mal de

Parkinson. Drogas anti-Parkinson comuns incluem levodopa, ropinorol, lisurida, bromocriptina e pramixepol.

As "combinações" de acordo com a presente invenção designam combinação de dois ingredientes ativos que são administrados simultânea,
5 separada ou seqüencialmente.

O composto ou medicamento de acordo com a presente invenção pode ser administrado por vias oral, parenteral ou local, em que o ingrediente ativo é combinado com veículo ou excipiente terapeuticamente apropriado.

10 Segundo a presente invenção, a administração oral do composto ou medicamento em formulação apropriada é convenientemente utilizada. Formulações que são apropriadas para administração oral a paciente incluem unidades discretas, tais como cápsulas, pastilhas ou tabletes, em que cada qual contém quantidade previamente determinada do composto da fórmula (A);
15 elas também incluem pó ou grânulos; como solução ou suspensão em líquido aquoso ou líquido não aquoso; ou como emulsão líquida de óleo em água ou emulsão líquida de água em óleo.

Os níveis de dosagem real de compostos da fórmula (A) de acordo com a presente invenção podem ser variados de forma a obter
20 quantidade de ingrediente ativo que é eficaz para obter reação terapêutica desejada para composição específica e método de administração. O nível de dosagem selecionado depende, portanto, do efeito terapêutico desejado, da via de administração, da duração desejada de tratamento e outros fatores, tais como a condição do paciente.

25 A dose diária total dos compostos úteis de acordo com a presente invenção administrada a hospedeiro em doses isoladas ou divididas pode ser em quantidades, por exemplo, de cerca de 0,001 a cerca de 100 mg/kg de peso do corpo por dia e, preferencialmente, de 0,01 a 10 mg/kg/dia. Dose

eficaz apropriada estará geralmente na faixa de 10 a 500 mg por dia e de 1 a 10 mg/dia para compostos particularmente ativos.

Exemplo de regime de dosagem pode ser a administração isolada de agonistas inversos/antagonistas de H3 conforme descrito no presente (tal como 3-(4-clorofenil)propil 3-piperidinopropil éter) uma vez por dia de manhã em dose oral de 30 a 50 mg para acompanhar o tratamento habitual com agentes dopaminérgicos.

Composições de dosagem unitária podem conter quantidades desses submúltiplos como pode ser utilizado para compor a dose diária. Compreender-se-á, entretanto, que o nível de dosagem específico para qualquer paciente específico dependerá de uma série de fatores que incluem o peso do corpo, saúde geral, sexo, alimentação, tempo e via de administração, velocidades de absorção e excreção, combinação com outras drogas e severidade da doença específica sendo tratada.

Estas doses são administradas com base no composto e deverão ser adaptadas para os seus sais, hidratos ou sais hidratados.

A quantidade de cada componente administrado é determinada pelos médicos atendentes levando em consideração a etiologia e a severidade da doença, da condição e da idade do paciente, a potência de cada componente e outros fatores.

A presente invenção é agora ilustrada pelos exemplos a seguir.

EXEMPLO 1

TRATAMENTO DAS DISFUNÇÕES DO SONO/INSÔNIA DE PD COM AGONISTAS

INVERSOS/ANTAGONISTAS DE H3 HISTAMINA

Parkinsonismo foi induzido experimentalmente em grupo de gatos por meio de tratamento com a neurotoxina química MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina) que remove seletivamente os neurônios dopaminérgicos e reproduz os impedimentos motores de PD humano. O grupo

de gatos exibiu notável desorganização dos seus padrões de sono e insônia.

Conforme determinado por meio de registros eletromiográficos e de EEG, o tratamento com BF 2.649 (3-(4-clorofenil)propil 3-piperidinopropil éter), antagonista de H3 potente e seletivo, em dose oral de 10 mg/kg, normalizou estes padrões de sono e insônia. Particularmente, os longos períodos de sono que substituem, neste modelo de PD em animais, a sucessão de períodos de sono e insônia, alteração propensa a corresponder à sonolência diurna excessiva experimentada por grande proporção de pacientes humanos, foram suprimidos em grande parte mediante administração desta droga.

Estes dados, obtidos em modelo muito confiável de PD, demonstram que o tratamento de agonistas inversos e antagonistas de histamina H3 é capaz não apenas de tratar a sonolência diurna excessiva que é tão prejudicial na vida diária de pacientes com PD, mas também restabelecer arquitetura de sono normal.

EXEMPLO 2

TRATAMENTO DE APNÉIA DO SONO OBSTRUTIVA COM AGONISTAS INVERSOS E

ANTAGONISTAS DE HISTAMINA H3

Em grupo de dez pacientes machos com diagnóstico de OSA, confirmado por meio de polissonografia realizada durante uma noite em ambiente de hospital, avaliação Epworth acima de 12 e índice de massa corporal de menos de 35, efeito de tratamento de três dias com BF 2.649 (3-(4-clorofenil)propil 3-piperidinopropil éter) foi determinado em teste cego isolado contra placebo, em dose oral fixa de 40 mg uma vez por dia.

Este tratamento resultou em todos os pacientes em clara redução (em mais de 60%) do número de episódios de sonolência diurna e total prevenção da ocorrência de episódios de sono diurno. Além disso, a duração do sono noturno não foi reduzida e sua qualidade foi aprimorada. Este teste clínico estabelece pela primeira vez a utilidade de agonistas inversos e antagonistas de H3 em OSA.

EXEMPLO 3

TRATAMENTO DE DEMÊNCIA COM CORPOS LEWI COM AGONISTAS INVERSOS E

ANTAGONISTAS DE HISTAMINA H3

Geralmente, demência com corpos Lewi é tratada com inibidores da acetilcolinesterase, tais como donepezil, rivastigmina ou galantamina. Estes agentes aumentam a concentração de acetilcolina no espaço extracelular cerebral. Combinações de composto de acordo com a presente invenção e um destes agentes foram testadas em ratos. A droga foi selecionada a partir de donepezil, rivastigmina ou galantamina e administrada em combinação com 3-(4-clorofenil)propil 3-piperidinopropil éter em ratos. Análise dos cérebros de ratos por meio de microdiálise demonstrou que o aumento da concentração de acetilcolina foi potencializado com coadministração do composto de acordo com a presente invenção. As combinações foram bem toleradas pelos ratos, particularmente com relação aos parâmetros cardiovasculares.

15

EXEMPLO 4

TRATAMENTO DE PD COM AGONISTAS INVERSOS E ANTAGONISTAS DE HISTAMINA H3

EM COMBINAÇÃO COM DROGA ANTIPARKINSONIANA

Combinações de composto de acordo com a presente invenção e droga anti-Parkinson foram selecionadas a partir de ropinirol, lisurida, bromocriptina, levodopa, pramiprexol e administradas em combinação com 3-(4-clorofenil)propil 3-piperidinopropil éter em dose de 40 mg p. o. Sintomas motores foram significativamente aprimorados. A combinação de acordo com a presente invenção permitiu a administração de doses mais baixas da droga anti-Parkinson.

25

EXEMPLO 5

TRATAMENTO DE NARCOLEPSIA COM AGONISTAS INVERSOS E ANTAGONISTAS DE

HISTAMINA H3

Dois estudos clínicos foram conduzidos sobre pacientes que sofrem de apnéia do sono obstrutiva (OSA) em teste cego isolado ou cego

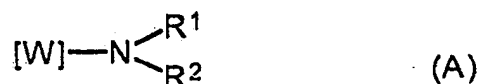
duplo contra placebo com teste polissonográfico sobre pacientes.

Nos dois estudos, pacientes receberam 3-(4-clorofenil)propil 3-piperidinopropil éter a 40 mg p. o. uma vez por dia durante três e sete dias.

- Nos dois estudos, a sonolência diurna foi melhorada de acordo com o teste de Epworth ou a frequência de sonecas ou sonolência diurna. A sonolência diurna média pôde ser reduzida em até 50%.
- 5

REIVINDICAÇÕES

1. USO DE UM COMPOSTO, caracterizado pelo fato de que possui a fórmula geral (A):

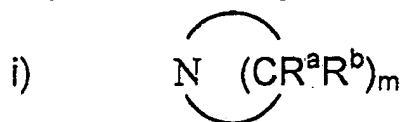


5 em que:

- W é um resíduo que proporciona atividade antagonista e/ou agonista em receptores de H₃ histamina quando ligados a um anel de imidazol na posição 4 (5);

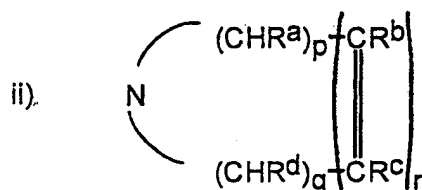
- R¹ e R² podem ser idênticos ou diferentes e representam
10 independentemente:

- uma alquila inferior ou cicloalquila;
- ou estão em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual são ligados,
- um anel que contém nitrogênio saturado:



15 em que m varia de 2 a 8; ou

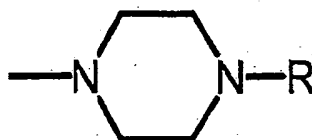
- anel que contém nitrogênio insaturado não-aromático:



em que p e q variam de 0 a 3, independentemente, e r varia de 0 a 4, desde que p e q não sejam simultaneamente 0 e $2 \leq p + q + r \leq 8$;

20 R^{a-d} são independentemente um átomo de hidrogênio ou grupo alquila inferior, cicloalquila ou carboalcóxi; ou

- um grupo morfolino; ou
- um grupo piperazino N-substituído:



em que R é um grupo alquila inferior, cicloalquila, carboalcóxi, arila, arilalquila, alcanoíla ou aroíla;

bem como seus sais farmaceuticamente aceitáveis, seus hidratos, seus sais hidratados, as estruturas cristalinas polimórficas destes compostos e seus isômeros óticos, racematos, diaestereoisômeros e enantiômeros, para a preparação de medicamento destinado ao tratamento do mal de Parkinson, apnéia do sono obstrutiva, narcolepsia, demência com corpos de Lewy e/ou demência vascular.

2. USO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R¹ e R² são independentemente um grupo alquila inferior.

3. USO, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R¹ e R² são independentemente um grupo etila.

4. USO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que -NR¹R² é um anel que contém nitrogênio saturado:



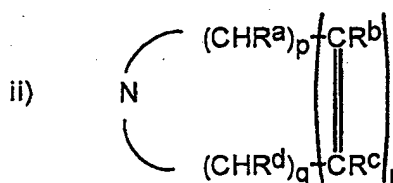
em que m é conforme descrito na reivindicação 1.

5. USO, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que m é 4, 5 ou 6.

6. USO, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que -NR¹R² representa um grupo piperidila.

7. USO, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que -NR¹R² representa um grupo pirrolidinila.

8. USO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que -NR¹R² é um anel que contém nitrogênio insaturado não-aromático:



em que R^{a-d} , p , q e r são conforme descritos na reivindicação 1.

9. USO, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que p , q e r são 1 ou 2, de maior preferência p é 2 e q e r são 1.

5 10. USO, de acordo com uma das reivindicações 4 a 9, caracterizado pelo fato de que R^{a-d} representam, cada um, um átomo de hidrogênio.

11. USO, de acordo com uma das reivindicações 4 a 9, caracterizado pelo fato de que o anel que contém nitrogênio (i) ou (ii) é
10 substituído, preferencialmente mono ou di-substituído, de maior preferência mono-substituído, com um grupo alquila.

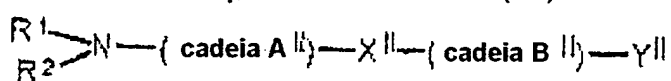
12. USO, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o anel que contém nitrogênio é mono-substituído com um grupo metila.

13. USO, de acordo com uma das reivindicações 11 ou 12,
15 caracterizado pelo fato de que o(s) substituinte(s) está(ão) na posição meta em relação ao átomo de nitrogênio.

14. USO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que $-NR^1R^2$ é um grupo morfolino.

15. USO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo
20 fato de que $-NR^1R^2$ é um grupo piperazino N-substituído, preferencialmente o N-acetilpiperazino.

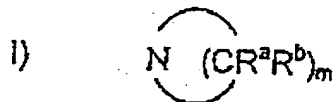
16. USO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o mencionado composto é de fórmula (IIa):



(IIa)

em que:

- R^1 e R^2 formam, junto com o átomo de nitrogênio ao qual são ligados, um anel que contém nitrogênio saturado:



5 em que m varia de 2 a 8; ou

R^{a-b} é independentemente um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila linear ou ramificado que contém de 1 a 6 átomos de carbono; e

a cadeia A'' selecionada a partir de grupo alquila não-ramificado – $(CH_2)_{n_{II}}$ em que n_{II} é 3;

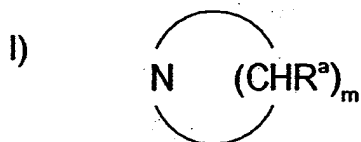
10 o grupo X'' é -O-;

a cadeia B'' é uma alquila não-ramificada que compreende 3 átomos de carbono; e

o grupo Y'' representa um grupo fenila, não-substituído ou mono ou poli-substituído com um ou mais substituintes idênticos ou diferentes
15 selecionados a partir de átomos de halogênio, OCF_3 , CHO , CF_3 , $SO_2N(\text{alquil})_2$, NO_2 , $S(\text{arila})$, $SCH_2(\text{fenila})$, um alceno ramificado ou não-ramificado, um alcino ramificado ou não-ramificado opcionalmente substituído com radical trialkylsilyl, -O(alquila), -O(arila), $-CH_2CN$, uma cetona, um aldeído, uma sulfona, um acetal, um álcool, um grupo alquila linear ou ramificado que contém
20 de um a seis átomos de carbono, $-CH=CH-CHO$, $-C(\text{alquil})=N-OH$, $-C(\text{alquil})=N-O(\text{alquil})$, $-CH=NOH$, $-CH=NO(\text{alquil})$, $-C(\text{alquil})=NH-NH-CONH_2$, um grupo O-fenila ou $-OCH_2(\text{fenil})$, $-C(\text{cicloalquil})=NOH$, $-C(\text{cicloalquil})=N-O(\text{alquil})$;

ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos ou sais hidratados, ou as estruturas cristalinas polimórficas desses compostos ou seus
25 isômeros óticos, racematos, diaestereoisômeros ou enantiômeros.

17. USO, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que $-NR^1R^2$ é um anel que contém nitrogênio saturado:



R^a e m são conforme descrito na reivindicação 16.

18. USO, de acordo com uma das reivindicações 16 ou 17, caracterizado pelo fato de que m é 4 ou 5.

5 19. USO, de acordo com uma das reivindicações 16 a 18, caracterizado pelo fato de que $-NR^1R^2$ é selecionado a partir do grupo que consiste em piperidila, pirrolidinila.

20. USO, de acordo com uma das reivindicações 16 a 19, caracterizado pelo fato de que R^a é um átomo de hidrogênio.

10 21. USO, de acordo com uma das reivindicações 16 a 20, caracterizado pelo fato de que o anel que contém nitrogênio (i) é um dentre mono e di-substituídos.

22. USO, de acordo com uma das reivindicações 16 a 21, caracterizado pelo fato de que o anel que contém nitrogênio (i) é mono-substituído com um grupo alquila.

23. USO, de acordo com uma das reivindicações 16 a 22, caracterizado pelo fato de que o anel que contém nitrogênio é mono-substituído com um grupo metila.

20 24. USO, de acordo com uma das reivindicações 16 a 23, caracterizado pelo fato de que o(s) substituinte(s) encontra(m)-se na posição beta em relação ao átomo de nitrogênio.

25 25. USO, de acordo com uma das reivindicações 16 a 24, caracterizado pelo fato de que Y^{II} representa um grupo fenila pelo menos mono-substituído com um átomo de halogênio, ceto-substituinte que pode incluir uma cetona alifática de cadeia linear ou ramificada que compreende de um a oito átomos de carbono e que contém opcionalmente um grupo hidroxila,

uma cicloalquilcetona, uma arilalquilcetona ou arilalquenilcetona em que o grupo arila é opcionalmente substituído ou uma heteroarila cetona.

26. USO, de acordo com uma das reivindicações 16 a 25, caracterizado pelo fato de que Y^{II} é um grupo fenila pelo menos mono-
 5 substituído com um átomo de halogênio, -CHO, uma cetona, um aldeído, -CH=CH-CHO, -C(alquil)=N-OH, -C(alquil)=N-O(alquil), -CH=N-OH, -CH=NO(alquil), -C(cicloalquil)=NOH, -C(cicloalquil)=N-O(alquil).

27. USO, de acordo com uma das reivindicações 16 a 26, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado a partir de:

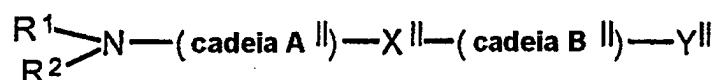
- 10 - 3-fenilpropil-3-piperidinopropil éter;
- 3-(4-clorofenil)propil-3-piperidinopropil éter;
- 3-fenilpropil 3-(4-metilpiperidino)propil éter;
- 3-fenilpropil 3-(3,5-cis-dimetilpiperidino)propil éter;
- 3-fenilpropil 3-(3,5-trans-dimetilpiperidino)propil éter;
- 15 - 3-fenilpropil 3-(3-metilpiperidino)propil éter;
- 3-fenilpropil 3-pirrolidinopropil éter;
- 3-(4-clorofenil)propil 3-(4-metilpiperidino)propil éter;
- 3-(4-clorofenil)propil 3-(3,5-cis-dimetil piperidino)propil éter;
- 3-(4-clorofenil)propil 3-(3,5-trans-dimetil piperidino)propil éter;

20 ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos ou sais hidratados, ou as estruturas cristalinas polimórficas destes compostos ou seus isômeros óticos, racematos, diaestereoisômeros ou enantiômeros.

28. USO, de acordo com uma das reivindicações 16 a 27, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado a partir de 3-(4-
 25 clorofenil)propil-3-piperidino-propiléter ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos ou sais hidratados, ou as estruturas cristalinas polimórficas deste composto ou seus isômeros óticos, racematos, diaestereoisômeros ou enantiômeros.

29. USO, de acordo com uma das reivindicações 16 a 28, caracterizado pelo fato de que o composto encontra-se na forma de um sal farmacologicamente aceitável e o mencionado sal é selecionado a partir do grupo que consiste em cloridrato, bromidrato, maleato de hidrogênio ou oxalato de hidrogênio.

30. USO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que possui a fórmula geral (IIa) e (IIb) a seguir:



ou



10

em que:

- R^1 e R^2 são conforme descritos na reivindicação 1, referente à fórmula geral (A);
- a cadeia A^{II} representa uma cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificada, saturada ou insaturada, que contém de um a seis átomos de carbono, em que é possível que a cadeia de hidrocarboneto saturada seja interrompida por um heteroátomo tal como um átomo de enxofre;
- X^{II} representa átomo de oxigênio ou enxofre, -NH-, -NHCO-, -N(alquil)CO-, -NHCONH-, -NH-CS-NH-, -NHCS-, -O-CO-, -CO-O-, -OCONH-, -OCON(alquil)-, -OCON(alceno), -OCONH-CO-, -CONH-, -CON(alquil)-, -SO-, -CO-, -CHOH-, -N(alquila saturado ou insaturado), -S-C(=NY^{II})-NH-Y^{II}, com Y^{II} idênticos ou diferentes, conforme descrito na reivindicação 16, ou -NR_{II}-C(=NR^{II})-NR^{II}-, em que R_{II} e R^{II} indicam um átomo de hidrogênio ou um radical alquila inferior e R^{II} indica um átomo de hidrogênio ou outro grupo com alta eletronegatividade, tal como o grupo ciano ou COY₁^{II}, em que Y₁^{II} indica grupo alcóxi;

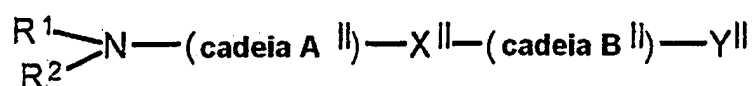
20

25

- a cadeia B^{II} representa um grupo arila, arilalquila ou arilalcanoíla, uma cadeia alquileno linear $-(CH_2)_{n_{II}}-$, em que n é um número inteiro que pode variar de 1 a 5 ou uma cadeia alquileno ramificada que contém de 2 a 8 átomos de carbono, em que a cadeia alquileno é
5 opcionalmente interrompida por 1 ou uma série de átomos de oxigênio ou enxofre, ou um grupo $-(CH_2)_{n_{II}}-O-$ ou $-(CH_2)_{n_{II}}-S-$ em que n_{II} é um número inteiro igual a 1 ou 2;

- Y^{II} representa um grupo alquila linear ou ramificado que contém de 1 a 8 átomos de carbono; uma cicloalquila que contém de 3 a 6
10 átomos de carbono; grupo bicicloalquila; grupo cicloalquenila; grupo arila tal como grupo fenila opcionalmente substituído; radical heterocíclico de cinco ou seis membros que contém um ou dois heteroátomos selecionados a partir de átomos de nitrogênio ou enxofre, em que o mencionado radical heterocíclico é opcionalmente substituído; ou também radical bicíclico
15 resultante da fusão de anel de benzeno a um heterociclo, conforme definido acima.

31. USO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que possui a fórmula (IIa) e (IIb) a seguir:



20 ou



em que:

- R¹ e R² são conforme descritos na reivindicação 1, referente à fórmula geral (A);
- 25 - a cadeia A^{II} representa um grupo alquila não-ramificado, ramificado ou insaturado $-(CH_2)_{n_{II}}$, em que n_{II} é um número inteiro que pode variar de 1 a 8 e, preferencialmente, de 1 a 4; um grupo alceno ramificado ou não-

ramificado que compreende de 1 a 8 átomos de carbono, preferencialmente de 1 a 4 átomos de carbono; um grupo alcino ramificado ou não-ramificado que compreende de 1 a 4 átomos de carbono;

- o grupo X'' representa $-CONH-$, $-CON(alqu Coastil)-$, $-CON(alceno)-$, $-OCO-$, $-OCSNH-$, $-CH_2-$, $-O-$, $-OCH_2CO-$, $-S-$, $-CO-$, $-CS-$, amina, alquila saturado ou insaturado;

- a cadeia B'' representa uma alquila inferior não-ramificada, ramificada ou insaturada que compreende de 1 a 8 átomos de carbono, preferencialmente de 1 a 5 átomos de carbono; $-(CH_2)_{n_{II}}(heteroátomo)-$, em que o heteroátomo é preferencialmente um átomo de enxofre ou oxigênio e n_{II} é um número inteiro que pode variar de 1 a 5, preferencialmente de 1 a 4;

- o grupo Y'' representa um grupo fenila, não substituído, mono ou polissubstituído com um ou mais substituintes idênticos ou diferentes selecionados a partir de átomos de halogênio, OCF_3 , CHO , CF_3 , $SO_2N(alqu Coastil)_2$ tal como $SO_2N(CH_3)_2$, NO_2 , $S(alqu Coastil)$, $S(arila)$, $SCH_2(fenila)$, alceno ramificado ou não-ramificado, alcino ramificado ou não-ramificado opcionalmente substituído com radical trialkilsilila, $-O(alqu Coastil)$, $-O(arila)$, $-CH_2CN$, uma cetona, um aldeído, uma sulfona, um acetal, um álcool, uma alquila inferior, $-CH=CH-CHO$, $-C(alqu Coastil)=N-OH$, $-C(alqu Coastil)=N-O(alqu Coastil)$ e outros derivados ceto, $-CH=NOH$, $-CH=NO(alqu Coastil)$ e outros derivados de aldeído, $-C(alqu Coastil)=NH-NH-CONH_2$, um grupo O-fenila ou $-OCH_2(fenila)$, $-C(cicloalqu Coastil)=NOH$, $-C(cicloalqu Coastil)=N-O(alqu Coastil)$, um heterociclo opcionalmente substituído, um heterociclo que compreende heteroátomo de enxofre, uma cicloalquila, um grupo bicíclico e preferencialmente um grupo norbornila, um anel fenila fundido com um heterociclo que compreende um heteroátomo de nitrogênio ou com um carbociclo ou um heterociclo que possui função ceto; uma alquila inferior ramificada ou não-ramificada que compreende de 1 a 8 átomos de carbono; um alcino ramificado ou não-

ramificado que compreende de 1 a 8 átomos de carbono, preferencialmente de 1 a 5 átomos de carbono; uma alquila linear ou ramificada mono ou polissubstituída com grupos fenila que não são substituídos ou são mono ou polissubstituídos; uma fenil alquil cetona em que o grupo alquila é
 5 ramificado, não-ramificado ou cíclico; uma benzofenona substituída ou não-substituída; um álcool fenílico substituído ou não-substituído, ramificado ou não-ramificado ou cíclico; um alceno ramificado ou não-ramificado; um grupo piperidila; um grupo fenilcicloalquila; um grupo policíclico, particularmente um grupo fluorenila, um grupo naftila ou poli-hidronaftila ou um grupo
 10 indanila; um grupo fenol; uma cetona ou derivado ceto; um grupo difenila; um grupo fenoxifenila; um grupo benziloxifenila.

32. USO, de acordo com uma das reivindicações 30 ou 31, caracterizado pelo fato de que X'' é selecionado a partir de -O-, -NH-, -CH₂-, -CONH-, -NHCO-, -NHCONH- e representa de maior preferência um átomo de
 15 oxigênio.

33. USO, de acordo com uma das reivindicações 30 a 32, caracterizado pelo fato de que Y'' é selecionado a partir de um grupo alquila linear ou ramificado; grupo cicloalquila, particularmente grupo ciclopentila ou ciclohexila; grupo fenila não-substituído ou mono-substituído, em que o
 20 substituinte preferido é o átomo de halogênio, particularmente o cloro; um radical heterocíclico, particularmente N-óxido de piridila ou radicais pirazinila; radical bicíclico tal como um radical benzotiazolila, em que Y'' é de maior preferência um grupo fenila não-substituído ou mono-substituído, conforme definido acima.

34. USO, de acordo com uma das reivindicações 30 a 32, caracterizado pelo fato de que Y'' representa um grupo fenila ao menos mono-substituído com substituinte ceto, particularmente cetona alifática de cadeia linear ou ramificada que compreende de 1 a 8 átomos de carbono e contém
 25

opcionalmente um grupo hidroxila, uma cicloalquilcetona, uma aril alquil cetona ou arilalquenilcetona, em que o grupo arila é opcionalmente substituído, ou uma heteroaril cetona, preferencialmente cicloalquilcetona; um substituinte oxima ou átomo de halogênio.

5 35. USO, de acordo com uma das reivindicações 30 a 32, caracterizado pelo fato de que Y'' é um grupo fenila pelo menos mono-substituído com -CHO, uma cetona, um aldeído, -CH=CH-CHO, -C(alquil)=N-OH, -C(alquil)=N-O(alquila) e outros derivados ceto, -CH=N-OH, -CH=NO(alquila) e outros derivados de aldeído, -C(cicloalquil)=NOH, -
10 C(cicloalquil)=N-O(alquila).

36. USO, de acordo com uma das reivindicações 30 a 35, caracterizado pelo fato de que a cadeia A'' é uma cadeia $-(CH_2)_n$, em que n varia de 1 a 6, preferencialmente de 1 a 4 e a cadeia A'' representa especialmente $-(CH_2)_3$.

15 37. USO, de acordo com uma das reivindicações 30 a 36, caracterizado pelo fato de que a cadeia B'' é $-(CH_2)_2$ ou $-(CH_2)_3$.

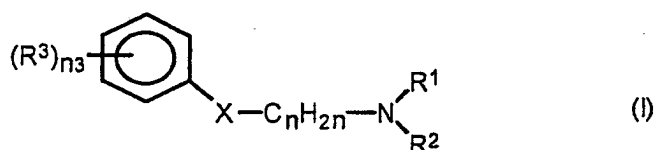
38. USO, de acordo com uma das reivindicações 30 a 37, caracterizado pelo fato de que X é um átomo de oxigênio, a cadeia A representa $-(CH_2)_3$ e, para compostos da fórmula (IIa), a cadeia B também
20 representa $-(CH_2)_3$.

39. USO, de acordo com uma das reivindicações 30 a 38, caracterizado pelo fato de que é um dos compostos a seguir:

- 3,3-dimetilbutil 3-piperidinopropil éter;
- 3-fenilpropil 3-piperidinopropil éter;
- 25 - 3-(4-clorofenil)propil 3-piperidinopropil éter;
- 2-benzotiazol 3-piperidinopropil éter;
- 3-fenilpropil 3-(4-metilpiperidino)propil éter;
- 3-fenilpropil 3-(3,5-cis-dimetilpiperidino)propil éter;

- 3-fenilpropil 3-(3,5-trans-dimetilpiperidino)propil éter;
- 3-fenilpropil 3-(3-metilpiperidino)propil éter;
- 3-fenilpropil 3-pirrolidinopropil éter;
- 3-(4-clorofenil)propil 3-(4-metilpiperidino)propil éter;
- 5 - 3-(4-clorofenil)propil 3-(3,5-cis-dimetil piperidino)propil éter;
- 3-(4-clorofenil)propil 3-(3,5-trans-dimetil piperidino)propil éter;
- 3-fenilpropil 3-(N,N-dietilamino)propil éter;
- carbamato de N-fenil-3-piperidinopropila;
- carbamato de N-pentil-3-piperidinopropila;
- 10 - carbamato de (S)-(+)-N-[2-(3,3-dimetil)butil]-3-piperidinopropila;
- 3-ciclopentil-N-(3-(1-pirrolidinil)propil)propanamida;
- N-ciclohexil-N'-(1-pirrolidinil-3-propil)uréia;
- 2-((2-piperidinoetil)amino)benzotiazol;
- 5-piperidinopentilamina;
- 15 - 2-nitro-5-(6-piperidinohexil)piridina;
- 3-nitro-2-(6-piperidinohexilamino)piridina;
- 2-(6-piperidinohexilamino)pirimidina;
- N-(6-fenil-hexil)piperidina;
- N-fenil-N'-(dietilamino-3-propil)uréia;
- 20 - N-benzil-N'-(3-piperidinopropil)guanidina;
- N-(3-(N,N-dietilamino)propil)-N'-feniluréia;
- N-ciclohexilmetil-N'-(3-piperidinopropil)guanidina.

40. USO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que é de fórmula geral (I):



em que:

- C_nH_{2n} é uma cadeia de hidrocarboneto linear ou ramificada em que n varia de 2 a 8;

- X é um átomo de oxigênio ou enxofre;
- R^1 e R^2 são conforme descritos na reivindicação 1;
- 5 - n_3 é número inteiro de 0 a 5; e
- cada R^3 representa independentemente:
- um átomo de halogênio;
- um grupo alquila ou cicloalquila inferior, trifluorometila, arila, alcóxi, α -alquiloxialquila, arilóxi, nitro, formila, alcanóila, aroila, arilalcanoila,
- 10 amino, carboxamido, ciano, alquinoximino, ariloximino, alquilalcoximino, α -hidroxialquila, alquenila, alquinila, sulfamido, sulfamoila, sulfonamido, carboxamida, carbonilcicloalquila, alquilcarbonilalquila, carboalcóxi, arilalquila ou oxima; ou

- tomado em conjunto com os átomos de carbono do anel

15 fenila ao qual é fundido, um anel saturado ou insaturado com 5 ou 6 membros ou um anel de benzeno.

41. USO, de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelo fato de que n_3 é zero.

42. USO, de acordo com uma das reivindicações 40 e 41,

20 caracterizado pelo fato de que n_3 é 1, em que R^3 é conforme descrito na reivindicação 1 e preferencialmente na posição para.

43. USO, de acordo com uma das reivindicações 40 e 42, caracterizado pelo fato de que R^3 é uma alquila inferior, preferencialmente uma alquila C_1 - C_4 .

25 44. USO, de acordo com uma das reivindicações 40 e 42, caracterizado pelo fato de que R^3 é átomo de halogênio, ciano, nitro, alcanóila, alquinoximino ou hidroxialquila, preferencialmente CN, NO_2 , $COCH_3$, COC_2H_5 , $H_3C-C=N-OH$ ou $H_3C-CHOH$ ou cicloalquil-CO.

45. USO, de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelo fato de que R^3 , tomado em conjunto com os átomos de carbono do grupo fenila ao qual é fundido, forma um anel saturado ou insaturado com 5 ou 6 membros, particularmente um grupo 5,6,7,8-tetraidronaftila.

5 46. USO, de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelo fato de que R^3 , tomado em conjunto com o grupo fenila ao qual é fundido, forma um grupo naftila.

47. USO, de acordo com uma das reivindicações 40 a 46, caracterizado pelo fato de que $-C_nH_{2n}-$ é uma cadeia de hidrocarboneto linear -
10 $(CH_2)_n-$, em que n é conforme descrito na reivindicação 16.

48. USO, de acordo com uma das reivindicações 40 a 47, caracterizado pelo fato de que X é um átomo de oxigênio.

49. USO, de acordo com uma das reivindicações 40 a 48, caracterizado pelo fato de que X é um átomo de enxofre.

15 50. USO, de acordo com uma das reivindicações 40 a 49, caracterizado pelo fato de que n varia de 3 a 5 e é preferencialmente 3.

51. USO, de acordo com uma das reivindicações 40 a 46, caracterizado pelo fato de que é um dos compostos a seguir:

- 1-(5-fenoxipentil)-piperidina;
- 20 - 1-(5-fenoxipentil)-pirrolidina;
- N-metil-N-(5-fenoxipentil)-etilamina;
- 1-(5-fenoxipentil)-morfolina;
- N-(5-fenoxipentil)-hexametilenoimina;
- N-etil-N-(5-fenoxipentil)-propilamina;
- 25 - 1-(5-fenoxipentil)-2-metil-piperidina;
- 1-[3-(4-ciclopropanocarbonilfenóxi)propil]-piperidina;
- 1-[3-(4-acetilfenóxi)-2-R-metilpropil]piperidina;
- 1-[3-(4-cianofenóxi)propil]-4-metilpiperidina;

- 1-[3-(4-cianofenóxi)propil]-3-metilpiperidina;
- 1-[3-(4-acetilfenóxi)-2-S-metilpropil]piperidina;
- 1-{3-[4-(3-oxobutil)fenóxi]propil}piperidina;
- 1-[3-(4-ciano-3-fluorofenóxi)propil]piperidina;
- 5 - 1-[3-(4-nitrofenóxi)propil]-3-metilpiperidina;
- 1-[3-(4-cianofenóxi)propil]-2-metilpiperidina;
- 1-[3-(4-nitrofenóxi)propil]-2-metilpiperidina;
- 1-[3-(4-nitrofenóxi)propil]-4-metilpiperidina;
- 1-[3-(4-cianofenóxi)propil]-2,6-dimetilpiperidina;
- 10 - 1-[3-(4-propionilfenóxi)propil]-3-metilpiperidina;
- 1-[3-(4-ciclobutanocarbonilfenóxi)propil]piperidina;
- 1-[3-(4-ciclopentanocarbonilfenóxi)propil]piperidina;
- 1-[3-(4-cianofenóxi)propil]-cis-2-metil-5-etilpiperidina;
- 1-[3-(4-cianofenóxi)propil]-trans-2-metil-5-etilpiperidina;
- 15 - 1-[3-(4-cianofenóxi)propil]-cis-3,5-dimetilpiperidina;
- 1-[3-(4-propionilfenóxi)propil]-4-metilpiperidina;
- 1-[3-(4-propionilfenóxi)propil]-2-metilpiperidina;
- 1-{3-[4-(1-hidroxipropil)fenóxi]propil}-3-metilpiperidina;
- 1-{3-[4-(1-hidroxipropil)fenóxi]propil}-4-metilpiperidina;
- 20 - 1-[3-(4-propionilfenóxi)propil]-2-metilpiperidina;
- 1-[3-(4-propionilfenóxi)propil]-4-metilpiperidina metoxima;
- 1-[3-(4-cianofenóxi)propil]-trans-3,5-dimetilpiperidina;
- 1-[3-(4-ciclopropil carbonil fenóxi)propil]-trans-3,5-dimetilpiperidina;
- 1-[3-(4-ciclopropil carbonil fenóxi)propil]-cis-3,5-dimetilpiperidina;
- 25 - 1-[3-(4-carbometoxifenóxi)propil]piperidina;
- 1-[3-(4-propenilfenóxi)propil]-2-metilpiperidina;
- 1-[3-(4-propionilfenóxi)propil]-2-metilpiperidina;
- 1-{3-[4-(1-etoxipropil)fenóxi]propil}-2-metilpiperidina;

- 1-[3-(4-propionilfenóxi)propil]-4-metilpiperidina;
- 1-[3-(4-bromofenóxi)propil]piperidina;
- 1-[3-(4-nitrofenóxi)propil]piperidina;
- 1-[3-(4-N,N-dimetilsulfonamidofenóxi)propil]piperidina;
- 5 - 1-[3-(4-isopropilfenóxi)propil]piperidina;
- 1-[3-(4-sec-butilfenóxi)propil]piperidina;
- 1-[3-(4-propilfenóxi)propil]piperidina;
- 1-[3-(4-etilfenóxi)propil]piperidina;
- 1-(5-fenoxipentil)-4-propil-piperidina;
- 10 - 1-(5-fenoxipentil)-4-metil-piperidina;
- 1-(5-fenoxipentil)-3-metil-piperidina;
- 1-acetil-4-(5-fenoxipentil)-piperazina;
- 1-(5-fenoxipentil)-3,5-trans-dimetil-piperidina;
- 1-(5-fenoxipentil)-3,5-cis-dimetil-piperidina;
- 15 - 1-(5-fenoxipentil)-2,6-cis-dimetil-piperidina;
- 4-carboetóxi-1-(5-fenoxipentil)-piperidina;
- 3-carboetóxi-1-(5-fenoxipentil)-piperidina;
- 1-(5-fenoxipentil)-1,2,3,6-tetraidropiridina;
- 1-[5-(4-nitrofenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 20 - 1-[5-(4-clorofenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-[5-(4-metoxifenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-[5-(4-metilfenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-[5-(4-cianofenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-[5-(2-naftilóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 25 - 1-[5-(1-naftilóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-[5-(3-clorofenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-[5-(4-fenilfenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-{5-[2-(5,6,7,8-tetraidronaftil)-óxi]-pentil}-pirrolidina;

- 1-[5-(3-fenilfenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-(5-fenoxipentil)-2,5-di-hidropirrol;
- 1-{5-[1-(5,6,7,8-tetraidronaftil)-óxi]-pentil}-pirrolidina;
- 1-(4-fenoxibutil)-pirrolidina;
- 5 - 1-(6-fenoxihexil)-pirrolidina;
- 1-(5-feniltiopentil)-pirrolidina;
- 1-(4-feniltiobutil)-pirrolidina;
- 1-(3-fenoxipropil)-pirrolidina;
- 1-[5-(3-nitrofenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 10 - 1-[5-(4-fluorofenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-[5-(4-nitrofenóxi)-pentil]-3-metil-piperidina;
- 1-[5-(4-acetilfenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-[5-(4-aminofenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-[5-(3-cianofenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 15 - N-[3-(4-nitrofenóxi)-propil]-dietilamina;
- N-[3-(4-cianofenóxi)-propil]-dietilamina;
- 1-[5-(4-benzoilfenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-{5-[4-(fenilacetil)-fenóxi]-pentil}-pirrolidina;
- N-[3-(4-acetilfenóxi)-propil]-dietilamina;
- 20 - 1-[5-(4-acetamidofenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-[5-(4-fenoxifenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-[5-(4-N-benzamidofenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-{5-[4-(1-hidroxietil)-fenóxi]-pentil}-pirrolidina;
- 1-[5-(4-cianofenóxi)-pentil]-dietilamina;
- 25 - 1-[5-(4-cianofenóxi)-pentil]-piperidina;
- N-[5-(4-cianofenóxi)-pentil]-dimetilamina;
- N-[2-(4-cianofenóxi)-etil]-dietilamina;
- N-[3-(4-cianofenóxi)-propil]-dimetilamina;

- N-[4-(4-cianofenóxi)-butil]-dietilamina;
- N-[5-(4-cianofenóxi)-pentil]-dipropilamina;
- 1-[3-(4-cianofenóxi)-propil]-pirrolidina;
- 1-[3-(4-cianofenóxi)-propil]-piperidina;
- 5 - N-[3-(4-cianofenóxi)-propil]-hexametilenoimina;
- N-[6-(4-cianofenóxi)-hexil]-dietilamina;
- N-[3-(4-cianofenóxi)-propil]-dipropilamina;
- N-3-[4-(1-hidroxietil)-fenóxi]-propil-dietilamina;
- 4-(3-dietilaminopropóxi)-acetofenona oxima;
- 10 - 1-[3-(4-acetilfenóxi)-propil]-piperidina;
- 1-[3-(4-acetilfenóxi)-propil]-3-metil-piperidina;
- 1-[3-(4-acetilfenóxi)-propil]-3,5-trans-dimetil-piperidina;
- 1-[3-(4-acetilfenóxi)-propil]-4-metil-piperidina;
- 1-[3-(4-propionilfenóxi)-propil]-piperidina;
- 15 - 1-[3-(4-acetilfenóxi)-propil]-3,5-cis-dimetil-piperidina;
- 1-[3-(4-formilfenóxi)-propil]-piperidina;
- 1-[3-(4-isobutirilfenóxi)-propil]-piperidina;
- N-[3-(4-propionilfenóxi)-propil]-dietilamina;
- 1-[3-(4-butililfenóxi)-propil]-piperidina;
- 20 - 1-[3-(4-acetilfenóxi)-propil]-1,2,3,6-tetraidropiridina.

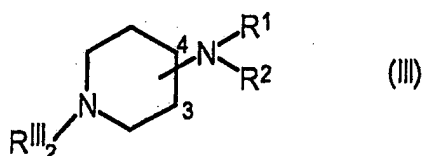
52. USO, de acordo com uma das reivindicações 40 a 51, caracterizado pelo fato de que é um dos compostos a seguir:

- 1-[5-(4-nitrofenóxi)-pentil]-pirrolidina;
- 1-[5-[4-(1-hidroxietil)-fenóxi]-pentil]-pirrolidina;
- 25 - 1-[3-(4-cianofenóxi)-propil]-piperidina;
- N-[3-(4-cianofenóxi)-propil]-hexametilenoimina;
- N-3-[4-(1-hidroxietil)-fenóxi]-propil-dietilamina;
- 4-(3-dietilaminopropóxi)-acetofenona oxima;

- 1-[3-(4-acetilfenóxi)-propil]-3-metil-piperidina;
- 1-[3-(4-acetilfenóxi)-propil]-4-metil-piperidina;
- 1-[3-(4-propionilfenóxi)-propil]-piperidina;
- N-[3-(4-cianofenóxi)-propil]-dietilamina;
- N-[3-(4-acetilfenóxi)-propil]-dietilamina;
- N-[4-(4-cianofenóxi)-butil]-dietilamina.

5

53. USO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que possui a fórmula (III) a seguir:

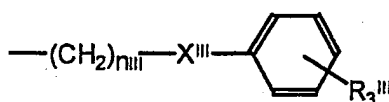


10

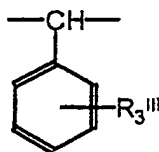
em que:

- $NR^I R^II$ está na posição 3 ou na posição 4 sobre a porção de piperidila, em que R^I e R^II são conforme descritos na reivindicação 1, referente à fórmula (A);
- R_2^{III} indica um grupo alquila linear ou ramificado que contém de 1 a 6 átomos de carbono; um grupo piperonila, um grupo 3-(1-benzimidazonil)propila; um grupo da fórmula:

15



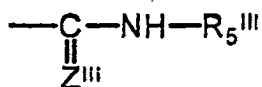
em que n_{III} é 0, 1, 2 ou 3, X^{III} é uma ligação simples ou alternativamente -O-, -S-, -NH-, -CO-, -CH=CH- ou



20

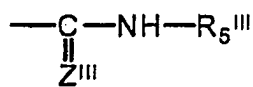
e R_3^{III} é H, CH_3 , halogênio, CN, CF_3 ou um grupo acila $-COR_4^{III}$, em que R_4^{III} é um grupo alquila linear ou ramificado que contém de 1 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila que contém de 3 a 6 átomos de

carbono ou grupo fenila que pode conter um substituinte CH₃ ou F; ou, alternativamente, um grupo da fórmula:



- em que Z^{III} indica um átomo de O ou S ou um grupo divalente NH, N-CH₃ ou N-CN e R₅^{III} indica um grupo alquila linear ou ramificado que contém de 1 a 8 átomos de carbono, um grupo cicloalquila que contém de 3 a 6 átomos de carbono que podem conter um substituinte fenila, um grupo (cicloalquila C₃-C₆) (alquila C₁-C₃ linear ou ramificado), um grupo fenila que pode conter substituinte CH₃, halogênio ou CF₃, um grupo fenila (alquila C₁-C₃ linear ou ramificado) ou um grupo naftila, adamantila ou p-toluenossulfonila.

54. USO, de acordo com a reivindicação 53, caracterizado pelo fato de que R^{III} representa o grupo:



- em que Z^{III} e R₅^{III} são conforme descrito na reivindicação 39, em que Z^{III} é especialmente O, S ou NH.

55. USO, de acordo com a reivindicação 54, caracterizado pelo fato de que R₅^{III} é um grupo cicloalquila (C₃-C₆).

56. USO, de acordo com uma das reivindicações 53 a 55, caracterizado pelo fato de que é N'-ciclohexiltiocarbamoil-N-1,4'-bipiperidina.

57. USO DE UM LIGANTE DO RECEPTOR H3, caracterizado pelo fato de que é para preparação de um medicamento para o tratamento de mal de Parkinson, apnéia do sono obstrutiva, narcolepsia, demência com corpos de Lewy e/ou demência vascular, a ser administrado em combinação com um medicamento para o tratamento de mal de Parkinson, apnéia do sono obstrutiva, narcolepsia, demência com corpos de Lewy e/ou demência vascular, respectivamente.

58. USO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 57, caracterizado pelo fato de que o mencionado tratamento do mal de Parkinson, apnéia do sono obstrutiva, demência com corpos de Lewy e/ou demência vascular destina-se ao tratamento de sintomas de mal de Parkinson, apnéia do
5 sono obstrutiva, demência com corpos de Lewy e/ou demência vascular.

59. USO, de acordo com a reivindicação 58, caracterizado pelo fato de que os mencionados sintomas são selecionados a partir de disfunções do sono e insônia.

60. USO, de acordo com uma das reivindicações 58 ou 59,
10 caracterizado pelo fato de que os mencionados sintomas são selecionados a partir da insônia, disfunções de início e manutenção do sono, fragmentação do sono, parasonias, disfunção de respiração no sono, sono diurno excessivo (incluindo "ataques de sono") e disritmia cardíaca.

61. COMBINAÇÃO, caracterizada pelo fato de que
15 compreende um composto conforme descrito nas reivindicações 1 a 60 com uma droga anti-Parkinson.

62. COMBINAÇÃO, de acordo com a reivindicação 61, caracterizada pelo fato de que a droga anti-Parkinson é selecionada a partir de levodopa, ropinorol, lisurida, bromocriptina e pramixepol.

PI 0612216-

RESUMO**“USO DE UM COMPOSTO, USO DE UM LIGANTE DO RECEPTOR H3 E
COMBINAÇÃO”**

- A presente invenção refere-se a um novo método de tratamento
- 5 do mal de Parkinson, apnéia do sono obstrutiva, narcolepsia, demência com corpos de Lewy e demência vascular com derivados de alquilamina não de imidazol que constituem antagonistas dos receptores H₃ de histamina.