



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

(21) PI 0715967-6 A2



(22) Data de Depósito: 06/08/2007
(43) Data da Publicação: 06/08/2013
(RPI 2222)

(51) Int.Cl.:

C07D 211/58
C07D 401/12
C07D 401/14
C07D 405/12
C07D 405/14
C07D 409/12
C07D 413/12
C07D 471/04
A61K 31/4468
A61K 31/4545
A61K 31/4709
A61K 31/4725
A61K 31/501
A61P 3/10

(54) **Título:** COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS COMPREENDEM, MÉTODOS PARA O TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DE ENFERMIDADES QUE ESTÃO ASSOCIADAS COM A MODULAÇÃO DE RECEPTORES DE SST DO SUBTIPO 5, E USO DESTES COMPOSTOS

(30) **Prioridade Unionista:** 15/08/2006 EP 06118923.9

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

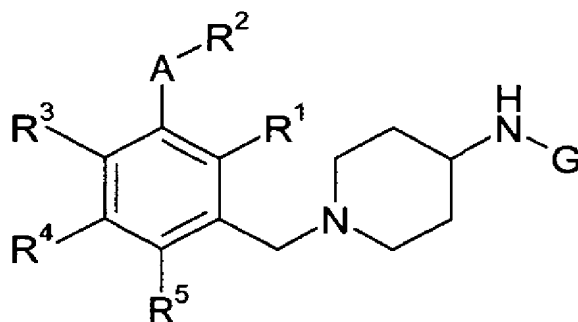
(72) **Inventor(es):** Alfred Binggeli, Andreas D. Christ, Hans P. Maerki, Rainer E. Martin

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2007058114 de 06/08/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/019967de 21/02/2008

(57) **Resumo:** COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS COMPREENDEM, MÉTODO PARA O TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DE ENFERMIDADES QUE ESTÃO ASSOCIADAS COM A MODULAÇÃO DE RECEPTORES DE SST DO SUBTIPO 5, E USO DESTES COMPOSTOS. A invenção relaciona-se com compostos da fórmula (I) em que A, R¹ até R⁵ e G são tais como definidos na descrição e reivindicações, e seus sais farmacêuticamente aceitáveis. A invenção refere-se ainda às composições farmacêuticas que contêm tais compostos, a um processo para a sua preparação e ao seu uso para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de SST do subtipo 5.

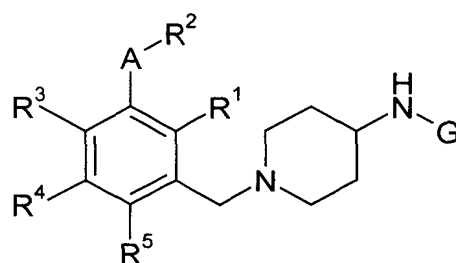


COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, COMPOSIÇÕES
FARMACÊUTICAS QUE OS COMPREENDEM, MÉTODO PARA O
TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DE ENFERMIDADES QUE ESTÃO
ASSOCIADAS COM A MODULAÇÃO DE RECEPTORES DE SST DO
SUBTIPO 5, E USO DESTES COMPOSTOS

5

A presente invenção relaciona-se com novos derivados de fenila, piridina, quinolina, isoquinolina, naftiridina e pirazina, sua manufatura, composições farmacêuticas que os contêm e seu uso como
 10 medicamentos. Os compostos ativos da presente invenção são de utilidade na prevenção e/ou tratamento de diabetes mellitus e de outros distúrbios.

Em particular, a presente invenção relaciona-se com compostos da fórmula geral **I**



15

em que

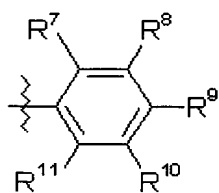
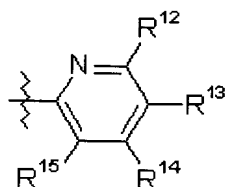
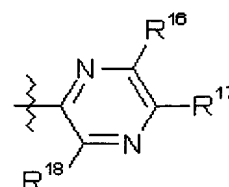
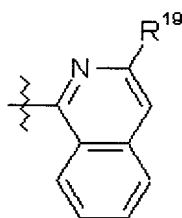
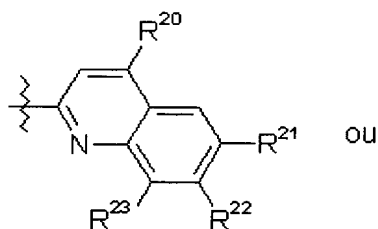
A é -O- ou -NH-;

R¹ é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₇-alcoxila e halogênio;

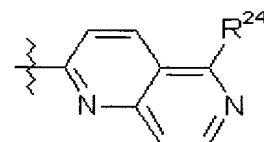
20 R² é selecionado a partir do grupo que consiste de C₂₋₇-alquila, C₂₋₇-alquenila, halogênio-C₁₋₇-alquila, C₁₋₇-alcoxila-C₁₋₇-alquila, e

benzila;

- R^3 é selecionado a partir do grupo que consiste de
 hidrogênio, C_{1-7} -alquila,
 hidroxila, C_{1-7} -alcoxila, C_{2-7} -alqueniloxila,
 5 hidroxila- C_{1-7} -alcoxila, C_{1-7} -alcoxila- C_{1-7} -alcoxila,
 -O- C_{3-7} -cicloalquila,
 halogênio, halogênio- C_{1-7} -alquila, halogênio- C_{1-7} -
 alcoxila,
 -C(O)OR⁶, em que R⁶ é C_{1-7} -alquila,
 10 amino, pirrolila,
 fenila não-substituído ou fenila substituído por de
 um a três grupos selecionados independentemente a
 partir de C_{1-7} -alquila, halogênio e C_{1-7} -alcoxila;
 R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste de
 15 hidrogênio, hidroxila, C_{1-7} -alcoxila, amino, nitro,
 hidroxila- C_{1-7} -alcoxila, C_{1-7} -alcoxila- C_{1-7} -alcoxila,
 e -O-benzila;
 ou R^3 e R^4 são ligados um ao outro para formarem um
 anel em conjunto com os átomos de carbono aos quais
 20 eles estão vinculados e R^3 e R^4 em conjunto são -O-
 $C(CH_3)_2-CH=CH-$;
 R^5 é selecionado a partir do grupo que consiste de
 hidrogênio, halogênio e C_{1-7} -alcoxila;
 G é selecionado a partir dos grupos

**G1****G2****G3****G4****G5**

ou

**G6**

em que

R^7 e R^{11} são hidrogênio;

R^8 e R^{10} independentemente um do outro são hidrogênio ou
 5 $-NH-C(O)-R^{25}$, em que R^{25} é C_{1-7} -alquila;

R^9 é selecionado a partir do grupo que consiste de
 hidrogênio, C_{1-7} -alquila,

halogênio, halogênio- C_{1-7} -alquila, ciano,

$-C(O)OR^{26}$, em que R^{26} é hidrogênio ou C_{1-7} -alquila,

10 $-(CH_2)_m-S(O)_2-NH-R^{27}$, em que m é 0 ou 1 e R^{27} é

selecionado a partir de C_{1-7} -alquila, heteroarila

não-substituído e heteroarila substituído por C_{1-}

7-alquila; e

$-NH-S(O)_2-R^{28}$, em que R^{28} é C_{1-7} -alquila; ou

15 R^8 e R^9 são ligados um ao outro para formarem um
 anel em conjunto com os átomos de carbono aos quais
 eles estão vinculados e R^8 e R^9 em conjunto são -

$\text{CH}_2\text{-S(O)}_2\text{-CH}_2\text{-}$;

- R^{12} é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-7} -alquila, halogênio e amino;
- R^{13} é selecionado a partir do grupo que consiste de
- 5 hidrogênio, C_{1-7} -alquila, halogênio, halogênio- C_{1-7} -alquila, ciano, nitro, fenila, tetrazolila, benzoimidazolila, -COOR^{29} , em que R^{29} é hidrogênio ou C_{1-7} -alquila, hidroxila- C_{1-7} -alcoxila, ciano- C_{1-7} -alcoxila,
- 10 -CONHR^{30} , em que R^{30} é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-7} -alquila, C_{3-7} -cicloalquila, hidroxila- C_{1-7} -alquila, C_{1-7} -alcoxila- C_{1-7} -alquila, halogênio- C_{1-7} -alquila, carboxila- C_{1-7} -alquila,
- 15 $\text{-(CH}_2)_n\text{-NH-C(O)-R}^{31}$, em que n é 1 ou 2 e R^{31} é C_{1-7} -alquila, $\text{-S(O)}_2\text{-R}^{33}$, em que R^{33} é C_{1-7} -alquila, $\text{-O-S(O)}_2\text{-R}^{34}$, em que R^{34} é C_{1-7} -alquila, e -CO-heterociclila , em que heterociclila é um anel
- 20 selecionado a partir de pirrolidinila, piperidinila, piperazinila e morfolinila, sendo o dito anel não-substituído ou substituído por um grupo selecionado a partir de hidroxila, carboxila, carbamoíla e C_{1-7} -alcanoíla;
- 25 R^{14} é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-7} -alquila, C_{1-7} -alcoxila, C_{1-7} -alcoxila- C_{1-7} -alquila, ciano, carbamoíla, -COOR^{35} , em que R^{35} é hidrogênio ou C_{1-7} -alquila,

- halogênio e halogênio-C₁₋₇-alquila;
- R¹⁵ é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, ciano, halogênio e halogênio-C₁₋₇-alquila;
- 5 R¹⁶ e R¹⁸ são hidrogênio;
- R¹⁷ é carbamoíla ou -COOR³², em que R³² é hidrogênio ou C₁₋₇-alquila;
- R¹⁹ é hidrogênio ou halogênio;
- R²⁰ é selecionado a partir do grupo que consiste de
- 10 hidrogênio, C₁₋₇-alquila, C₁₋₇-alcoxila, C₁₋₇-alcoxila-C₁₋₇-alquila e halogênio;
- R²¹, R²² e R²³ independentemente um do outro são hidrogênio ou halogênio;
- R²⁴ é hidrogênio ou C₁₋₇-alquila;
- 15 e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Os compostos da fórmula I possuem atividade farmacêutica, em particular eles são moduladores de atividade receptora de somatostatina. Mais particularmente, os compostos são antagonistas do

20 receptor de somatostatina do subtipo 5 (SSTR5).

A diabetes mellitus é uma enfermidade sistêmica caracterizada por distúrbios metabólicos que envolvem insulina, carboidratos, gorduras e proteínas, e distúrbios na estrutura e função dos vasos

25 sanguíneos. O sintoma principal da diabetes aguda é hiperglicemia, frequentemente acompanhada por glicosuria, a presença de grandes quantidades de glicose na urina, e poliúria, a excreção de grandes

quantidades de urina. Sintomas adicionais apresentam-se na diabetes crônica, incluindo degeneração das paredes dos vasos sanguíneos. Muito embora diferentes órgãos humanos sejam afetados por essas alterações vasculares, os olhos e os rins parecem ser os mais suscetíveis. Dessa forma, a diabetes mellitus de longa duração, mesmo quando tratado com insulina, é a causa principal da cegueira.

Existem três tipos de diabetes mellitus reconhecidos. O diabetes do Tipo I ou diabetes mellitus dependente de insulina (IDDM) é tipicamente de começo juvenil; a cetose desenvolve-se prematuramente na vida com sintomas muito mais sérios e tem uma perspectiva quase certa de posterior envolvimento vascular. O controle da diabetes do Tipo I é difícil e requer administração de insulina exógena. A diabetes do Tipo II ou diabetes mellitus não-dependente de insulina (NIDDM), de uma maneira geral desenvolve-se mais tarde na vida, é mais suave e tem um começo mais gradual. A diabetes de gestação está relacionada com a diabetes do tipo II e associada com um risco crescente de posterior desenvolvimento dessa enfermidade. A diabetes do Tipo III é a diabetes relacionada com a má nutrição.

A NIDDM é uma condição que levanta uma ameaça importante para a saúde dos cidadãos do mundo ocidental. A NIDDM é responsável por mais de 85% da incidência de diabetes no mundo todo e cerca de 160

milhões de pessoas sofrem de NIDDM. Espera-se que a incidência venha a aumentar consideravelmente dentro das próximas décadas, especialmente nos países em desenvolvimento. A NIDDM está associada com morbidez e mortalidade prematura resultante de sérias complicações, por exemplo, enfermidade cardiovascular (G. C. Weir, J. L. Leahy, 1994, Pathogenesis of non-insulin dependent (Type II) diabetes mellitus. Joslin's Diabetes Mellitus 13th Ed. (Eds. C. R. Kahn, G. C. Weir), Lea & Febiger, Malvern, PA, pp. 240-264). A NIDDM é caracterizada por hiperglicemia de jejum e pós-prandial resultante de anormalidades na secreção de insulina e ação da insulina (G. C. Weir et al., vide supra).

A hiperglicemia em pacientes que sofrem de NIDDM usualmente pode ser tratada inicialmente por dieta, mas eventualmente a maioria dos pacientes de NIDDM têm de tomar agentes anti-diabéticos orais e/ou injeções de insulina para normalizar seus níveis de glicose no sangue. A introdução de agentes hipoglicêmicos oralmente efetivos foi um desenvolvimento importante no tratamento de hiperglicemia pelo abaixamento dos níveis de glicose do sangue. Atualmente, os agentes anti-diabéticos orais mais amplamente usados são as sulfoniluréias, as quais agem pelo aumento de secreção de insulina a partir do pâncreas (H. E. Lebovitz, 1994, Oral antidiabetic agents. Joslin's Diabetes Mellitus 13th Ed. (Eds. C. R.

Kahn, G. C. Weir), Lea & Febiger, Malvern, PA, pp. 508-529), as biguanidas (por exemplo, metformina) que atua no fígado e periferia por mecanismos desconhecidos (C. J. Bailey, R. C. Turner *New Engl. J. Med.*, **1996**, 334, 574-579) e as tiazolidinodionas (por exemplo, rosiglitazona / Avandia®) que aumentam os efeitos da insulina nos locais periféricos visados (G. L. Plosker, D. Faulds *Drugs*, **1999**, 57, 409-438). Estas terapias existentes que compreendem uma ampla variedade de derivados de biguanida, sulfoniluréia e tiazolidinodiona vêm sendo usadas clinicamente como agentes hipoglicêmicos. Entretanto, todas as três classes de compostos têm efeitos colaterais. As biguanidas, por exemplo, metformina, não são específicas e em determinados casos têm sido associadas com acidose láctica, e precisam ser administradas durante um longo período de tempo, isto é, elas não são adequadas para administração crítica (Bailey et al., vide supra). As sulfoniluréias, muito embora tendo boa atividade hipoglicêmica, requerem grande cuidado durante o uso porque elas freqüentemente provocam séria hipoglicemia e são mais efetivas durante um período de cerca de dez anos. As tiazolidinodionas podem ocasionar aumento de peso após administração crônica (Plosker e Faulds, vide supra) e a troglitazona tem sido associada com a ocorrência de séria disfunção hepática.

Desta forma, existe uma necessidade

significativa e crescente para drogas antidiabéticas que sejam dotadas de novos mecanismos de ação, evitando desse modo efeitos colaterais produzidos pelas terapias conhecidas. O hormônio somatostatina (SST) é produzido principalmente no trato intestinal e no pâncreas. Além disso, ele funciona como um neurotransmissor. O hormônio é envolvido através de seus receptores na regulação de vários outros hormônios e em imunoregulação. Em particular, o SST elimina a secreção de insulina pelas células β pancreáticas e a secreção de peptídeo 1 tal como glucagon (GLP-1) pelas células L. O GLP-1, por sua vez, é um dos estimuladores mais potentes de produção e secreção de insulina e é um fator trófico para as células β . As células β e L expressam o subtipo 5 receptor de SST (SSTR5) e agonizante este receptor suprime a secreção de insulina e GLP-1 em seres humanos e em modelos de animais (por exemplo, Y. Zambre, Z. Ling, M. C. Chen, X. Hou, C. W. Woon, M. Culler, J. E. Taylor, D. H. Coy, C. van Schravendijk, F. Schuit, D. G. Pipeleers, D. L. Eizirik *Biochem. Pharmacol.*, **1999**, 57, 1159-1164; S. P. Fagan, A. Azizzadeh, S. Moldovan, M. K. Ray, T. E. Adrian, X. Ding, D. H. Coy, F. C. Brunnicardi *Surgery* **1998**, 124, 254-258; M. Norman, S. Moldovan, V. Seghers, X.-P. Wang, F. J. DeMayo, F. C. Brunnicardi *Ann. Surg.* **2002**, 235, 767-774; T.A. Tirone, M. A. Norman, S. Moldovan, F. J. DeMayo, X.-P. Wang, F. C. Brunnicardi *Pancreas* **2003**, 26, e67-73; M. Z. Strowski, M. Köhler, H. Y.

Chen, M. E. Trumbauer, Z. Li, D. Szalkowski, S. Gopal-Truter, J. K. Fisher, J. M. Schaeffer, A. D. Blake, B. B. Zhang, H. A. Wilkinson *Mol. Endocrinol.* **2003**, *17*, 93-106).

Conseqüentemente, a antagonização do efeito de SST conduzirá a concentrações de insulina de plasma mais elevadas. Em pacientes que sofrem de tolerância a glicose prejudicada e NIDDM, uma concentração de insulina de plasma mais alta irá moderar a perigosa hiperglicemia e, conseqüentemente, reduzir o risco de dano de tecido. Se esses antagonistas de SSTR5 forem suficientemente seletivos sobre os outros quatro receptores de SST, pouca influência é esperada na secreção dos outros hormônios. Particularmente, a seletividade sobre o subtipo 2 receptor de SST evita influências na secreção de glucagon (K. Cejvan, D. H. Coy, S. Efendic *Diabetes* **2003**, 52, 1176-1181; M. Z. Strowski, R. M. Parmar, A. D. Blake, J. M. Schaeffer *Endocrinology* **2000**, 141, 111-117). Vantajoso sobre terapias estabelecidas é o duplo mecanismo de ação para aumentar a secreção de insulina: diretamente nas células β pancreáticas e indiretamente através de liberação de GLP-1 a partir de células L. Adicionalmente, camundongos derrubados por SSTR5 demonstraram sensibilidade a insulina mais alta do que as ninhadas (Strowski, Kohler et al, vide supra). Conseqüentemente, antagonistas de SSTR5 poderão ter o potencial de influenciar benéficamente a resistência a

insulina em pacientes com NIDDM. Em resumo, espera-se que os antagonistas de SSTR5 influenciem benéficamente a NIDDM, a tolerância a glicose prejudicada e glicose de jejum subjacente, bem como as complicações de diabetes mellitus prolongada, insuficientemente controlada.

O GLP-1 é conhecido como sendo um regulador endógeno de ingestão de alimento redutor de apetite, tal como ilustrado em animais de laboratório, voluntários saudáveis e pacientes com NIDDM (E. Näslund, B. Barkeling, N. King, M. Gutniak, J. E. Blundell, J. J. Holst, S. Rössner, P. M. Hellström *Int. J. Obes.* **1999**, 23, 304-311; J.-P. Gutzwiller, B. Göke, J. Drewe, P. Hildebrand, S. Ketterer, D. Handschin, R. Winterhalder, D. Conen, C. Beglinger *Gut* **1999**, 44, 81-88; J.-P. Gutzwiller, J. Drewe, B. Göke, H. Schmidt, B. Rohrer, J. Lareida, C. Beglinger *Am. J. Physiol.* **1999**, 276, R1541-1544; M. D. Turton, D. O'Shea, I. Gunn, S. A. Beak, C. M. Edwards, K. Meeran, S. J. Choi, G. M. Taylor, M. M. Heath, P. D. Lambert, J. P. Wilding, D. M. Smith, M. A. Ghatei, J. Herbert, S. R. Bloom *Nature* **1996**, 379, 69-72; A. Flint, A. Raben, A. Astrup, J. J. Holst *J. Clin. Invest.* **1998**, 101, 515-520; M. B. Toft-Nielsen, S. Madsbad, J. J. Holst *Diabetes Care* **1999**, 22, 1137-1143); desta maneira, GLP-1 elevado também neutralizará obesidade, uma condição típica que se encontra associada com a NIDDM e que conduz à mesma. Conseqüentemente, os antagonistas de SSTR5 também podem

ser de utilidade para a prevenção e tratamento de obesidade.

O GLP-1 é co-segregado com GLP-2 que é, conseqüentemente, também regulado por SST através de SSTR5 (L. Hansen, B. Hartmann, T. Bisgaard, H. Mineo, P. N. Jørgensen, J. J. Holst *Am. J. Phys.* **2000**, *278*, E1010-1018). O GLP-2 é enterotrófico e benéfico em pacientes com má-absorções de certas origens, tais como síndrome de intestino curto (D. G. Burrin, B. Stoll, X. Guan *Domest. Anim. Endocrinol.* **2003**, *24*, 103-122; K. V. Haderslev, P. B. Jeppesen, B. Hartmann, J. Thulesen, H. A. Sorensen, J. Graff, B. S. Hansen, F. Tofteng, S. S. Poulsen, J. L. Madsen, J. J. Holst, M. Staun, P. B. Mortensen *Scand. J. Gastroenterol.* **2002**, *37*, 392-398; P. B. Jeppesen *J. Nutr.* **2003**, *133*, 3721-3724).

Além disso, existe uma crescente evidência para o desempenho de SST em células imunes e expressão de SSTR5 em T lymphocytes ativados (T. Talme, J. Ivanoff, M. Hägglund, R. J. J. van Neerven, A. Ivanoff, K. G. Sundqvist *Clin. Exp. Immunol.* **2001**, *125*, 71-79; D. Ferone, P. M. van Hagen, C. Semino, V. A. Dalm, A. Barreca, A. Colao, S. W. J. Lamberts, F. Minuto, L. J. Hofland *Dig. Liver Dis.* **2004**, *36*, S68-77, C. E. Ghamrawy, C. Rabourdin-Combe, S. Krantic *Peptides* **1999**, *20*, 305-311). Conseqüentemente, os antagonistas de SSTR5 também puderam mostrar ser valiosos no tratamento de enfermidades caracterizadas por um sistema imune

perturbado, tal como enfermidade inflamatória do intestino.

Constitui, portanto, um objetivo da presente invenção proporcionar antagonistas de SSTR5
5 seletivos, diretamente atuantes. Esses antagonistas são de utilidade como substâncias terapeuticamente ativas, com particularidade no tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores SST de subtipo 5.

10 Na presente descrição o termo "alquila", individualmente ou em combinação com outros grupos, refere-se a um radical de hidrocarboneto alifático saturado monovalente de cadeia ramificada ou normal de um a vinte átomos de carbono, de preferência de um a
15 dezesseis átomos de carbono, com maior preferência de um a dez átomos de carbono.

O termo "alquila inferior" ou "C₁₋₇-alquila", individualmente ou em combinação, significa um grupo de alquila de cadeia normal ou cadeia
20 ramificada com de 1 a 7 átomos de carbono, preferentemente um grupo de alquila normal ou de cadeia ramificada com de 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos de grupos de C₁₋₇ alquila de cadeia normal e ramificada são metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila,
25 terc-butila, os pentilos isoméricos, os hexilos isoméricos e os heptilos isoméricos, preferentemente metila, etila, isopropila, butila e isobutila, e de maior preferência os grupos especificamente

exemplificados neste contexto.

O termo "alquenila inferior" ou " C_{2-7} -alquenila", individualmente ou em combinação, significa um resíduo de hidrocarboneto de cadeia normal ou cadeia ramificada que compreende uma ligação olefínica e até 7, preferentemente até 6, particularmente preferido até 4 átomos de carbono. Exemplos de grupos de alquenila são etenila, 1-propenila, 2-propenila, isopropenila, 1-butenila, 2-butenila, 3-butenila e isobutenila. Um exemplo preferido é 2-propenila (alila).

O termo "cicloalquila" ou " C_{3-7} -cicloalquila" refere-se a um radical carbocíclico monovalente de três a sete, preferentemente de três a cinco átomos de carbono. Este termo é ainda exemplificado por radicais tais como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila ou cicloeptila, com o ciclobutila sendo especialmente preferido.

O termo "alcoxila" refere-se ao grupo $R'-O-$, em que R' é alquila. O termo "alcoxila inferior" ou " C_{1-7} -alcoxila" refere-se ao grupo $R'-O-$, em que R' é alquila inferior e o termo "alquila inferior" tem o significado apresentado anteriormente. Exemplos de grupos de alcoxila inferior são, por exemplo, metoxila, etoxila, *n*-propoxila, isopropoxila, *n*-butoxila, *iso*-butoxila, *sec*-butoxila e *terc*-butoxila, preferentemente metoxila e etoxila e com maior preferência os grupos especificamente exemplificados neste contexto.

O termo "alcoxialquila inferior" ou " C_{1-7} -

alcoxila-C₁₋₇-alquila" refere-se aos grupos de alquila inferior tais como definidos anteriormente, em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo de alquila inferior é substituído por um grupo alcoxila tal como
5 definido anteriormente. Entre os grupos de alcoxialquila inferior preferidos encontram-se metoximetila, metoxietila e etoximetila.

O termo "alcoxialcoxila inferior" ou "C₁₋₇-alcoxila-C₁₋₇-alcoxila" refere-se aos grupos de alcoxila inferior tais como definidos anteriormente, em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo de alcoxila inferior é substituído por um grupo alcoxila tal como
10 definido anteriormente. Entre os grupos de alcoxialquila inferior preferidos encontram-se 2-
15 metoxi-etoxi e 3-metoxi-propoxi.

O termo "halogênio" refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo, em que o flúor, cloro e bromo sendo preferidos.

O termo "halogênioalquila inferior" ou
20 "halogênio-C₁₋₇-alquila" refere-se a grupos de alquila inferior tais como definidos anteriormente, em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo de alquila inferior é substituído por um átomo de halogênio, preferentemente flúor ou cloro, com maior preferência
25 flúor. Entre os grupos de alquila inferior halogênioados preferidos encontram-se trifluorometila, difluorometila, fluorometila, clorometila, 2-fluoroetila, difluoroetila, fluorometila e clorometila,

com trifluorometila e difluoroetila sendo especialmente preferidos.

O termo "halogênio-alcoxila inferior" ou "halogênio-C₁₋₇-alcoxila" refere-se aos grupos de alcoxila inferior tais como definidos anteriormente, em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo de alcoxila inferior é substituído por um átomo de halogênio, preferentemente fluoro ou cloro, com maior preferência fluoro. Entre os grupos de alquila inferior halogênioados preferidos estão trifluorometoxila, difluorometoxila, fluorometoxila e clorometoxila, com o trifluorometoxila, sendo especialmente preferido.

O termo "hidroxialquila inferior" ou hidroxila-C₁₋₇-alquila" refere-se aos grupos de alquila inferior tais como definidos anteriormente, em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo de alquila inferior é substituído por um grupo hidroxila. Exemplos de grupos de hidroxialquila inferior compreendem hidroximetila ou hidroxietila, mas também grupos que são dotados de dois grupos hidroxila, tais como 1,3-diidroxii-2-propila.

O termo "hidroxialcoxila inferior" ou hidroxila-C₁₋₇-alcoxila" refere-se a grupos de alcoxila inferior tais como definidos anteriormente, em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo de alcoxila inferior é substituído por um grupo hidroxila. Exemplos de grupos de hidroxialcoxila inferior compreendem

hidroximetoxila ou hidroxietoxila, mas também grupos de diidroxialcoxila, tais como 2,3-diidroxi-propil-1-oxila.

O termo "heteroarila" refere-se a um anel aromático de 5- ou 6-elementos que pode compreender um, dois ou três átomos selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre. Exemplos de grupos de heteroarila são furila, piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, tienila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, oxazoila, imidazolila, pirazolila, triazolila, oxadiazolila, oxatriazolila, tetrazolila, pentazolila, ou pirrolila. O grupo de heteroarila pode opcionalmente ser mono- ou bi-substituído por alquila inferior. O termo "heteroarila" também inclui metades aromáticas bicíclicas que têm de 9 a 10 átomos de anel com 1 a 3 heteroátomos, tais como benzofuranila, benzotiazolila, indolila, benzoxazolila, quinolinila, isoquinolinila, benzimidazolila, benzisoxazolila, e benzotienila. Grupos de heteroarila preferidos são isoxazolila, tetrazolila e benzoimidazolila, grupos estes que podem opcionalmente ser mono- ou bi-substituídos por alquila inferior. Especialmente preferido é isoxazolila, que poderá ser opcionalmente substituído por alquila inferior.

O termo "heterociclila" de um modo geral refere-se a um anel saturado ou parcialmente não-saturado que pode compreender um, dois ou três átomos

selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre. Exemplos de anéis de heterociclila incluem aziridinila, azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, tetraidropiridila, azepinila, piperazinila, pirazolidinila, imidazolinila, imidazolidinila, oxazolidinila, isoxazolidinila, morfolinila, tiazolidinila, isotiazolidinila, tiadiazolidinila, diidrofurila, tetraidrofurila, oxiranila, oxetanila, diidropiranila, tetraidropiranila e tiomorfolinil. Grupos de heterociclila preferidos são pirrolidinila, piperidinila, piperazinila e morfolinila.

O termo "alcanoíla inferior" refere-se ao grupo -CO-R' , em que R' é alquila inferior e o termo "alquila inferior" tem o significado dado anteriormente. Preferido é um grupo -CO-R' , em que R' é metila, significando um grupo acetila.

O termo "carbamoila" refere-se ao grupo -CO-NH_2 .

O termo "carboxila" refere-se ao grupo -COOH .

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

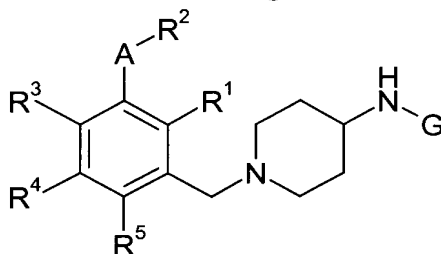
clorídrico, e ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maléico, ácido malônico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico, N-acetilcisteína e assemelhados. Adicionalmente, estes sais podem ser preparados a partir da adição de uma base inorgânica ou de uma base orgânica ao ácido livre. Sais derivados de uma base inorgânica incluem, sendo que não se fica limitado aos mesmos, os sais de sódio, potássio, lítio, amônio, cálcio, magnésio e assemelhados. Os sais derivados de bases orgânicas incluem, sendo que não se fica limitado aos mesmos, sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas incluindo as aminas substituídas que se apresentam naturalmente, aminas cíclicas e resinas permutadoras de íons básicas, tais como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, polimina e assemelhadas. O composto da fórmula I também pode estar presente na forma de zwitterions. Sais farmacologicamente aceitáveis particularmente preferidos de compostos da fórmula I compreendem os sais de cloridrato.

Os compostos da fórmula I também podem ser

solvatados, por exemplo, hidratados. A solvatação pode ser realizada no decorrer do processo de manufatura ou poderá ter lugar, por exemplo, como uma consequência das propriedades higroscópicas de um composto da
 5 fórmula I inicialmente anídrico (hidratação). O termo sais farmaceuticamente aceitáveis inclui igualmente os solvatos fisiologicamente aceitáveis.

"Isômeros" são compostos que são dotados de fórmulas moleculares idênticas, mas que diferem na
 10 sua natureza ou na seqüência de ligação dos seus átomos ou na disposição de seus átomos no espaço. Isômeros que diferem na disposição dos seus átomos no espaço são chamados de "estereoisômeros". Estereoisômeros que não são imagens reflexas uns dos outros são chamados de
 15 "diastereoisômeros", e os estereoisômeros que são imagens reflexas não-superpostas são chamados de "enantiômeros", ou por vezes isômeros ópticos. Um átomo de carbono ligado a quatro substituintes não-idênticos é chamado um "centro quiral".

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

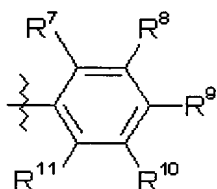


em que

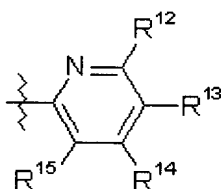
A é -O- ou -NH-;

- R¹ é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₇-alcoxila e halogênio;
- R² é selecionado a partir do grupo que consiste de C₂₋₇-alquila, C₂₋₇-alquenila,
- 5 halogênio-C₁₋₇-alquila, C₁₋₇-alcoxila-C₁₋₇-alquila, e benzila;
- R³ é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₇-alquila,
- hidroxila, C₁₋₇-alcoxila, C₂₋₇-alqueniloxila,
- 10 hidroxila-C₁₋₇-alcoxila, C₁₋₇-alcoxila-C₁₋₇-alcoxila, -O-C₃₋₇-cicloalquila,
- halogênio, halogênio-C₁₋₇-alquila, halogênio-C₁₋₇-alcoxila,
- C(O)OR⁶, em que R⁶ é C₁₋₇-alquila,
- 15 amino, pirrolila,
- fenila não-substituído ou fenila substituído por de um a três grupos selecionados independentemente a partir de C₁₋₇-alquila, halogênio e C₁₋₇-alcoxila;
- R⁴ é selecionado a partir do grupo que consiste de
- 20 hidrogênio, hidroxila, C₁₋₇-alcoxila, amino, nitro, hidroxila-C₁₋₇-alcoxila, C₁₋₇-alcoxila-C₁₋₇-alcoxila, e -O-benzila;
- ou R³ e R⁴ são ligados um ao outro para formarem um anel em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão vinculados e R³ e R⁴ em conjunto são -O-
- 25 C(CH₃)₂-CH=CH-;
- R⁵ é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio e C₁₋₇-alcoxila;

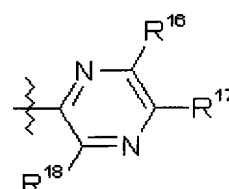
G é selecionado a partir dos grupos



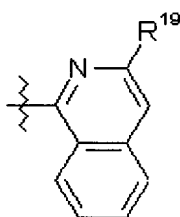
G1



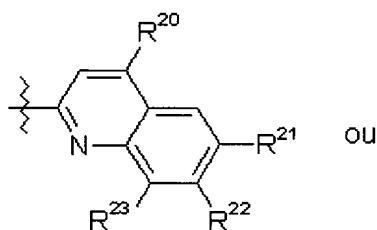
G2



G3

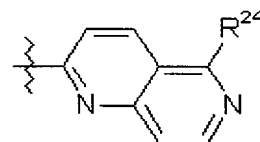


G4



G5

ou



G6

em que

R^7 e R^{11} são hidrogênio;

5 R^8 e R^{10} independentemente um do outro são hidrogênio ou $-NH-C(O)-R^{25}$, em que R^{25} é C_{1-7} -alquila;

R^9 é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-7} -alquila,

halogênio, halogênio- C_{1-7} -alquila, ciano,

10 $-C(O)OR^{26}$, em que R^{26} é hidrogênio ou C_{1-7} -alquila,

$-(CH_2)_m-S(O)_2-NH-R^{27}$, em que m é 0 ou 1 e R^{27} é

selecionado a partir de C_{1-7} -alquila, heteroarila não-substituído e heteroarila substituído por C_{1-7} -alquila; e

15 $-NH-S(O)_2-R^{28}$, em que R^{28} é C_{1-7} -alquila; ou

R^8 e R^9 são ligados um ao outro para formarem um

anel em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão vinculados e R^8 e R^9 em conjunto são - $CH_2-S(O)_2-CH_2-$;

- 5 R^{12} é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-7} -alquila, halogênio e amino;
- R^{13} é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-7} -alquila, halogênio, halogênio- C_{1-7} -alquila, ciano, nitro, fenila, tetrazolila, benzoimidazolila,
- 10 - $COOR^{29}$, em que R^{29} é hidrogênio ou C_{1-7} -alquila, hidroxila- C_{1-7} -alcoxila, ciano- C_{1-7} -alcoxila, - $CONHR^{30}$, em que R^{30} é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-7} -alquila, C_{3-7} -cicloalquila, hidroxila- C_{1-7} -alquila, C_{1-7} -alcoxila- C_{1-7} -alquila,
- 15 halogênio- C_{1-7} -alquila, carboxila- C_{1-7} -alquila, - $(CH_2)_n-NH-C(O)-R^{31}$, em que n é 1 ou 2 e R^{31} é C_{1-7} -alquila, - $S(O)_2-R^{33}$, em que R^{33} é C_{1-7} -alquila,
- 20 - $O-S(O)_2-R^{34}$, em que R^{34} é C_{1-7} -alquila, e -CO-heterociclila, em que heterociclila é um anel selecionado a partir de pirrolidinila, piperidinila, piperazinila e morfolinila, sendo o dito anel não-substituído ou substituído por um
- 25 grupo selecionado a partir de hidroxila, carboxila, carbamoíla e C_{1-7} -alcanoíla;
- R^{14} é selecionado a partir do grupo que consiste de

hidrogênio, C₁₋₇-alquila, C₁₋₇-alcoxila,
 C₁₋₇-alcoxila-C₁₋₇-alquila, ciano, carbamoíla,
 -COOR³⁵, em que R³⁵ é hidrogênio ou C₁₋₇-alquila,
 halogênio e halogênio-C₁₋₇-alquila;

5 R¹⁵ é selecionado a partir do grupo que consiste de
 hidrogênio, ciano, halogênio e
 halogênio-C₁₋₇-alquila;

R¹⁶ e R¹⁸ são hidrogênio;

R¹⁷ é carbamoíla ou -COOR³², em que R³² é hidrogênio ou
 10 C₁₋₇-alquila;

R¹⁹ é hidrogênio ou halogênio;

R²⁰ é selecionado a partir do grupo que consiste de
 hidrogênio, C₁₋₇-alquila, C₁₋₇-alcoxila,
 C₁₋₇-alcoxila-C₁₋₇-alquila e halogênio;

15 R²¹, R²² e R²³ independentemente um do outro são
 hidrogênio ou halogênio;

R²⁴ é hidrogênio ou C₁₋₇-alquila;

e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Compostos preferidos da fórmula I da
 20 presente invenção também são aqueles em que A é O.

Igualmente preferidos são os compostos da
 fórmula I, em que A é NH.

Além disso, são preferidos os compostos da
 fórmula I de acordo com a presente invenção, em que R¹
 25 é hidrogênio.

Também preferidos são os compostos da
 fórmula I de acordo com a invenção, em que R² é
 selecionado a partir do grupo que consiste de C₂₋₇-

alquila, C₂₋₇-alquenila e halogênio-C₁₋₇-alquila. Especialmente preferidos são aqueles compostos da fórmula I, em que R² é selecionado a partir do grupo que consiste de etila, propila, isopropila, alila, 2-
5 fluoroetila, butila e isobutila, sendo de maior preferência aqueles compostos em que R² é etila ou isopropila.

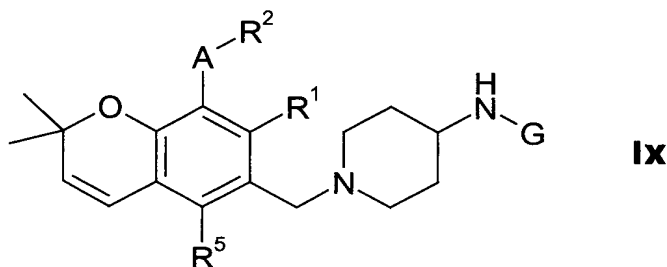
Outros compostos preferidos da fórmula I de acordo com presente invenção são aqueles em que R³ é
10 selecionado a partir do grupo que consiste de de hidrogênio, C₁₋₇-alquila, hidroxila, C₁₋₇-alcoxila, halogênio, halogênio-C₁₋₇-alcoxila, -C(O)OR⁶, em que R⁶ é C₁₋₇-alquila, amino e pirrolil. De maior preferência são aqueles compostos da fórmula I, em que R³ é
15 selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₇-alcoxila e halogênio, sendo especialmente preferidos aqueles compostos em que R³ é halogênio. Com maior preferência R³ é cloro.

Igualmente preferidos são os compostos da
20 fórmula I, em que R³ é fenila não-substituído ou fenila substituído por de um a três grupos selecionados independentemente a partir de C₁₋₇-alquila, halogênio e C₁₋₇-alcoxila, sendo de maior preferência aqueles compostos da fórmula I em que R³ é fenila substituídos
25 por halogênio, e sendo de maior preferência os compostos da fórmula I em que R³ é 4-fluorofenila ou 4-clorofenila.

Além disso, são preferidos os compostos da

fórmula I da presente invenção em que R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, hidroxila, C_{1-7} -alcoxila e C_{1-7} -alcoxila- C_{1-7} -alcoxila.

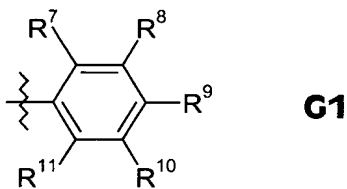
Outros grupos de compostos preferidos da fórmula I de acordo com a presente invenção são aqueles em que R^3 e R^4 são ligados um ao outro para formarem um anel em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão vinculados e R^3 e R^4 em conjunto são $-O-C(CH_3)_2-CH=CH-$. Estes são compostos da fórmula **Ix**:



10

Além disso, são preferidos os compostos da fórmula I de acordo com a invenção em que R^5 é hidrogênio.

Especialmente preferidos são os compostos da fórmula I de acordo com a presente invenção, em que G é



e em que

R^7 e R^{11} são hidrogênio;

R^8 e R^{10} independentemente um do outro são hidrogênio ou $-NH-C(O)-R^{25}$, em que R^{25} é C_{1-7} -alquila; e

20

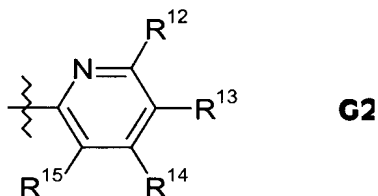
- R^9 é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-7} -alquila, halogênio, halogênio- C_{1-7} -alquila, ciano, $-C(O)OR^{26}$, em que R^{26} é hidrogênio ou C_{1-7} -alquila,
- 5 $-(CH_2)_m-S(O)_2-NH-R^{27}$, em que m é 0 ou 1 e R^{27} é selecionado a partir de C_{1-7} -alquila, heteroarila não-substituído e heteroarila substituído por C_{1-7} -alquila; e
- $-NH-S(O)_2-R^{28}$, em que R^{28} é C_{1-7} -alquila; ou
- 10 R^8 e R^9 são ligados um ao outro para formarem um anel em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão vinculados e R^8 e R^9 em conjunto são $-CH_2-S(O)_2-CH_2-$.

Dentro deste grupo, são preferidos aqueles

15 compostos da fórmula I em que

- R^7 , R^8 , R^{10} e R^{11} são hidrogênio; e
- R^9 é selecionado a partir do grupo que consiste de C_{1-7} -alquila, halogênio, halogênio- C_{1-7} -alquila, ciano,
- 20 $-C(O)OR^{26}$, em que R^{26} é hidrogênio ou C_{1-7} -alquila, $-(CH_2)_m-S(O)_2-NH-R^{27}$, em que m é 0 ou 1 e R^{27} é selecionado a partir de C_{1-7} -alquila, heteroarila não-substituído e heteroarila substituído por C_{1-7} -alquila; e
- 25 $-NH-S(O)_2-R^{28}$, em que R^{28} é C_{1-7} -alquila.

Outro grupo de compostos preferidos da fórmula I de acordo com a invenção são aqueles em que G é



- 5 e em que
- R^{12} é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-7} -alquila, halogênio e amino;
- R^{13} é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-7} -alquila, halogênio,
- 10 halogênio- C_{1-7} -alquila, ciano, nitro, fenila, tetrazolila, benzoimidazolila, -COOR²⁹, em que R²⁹ é hidrogênio ou C_{1-7} -alquila, hidroxila- C_{1-7} -alcoxila, ciano- C_{1-7} -alcoxila, -CONHR³⁰, em que R³⁰ é selecionado a partir do grupo
- 15 que consiste de hidrogênio, C_{1-7} -alquila, C_{3-7} -cicloalquila, hidroxila- C_{1-7} -alquila, C_{1-7} -alcoxila- C_{1-7} -alquila, halogênio- C_{1-7} -alquila, carboxila- C_{1-7} -alquila, - (CH₂)_n-NH-C(O)-R³¹, em que n é 1 ou 2 e R³¹ é
- 20 C_{1-7} -alquila, -S(O)₂-R³³, em que R³³ é C_{1-7} -alquila, -O-S(O)₂-R³⁴, em que R³⁴ é C_{1-7} -alquila, e -CO-heterociclila, em que heterociclila é um anel selecionado a partir de pirrolidinila,
- 25 piperidinila, piperazinila e morfolinila, sendo o

dito anel não-substituído ou substituído por um grupo selecionado a partir de hidroxila, carboxila, carbamoíla e C₁₋₇-alcanoíla;

5 R¹⁴ é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₇-alquila, C₁₋₇-alcoxila, C₁₋₇-alcoxila-C₁₋₇-alquila, ciano, carbamoíla, -COOR³⁵, em que R³⁵ é hidrogênio ou C₁₋₇-alquila, halogênio e halogênio-C₁₋₇-alquila; e

10 R¹⁵ é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, ciano, halogênio e halogênio-C₁₋₇-alquila.

Dentro deste grupo são preferidos aqueles compostos em que R¹², R¹⁴ e R¹⁵ são hidrogênio; e

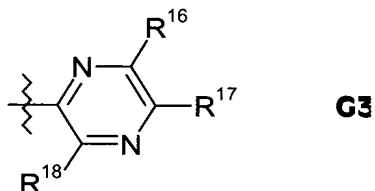
15 R¹³ é selecionado a partir do grupo que consiste de C₁₋₇-alquila, halogênio, halogênio-C₁₋₇-alquila, ciano, nitro, fenila, tetrazolila, benzoimidazolila, -COOR²⁹, em que R²⁹ é hidrogênio ou C₁₋₇-alquila, -CONHR³⁰, em que R³⁰ é selecionado a partir do grupo

20 que consiste de hidrogênio, C₁₋₇-alquila, C₃₋₇-cicloalquila, hidroxila-C₁₋₇-alquila, C₁₋₇-alcoxila-C₁₋₇-alquila, halogênio-C₁₋₇-alquila, carboxila-C₁₋₇-alquila, -(CH₂)_n-NH-C(O)-R³¹, em que n é 1 ou 2 e R³¹ é

25 C₁₋₇-alquila, e -CO-heterociclila, em que heterociclila é um anel

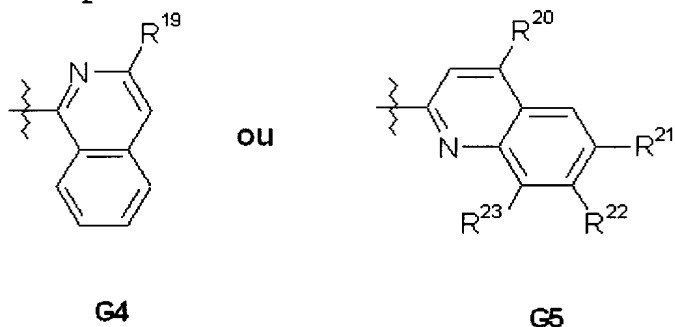
selecionado a partir de pirrolidinila,
 piperidinila, piperazinila e morfolinila, sendo o
 dito anel não-substituído ou substituído por um
 grupo selecionado a partir de hidroxila,
 5 carboxila, carbamoíla e C₁₋₇-alcanoíla.

Outro grupo de compostos preferidos da
 fórmula I de acordo com a invenção compreendem aqueles,
 em que G é



10 e em que
 R¹⁶ e R¹⁸ são hidrogênio; e
 R¹⁷ é carbamoíla ou -COOR³², em que R³² é hidrogênio ou
 C₁₋₇-alquila.

Igualmente preferidos são os compostos da
 15 fórmula I de acordo com a invenção, em que G é um grupo
 selecionado a partir de

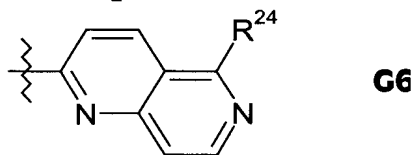


e em que
 R¹⁹ é hidrogênio ou halogênio;

R^{20} é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-7} -alquila, C_{1-7} -alcoxila, C_{1-7} -alcoxila- C_{1-7} -alquila e halogênio; e R^{21} , R^{22} e R^{23} independentemente uns dos outros são

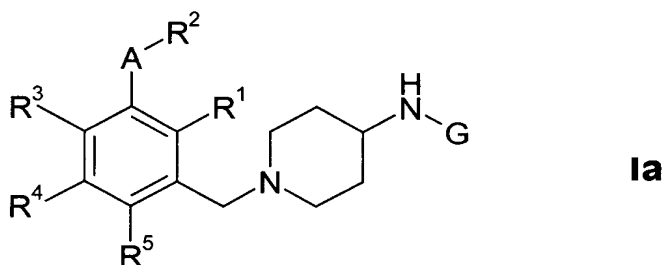
5 hidrogênio ou halogênio.

Outro grupo de compostos preferidos compreende aqueles em que G é



e em que R^{24} é hidrogênio ou C_{1-7} -alquila.

10 Em um aspecto, a invenção refere-se aos compostos da fórmula I que têm a fórmula



em que

A é -O- ou -NH-;

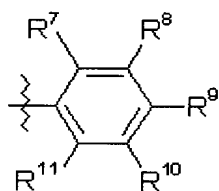
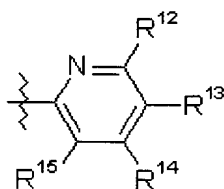
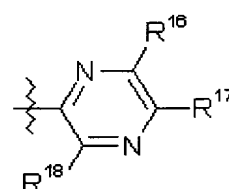
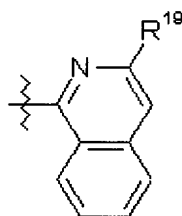
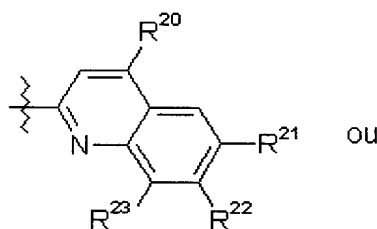
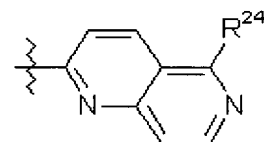
15 R^1 é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-7} -alcoxila e halogênio;

R^2 é selecionado a partir do grupo que consiste de C_{2-7} -alquila, C_{2-7} -alquenila, halogênio- C_{1-7} -alquila, C_{1-7} -alcoxila- C_{1-7} -alquila, e

20 benzila;

R^3 é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-7} -alquila,

- hidroxila, C₁₋₇-alcoxila, C₂₋₇-alqueniloxila,
 hidroxila-C₁₋₇-alcoxila, C₁₋₇-alcoxila-C₁₋₇-alcoxila,
 -O-C₃₋₇-cicloalquila,
 halogênio, halogênio-C₁₋₇-alquila, halogênio-C₁₋₇-
 5 alcoxila,
 -C(O)OR⁶, em que R⁶ é C₁₋₇-alquila,
 amino e pirrolil;
- R⁴ é selecionado a partir do grupo que consiste de
 hidrogênio, hidroxila, C₁₋₇-alcoxila, amino, nitro,
 10 hidroxila-C₁₋₇-alcoxila, C₁₋₇-alcoxila-C₁₋₇-alcoxila,
 and -O-benzila;
 ou R³ e R⁴ são ligados um ao outro para formarem um
 anel em conjunto com os átomos de carbono aos quais
 eles estão vinculados e R³ e R⁴ em conjunto são -O-
 15 C(CH₃)₂-CH=CH-;
- R⁵ é selecionado a partir do grupo que consiste de
 hidrogênio, halogênio e C₁₋₇-alcoxila;
- G é selecionado a partir do grupos

**G1****G2****G3****G4****G5****G6**

em que

R^7 e R^{11} são hidrogênio;

R^8 e R^{10} independentemente um do outro são hidrogênio ou
5 $-NH-C(O)-R^{25}$, em que R^{25} é C_{1-7} -alquila;

R^9 é selecionado a partir do grupo que consiste de
hidrogênio, C_{1-7} -alquila,
halogênio, halogênio- C_{1-7} -alquila, ciano,
 $-C(O)OR^{26}$, em que R^{26} é hidrogênio ou C_{1-7} -alquila,
10 $-(CH_2)_m-S(O)_2-NH-R^{27}$, em que m é 0 ou 1 e R^{27} é
selecionado a partir de C_{1-7} -alquila, heteroarila
não-substituído e heteroarila substituído por C_{1-7} -
alquila; e
 $-NH-S(O)_2-R^{28}$, em que R^{28} é C_{1-7} -alquila; ou

15 R^8 e R^9 são ligados um ao outro para formarem um

anel em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão vinculados e R^8 e R^9 em conjunto são - $CH_2-S(O)_2-CH_2-$;

- 5 R^{12} é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-7} -alquila, halogênio e amino;
- R^{13} é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-7} -alquila, halogênio, halogênio- C_{1-7} -alquila, ciano, nitro, fenila, tetrazolila, benzoimidazolila,
- 10 - $COOR^{29}$, em que R^{29} é hidrogênio ou C_{1-7} -alquila, - $CONHR^{30}$, em que R^{30} é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-7} -alquila, C_{3-7} -cicloalquila, hidroxila- C_{1-7} -alquila, C_{1-7} -alcoxila- C_{1-7} -alquila,
- 15 halogênio- C_{1-7} -alquila, carboxila- C_{1-7} -alquila, - $(CH_2)_n-NH-C(O)-R^{31}$, em que n é 1 ou 2 e R^{31} é C_{1-7} -alquila, e - CO -heterociclila, em que heterociclila é um anel selecionado a partir de pirrolidinila,
- 20 piperidinila, piperazinila e morfolinila, sendo o dito anel não-substituído ou substituído por um grupo selecionado a partir de hidroxila, carboxila, carbamoíla e C_{1-7} -alcanoíla;
- R^{14} é selecionado a partir do grupo que consiste de
- 25 hidrogênio, C_{1-7} -alquila, C_{1-7} -alcoxila, C_{1-7} -alcoxila- C_{1-7} -alquila, ciano, carbamoíla,

halogênio e halogênio-C₁₋₇-alquila;

R¹⁵ é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, ciano, halogênio e halogênio-C₁₋₇-alquila;

5 R¹⁶ e R¹⁸ são hidrogênio;

R¹⁷ é carbamoíla ou -COOR³², em que R³² é hidrogênio ou C₁₋₇-alquila;

R¹⁹ é hidrogênio ou halogênio;

10 R²⁰ é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₇-alquila, C₁₋₇-alcoxila, C₁₋₇-alcoxila-C₁₋₇-alquila e halogênio;

R²¹, R²² e R²³ independentemente um do outro são hidrogênio ou halogênio;

R²⁴ é hidrogênio ou C₁₋₇-alquila;

15 e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Exemplos de compostos preferidos sa fórmula I são os seguintes:

4-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-benzonitrila,

20 4-[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-benzonitrila,

N-{3-[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-

fenil}-acetamida,

N-{3-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-ilamino]-fenil}-acetamida,

[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-etil-
5 fenil)-amina,

C-{4-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-fenil}-*N*-metil-metanossulfonamida,

(2,2-dioxo-2,3-diidro-1*H*-2λ6-benzo[*c*]tiofen-5-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,

10 ácido 4-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-benzóico,

4-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-*N*-(5-metil-isoxazol-3-il)-benzenossulfonamida,

N-{4-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-fenil}-metanossulfonamida,
15

[5-(1*H*-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,

(7-cloro-4-metoximetil-quinolin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,

20 [1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6-fluoro-quinolin-2-il)-amina,

6-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-
nicotinonitrila,

[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-
trifluorometil-piridin-2-il)-amina,

5 (6-cloro-piridin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-
piperidin-4-il]-amina,

etil éster de ácido 6-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-
piperidin-4-ilamino]-nicotínico,

éster metílico de ácido 6-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-
10 piperidin-4-ilamino]-nicotínico,

[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-nitro-
piridin-2-il)-amina,

(5-bromo-piridin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-
piperidin-4-il]-amina,

15 [1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6-metil-
5-nitro-piridin-2-il)-amina,

N⁶-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-3-
nitro-piridina-2,6-diamina,

éster metílico de ácido 2-cloro-6-[1-(3-etoxi-4-metoxi-
20 benzil)-piperidin-4-ilamino]-isonicotínico,

2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-6-
metil-5-fenil-nicotinonitrila,

2-cloro-6-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-5-fluoro-nicotinonitrila,

[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina,

5 [1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-metil-[1,6]naftiridin-2-il)-amina,

{2-cloro-6-[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-piridin-4-il}-metanol,

éster metílico de ácido 6-[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotínico,

[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina,

[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-amina,

15 [1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6-metil-5-nitro-piridin-2-il)-amina,

N⁶-[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-3-nitro-piridina-2,6-diamina,

[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6-cloro-4-metoximetil-piridin-2-il)-amina,

2-[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-6-metil-nicotinonitrila,

[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6-fluoro-quinolin-2-il)-amina,

[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-metil-[1,6]naftiridin-2-il)-amina,

5 6-[1-(3-etoxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinonitrila,

6-[1-(3-etoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinonitrila,

6-[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-
10 nicotinonitrila,

6-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinonitrila,

6-[1-(3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinonitrila,

15 6-[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinonitrila,

6-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinonitrila,

6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-
20 nicotinonitrila,

6-[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinonitrila,

6-[1-(4-amino-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-
nicotinonitrila,

6-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-
ilamino]-nicotinonitrila,

5 6-[1-(3-etoxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-ilamino]-
nicotinamida,

6-[1-(3-etoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-ilamino]-
nicotinamida,

6-[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-
10 nicotinamida,

6-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-
nicotinamida,

6-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-
nicotinamida,

15 6-[1-(4-metoxi-3-propoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-
nicotinamida,

6-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-
ilamino]-nicotinamida,

6-[1-(3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-
20 nicotinamida,

6-[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-
nicotinamida,

- 6-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinamida,
- 6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinamida,
- 5 6-[1-(4-amino-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinamida,
- 6-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinamida,
- 10 ácido 6-[1-(3-etoxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotínico,
- ácido 6-[1-(3-etoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotínico,
- ácido 6-[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotínico,
- 15 ácido 6-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotínico,
- ácido 6-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotínico,
- 20 ácido 6-[1-(3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotínico,
- ácido 6-[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotínico,

ácido 6-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotínico,

ácido 6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotínico,

5 [1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-il]-amina,

[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-il]-amina,

[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-il]-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-il]-amina,

[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-il]-amina,

[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-il]-amina,

15 [1-(3-etoxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-il]-[5-(trifluorometil-piridin-2-il)-amina,

[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-[5-(trifluorometil-piridin-2-il)-amina,

[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-[5-(trifluorometil-piridin-2-il)-amina,

[1-(4-metoxi-3-propoxi-benzil)-piperidin-4-il]-[5-(trifluorometil-piridin-2-il)-amina,

[1-(3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina,

[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina,

5 [1-(3,5-dietoxi-4-iodo-benzil)-piperidin-4-il]-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina,

[1-(3-etoxi-4-iodo-5-metoximetoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina,

[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-il]-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina,

éster metílico de ácido 6-[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-nicotínico,

éster metílico de ácido 6-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-nicotínico,

éster metílico de ácido 6-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-nicotínico,

éster metílico de ácido 6-[1-(4-metoxi-3-propoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-nicotínico,

éster metílico de ácido 6-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-nicotínico,

[1-(3-etoxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina,

[1-(3-etoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina,

5 [1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina,

[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina,

{1-[3-etoxi-4-(1-etil-propoxi)-benzil]-piperidin-4-il}-
10 quinolin-2-il-amina,

[1-(4-metoxi-3-propoxi-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina,

[1-(3-aliloxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina,

15 [1-(3-butoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina,

[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina,

[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-
20 4-il]-quinolin-2-il-amina,

[1-(3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina,

3-isopropoxi-5-[4-(quinolin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-fenol,

[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina,

5 [1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina,

[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina,

[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-
10 quinolin-2-il-amina,

[1-(4-amino-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina,

[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina,

15 [1-(3-etoxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-il]-(4-metil-quinolin-2-il)-amina,

[1-(3-etoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-(4-metil-quinolin-2-il)-amina,

[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-metil-
20 quinolin-2-il)-amina,

[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-metil-quinolin-2-il)-amina,

3-isopropoxi-5-[4-(4-metil-quinolin-2-ilamino)-
piperidin-1-ilmetil]-fenol,

[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-metil-
quinolin-2-il)-amina,

5 [1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-(4-
metil-quinolin-2-il)-amina,

[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-
metil-quinolin-2-il)-amina,

[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-
10 metil-quinolin-2-il)-amina,

[1-(4-amino-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-
metil-quinolin-2-il)-amina,

[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-il]-(4-
(4-metil-quinolin-2-il)-amina,

15 (4-cloro-quinolin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metil-benzil)-
piperidin-4-il]-amina,

[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-cloro-
quinolin-2-il)-amina,

[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-
20 cloro-quinolin-2-il)-amina,

[1-(4-amino-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-
cloro-quinolin-2-il)-amina,

(8-cloro-quinolin-2-il) - [1-(3-etoxi-4-metil-benzil) -
piperidin-4-il] - amina,

[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil) - piperidin-4-il] - (8-cloro-
quinolin-2-il) - amina,

5 4-[4-(8-cloro-quinolin-2-ilamino) - piperidin-1-ilmetil] -
2-etoxi-fenol,

(8-cloro-quinolin-2-il) - [1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil) -
piperidin-4-il] - amina,

(8-cloro-quinolin-2-il) - {1-[3-etoxi-4-(1-etil-propoxi) -
10 benzil] - piperidin-4-il} - amina,

(8-cloro-quinolin-2-il) - [1-(4-metoxi-3-propoxi-benzil) -
piperidin-4-il] - amina,

[1-(3-aliloxi-4-metoxi-benzil) - piperidin-4-il] - (8-
cloro-quinolin-2-il) - amina,

15 [1-(3-butoxi-4-metoxi-benzil) - piperidin-4-il] - (8-cloro-
quinolin-2-il) - amina,

(8-cloro-quinolin-2-il) - [1-(3-isobutoxi-4-metoxi-
benzil) - piperidin-4-il] - amina,

(8-cloro-quinolin-2-il) - [1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-
20 cromen-6-ilmetil) - piperidin-4-il] - amina,

(8-cloro-quinolin-2-il) - [1-(3,5-dietoxi-benzil) -
piperidin-4-il] - amina,

etil éster de ácido 4-[4-(8-cloro-quinolin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2,6-dietoxi-benzóico,

(8-cloro-quinolin-2-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-amina,

5 [1-(4-bromo-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(8-cloro-quinolin-2-il)-amina,

(8-cloro-quinolin-2-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-il]-amina,

[1-(3-etoxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-il]-
10 isoquinolin-1-il-amina,

[1-(3-etoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-isoquinolin-1-il-amina,

[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-isoquinolin-1-il-amina,

15 [1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-isoquinolin-1-il-amina,

isoquinolin-1-il-[1-(4-metoxi-3-propoxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,

[1-(3-aliloxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-
20 isoquinolin-1-il-amina,

[1-(3-butoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-isoquinolin-1-il-amina,

[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-
isoquinolin-1-il-amina,

[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2*H*-cromen-6-ilmetil)-piperidin-
4-il]-isoquinolin-1-il-amina,

5 [1-(3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-isoquinolin-1-
il-amina,

3-isopropoxi-5-[4-(isoquinolin-1-ilamino)-piperidin-1-
ilmetil]-fenol,

[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-il]-
10 isoquinolin-1-il-amina,

[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-
isoquinolin-1-il-amina,

[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-
isoquinolin-1-il-amina,

15 [1-(4-bromo-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-
isoquinolin-1-il-amina,

[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-il]-
isoquinolin-1-il-amina,

(3-cloro-isoquinolin-1-il)-[1-(3-etoxi-4-metil-benzil)-
20 piperidin-4-il]-amina,

(3-cloro-isoquinolin-1-il)-[1-(3-etoxi-4-fluoro-
benzil)-piperidin-4-il]-amina,

[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(3-cloro-isoquinolin-1-il)-amina,

4-[4-(3-cloro-isoquinolin-1-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxi-fenol,

5 (3-cloro-isoquinolin-1-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,

(3-cloro-isoquinolin-1-il)-[1-(4-difluorometoxi-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,

(3-cloro-isoquinolin-1-il)-[1-(3-etoxi-4-isopropoxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,

(3-cloro-isoquinolin-1-il)-[1-(3-etoxi-4-isobutoxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,

(3-cloro-isoquinolin-1-il)-[1-(4-metoxi-3-propoxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,

15 [1-(3-aliloxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(3-cloro-isoquinolin-1-il)-amina,

[1-(3-butoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(3-cloro-isoquinolin-1-il)-amina,

(3-cloro-isoquinolin-1-il)-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,

20 (3-cloro-isoquinolin-1-il)-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-chromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina,

(3-cloro-isoquinolin-1-il) - [1-(3,5-dietoxi-benzil) -
piperidin-4-il] - amina,

(3-cloro-isoquinolin-1-il) - [1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-
benzil) - piperidin-4-il] - amina,

5 [1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil) - piperidin-4-il] - (3-
cloro-isoquinolin-1-il) - amina,

[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-benzil) - piperidin-4-il] - (3-
cloro-isoquinolin-1-il) - amina,

[1-(4-amino-3,5-dietoxi-benzil) - piperidin-4-il] - (3-
10 cloro-isoquinolin-1-il) - amina,

éster metílico de ácido 5-[1-(3-etoxi-4-metil-benzil) -
piperidin-4-ilamino] - pirazina-2-carboxílico,

éster metílico de ácido 5-[1-(3-etoxi-4-fluoro-benzil) -
piperidin-4-ilamino] - pirazina-2-carboxílico,

15 éster metílico de ácido 5-[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil) -
piperidin-4-ilamino] - pirazina-2-carboxílico,

éster metílico de ácido 5-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-
benzil) - piperidin-4-ilamino] - pirazina-2-carboxílico,

éster metílico de ácido 5-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil) -
20 piperidin-4-ilamino] - pirazina-2-carboxílico,

éster metílico de ácido 5-[1-(3-etoxi-4-isopropoxi-
benzil) - piperidin-4-ilamino] - pirazina-2-carboxílico,

éster metílico de ácido 5-[1-(4-metoxi-3-propoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirazina-2-carboxílico,

éster metílico de ácido 5-{1-[3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxi-benzil]-piperidin-4-ilamino}-pirazina-2-carboxílico,

éster metílico de ácido 5-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirazina-2-carboxílico,

éster metílico de ácido 5-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-chromen-6-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-pirazina-2-carboxílico,

éster metílico de ácido 5-[1-(3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirazina-2-carboxílico,

éster metílico de ácido 5-[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirazina-2-carboxílico,

éster metílico de ácido 5-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirazina-2-carboxílico,

éster metílico de ácido 5-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirazina-2-carboxílico,

éster metílico de ácido 5-[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirazina-2-carboxílico,

éster metílico de ácido 5-[1-(4-amino-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirazina-2-carboxílico,

- éster metílico de ácido 5-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirazina-2-carboxílico,
- 2-[1-(3-etoxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-ilamino]-isonicotinonitrila,
- 5 2-[1-(3-etoxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-ilamino]-isonicotinamida,
- 2-[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-isonicotinonitrila,
- 2-[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-isonicotinamida,
- 10 2-[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-isonicotinonitrila,
- 2-[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-isonicotinamida,
- 15 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-ilamino]-isonicotinonitrila,
- 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-ilamino]-isonicotinamida,
- 6-[1-(4-metoxi-3-propoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-nicotinamida,
- 20 6-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-nicotinamida,

6-[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-nicotinamida,

6-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-nicotinamida,

5 ácido 6-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-nicotínico,

ácido 6-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-nicotínico,

10 ácido 6-[1-(4-metoxi-3-propoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-nicotínico,

ácido 6-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-nicotínico,

amida de ácido 5-[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirazina-2-carboxílico,

15 6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-N-(2-hidroxi-etil)-nicotinamida,

6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-N-ciclobutil-nicotinamida,

20 ácido ({6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-piridina-3-carbonil}-amino)-acético,

6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-N-(2-metoxi-etil)-nicotinamida,

- {6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-piridin-3-il}-morfolin-4-il-metanona,
- {6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-piridin-3-il}-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona,
- 5 metanona,
- 6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-nicotinamida,
- 6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-nicotinamida,
- 10 N-(2-acetilamino-etil)-6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinamida,
- amida de ácido 1-{6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-piridina-3-carbonil}-piperidina-4-carboxílico,
- 15 1-(4-{6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-piridina-3-carbonil}-piperazin-1-il)-etanona,
- ácido 1-{6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-piridina-3-carbonil}-piperidina-4-carboxílico,
- (3-cloro-isoquinolin-1-il)-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina,
- 20 éster metílico de ácido 5-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-pirazina-2-carboxílico,

[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-(5-metanossulfonil-piridin-2-il)-amina,

[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-metanossulfonil-piridin-2-il)-amina,

5 [1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-(5-metanossulfonil-piridin-2-il)-amina,

éster metílico de ácido 2-cloro-6-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-ilamino]-isonicotínico,

10 éster metílico de ácido 2-cloro-6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-isonicotínico,

éster metílico de ácido 2-cloro-6-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-isonicotínico,

15 {6-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-piridin-3-iloxi}-acetonitrila,

3-{6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-piridin-3-iloxi}-propano-1,2-diol,

3-{6-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-piridin-3-iloxi}-propano-1,2-diol,

20 3-{6-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-piridin-3-iloxi}-propan-1-ol,

3-{6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-

ilamino]-piridin-3-iloxi}-propan-1-ol,

6-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-
piperidin-4-ilamino]-piridin-3-il éster de ácido
metanossulfônico,

- 5 ácido 2-cloro-6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-
piperidin-4-ilamino]-isonicotínico,

ácido 2-cloro-6-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-
ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-isonicotínico,

e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

- 10 Especialmente preferidos são os seguintes
compostos da fórmula I da presente invenção:

4-[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-
benzonitrila,

- 6-[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-
15 nicotinamida,

6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-
nicotinamida,

ácido 6-[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-
ilamino]-nicotínico,

- 20 ácido 6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-
ilamino]-nicotínico,

[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-il]-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-il]-amina,

[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina,

5 [1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-metil-quinolin-2-il)-amina,

[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-isoquinolin-1-il-amina,

ácido ({6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-piridina-3-carbonil}-amino)-acético,

{6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-piridin-3-il}-morfolin-4-il-metanona,

ácido 1-{6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-piridina-3-carbonil}-piperidina-4-carboxílico,

15 e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

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

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

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

Será apreciado que os compostos da fórmula
10 geral I nesta invenção podem ser derivados nos grupos funcionais para proporcionarem derivativos que são capazes de conversão de volta ao composto de origem *in vivo*. Encontram-se igualmente dentro do escopo desta invenção os derivados fisiologicamente aceitáveis e
15 metabolicamente instáveis, que são capazes de produzir os compostos de origem da fórmula geral I *in vivo*.

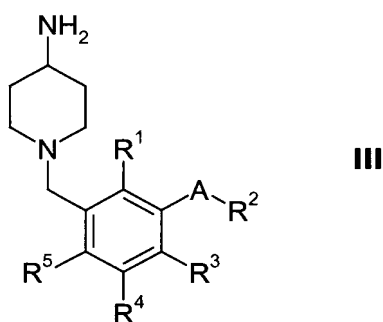
Outro aspecto da presente invenção consiste no processo para a manufatura dos compostos da fórmula I tais como definidos anteriormente, processo
20 este que compreende

a) fazer reagir um composto da fórmula geral

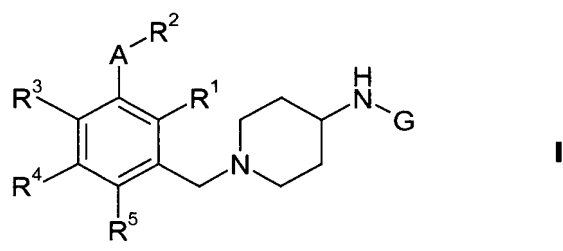
G-X

II

em que G é tal como definido anteriormente neste contexto e X é um grupo retirante,
25 com um composto da fórmula



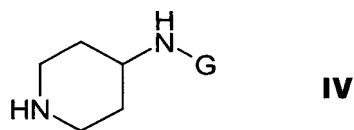
em que A e R¹ até R⁵ são tais como definidos anteriormente neste contexto, para obter-se um composto da fórmula



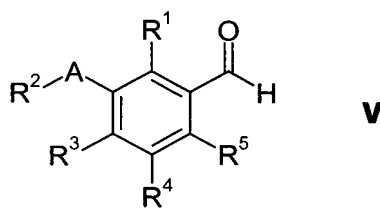
5

e, se desejado, converter o composto da fórmula **I** em um sal farmaceuticamente aceitável; ou, alternativamente,

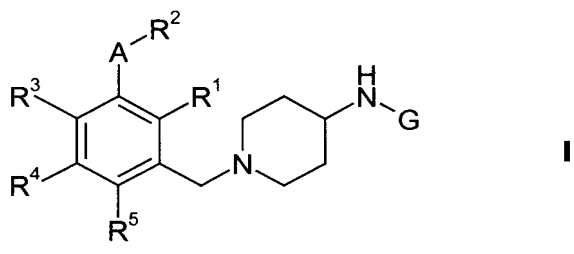
b) fazer reagir um composto da fórmula geral



10 em que G é tal como definido anteriormente neste contexto,
com um aldeído da fórmula



em que A e R¹ até R⁵ são tais como definidos anteriormente neste contexto, pelo emprego de um agente de redução para se obter um
 5 composto da fórmula



e, se desejado, converter o composto da fórmula I em um sal farmaceuticamente aceitável.

A invenção refere-se ainda aos compostos
 10 da fórmula I tais como definidos anteriormente, quando manufaturados de acordo com um processo tal como definido anteriormente.

Agentes redutores adequados são selecionados preferentemente a partir do grupo que
 15 consiste de complexo de piridina-BH₃, NaBH(OAc)₃ e NaCNBH₃. A reação pode ser realizada sob condições ácidas mediante utilização de um ácido, tal como ácido acético ou ácido fórmico ou um ácido de Lewis (por exemplo, Ti(iPrO)₄, ZnCl₂) ou sob condições básicas

(nenhum aditivo) em um solvente adequado, tais como diclorometano, dicloroetano, isopropanol ou etanol (ou misturas dos mesmos) sob temperatura ambiente ou temperaturas elevadas utilizando-se aquecimento convencional ou aquecimento por irradiação de microondas.

Tal como se descreveu anteriormente, os compostos da fórmula I da presente invenção podem ser usados como medicamentos para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores SST de subtipo 5.

"Enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores SST de subtipo 5" são enfermidades tais como diabetes mellitus, particularmente diabetes mellitus do tipo II, glicose de período de jejum prejudicada, tolerância a glicose prejudicada, complicações diabéticas micro- e macrovasculares, diabetes mellitus após-transplante em pacientes que têm diabetes mellitus do tipo 1, diabetes de gestação, obesidade, enfermidades inflamatórias do intestino, tais como doença de Crohn ou colite ulcerosa, distúrbios de motilidade gastrointestinal, má-absorção, doenças de auto-imunização tais como artrite reumatóide, osteoartrite, psoríase e outros distúrbios da pele, e imunodeficiências. Complicações diabéticas microvasculares incluem nefropatia diabética, neuropatia diabética e retinopatia diabética, enquanto que complicações macrovasculares associadas com

diabetes conduzem a um risco aumentado de infarto do miocárdio, ataque e amputação de membros.

Prefere-se o uso como medicamento para o tratamento e/ou prevenção de diabetes mellitus, particularmente de diabetes mellitus do tipo II, glicose de jejum prejudicada ou tolerância a glicose prejudicada.

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

Além disso, a invenção refere-se aos compostos tais como definidos anteriormente para o uso como substâncias terapeuticamente ativas, particularmente como substâncias terapeuticamente ativas para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores SST do subtipo 5.

Em outra concretização, a invenção refere-se a um método para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores SST do subtipo 5, método esse que compreende administrar um composto da fórmula I a um ser humano ou a um animal. De maior preferência é o método para o tratamento e/ou prevenção de diabetes mellitus, com particularidade diabetes mellitus do tipo II, glicose de jejum prejudicada ou tolerância a glicose prejudicada.

A invenção refere-se ainda ao uso de compostos tais como definidos anteriormente para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores SST do subtipo 5.

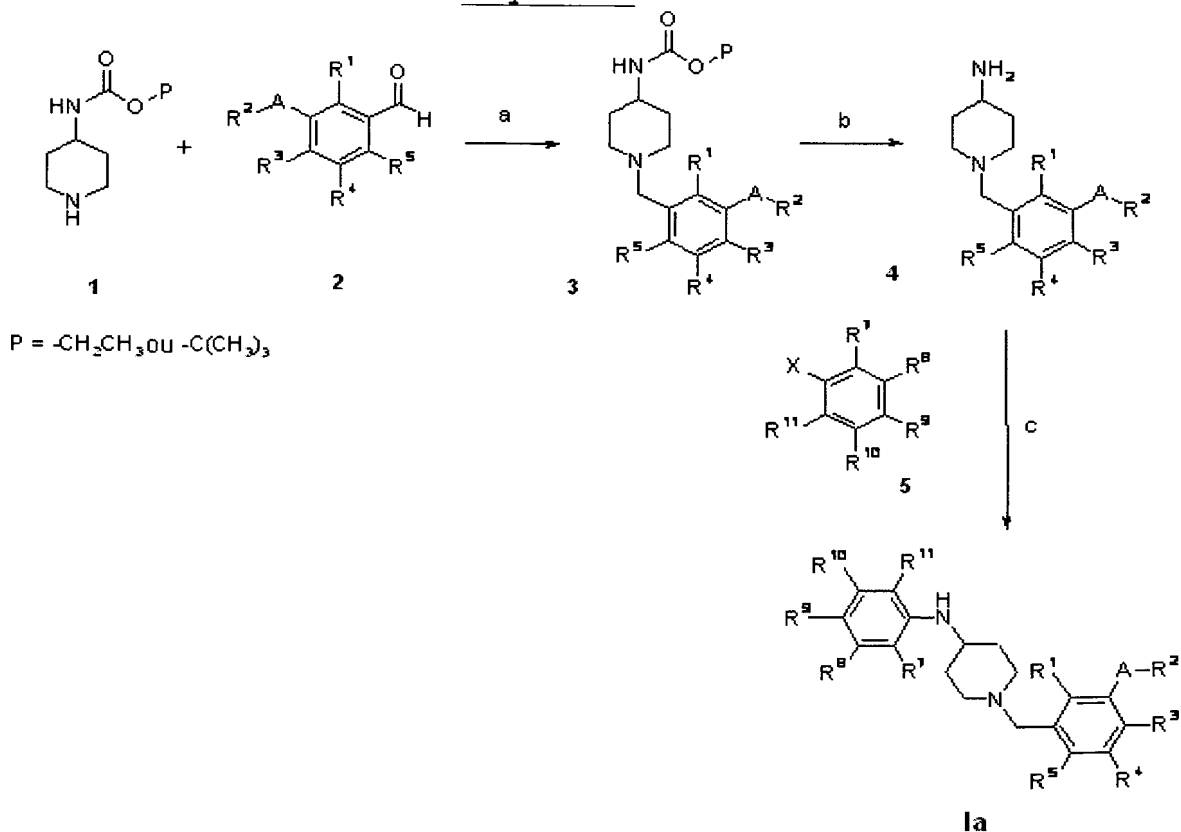
Adicionalmente, a invenção refere-se ao uso de compostos tais como definidos anteriormente Para a preparação de medicamentos para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores SST do subtipo 5. Exemplos preferidos dessas enfermidades são diabetes mellitus, com particularidade diabetes mellitus do tipo II, glicose de jejum prejudicada ou tolerância a glicose prejudicada.

Os compostos da fórmula I podem ser manufaturados pelos métodos apresentados adiante, pelos métodos apresentados nos exemplos ou por meio de métodos análogos. Condições de reação apropriadas para as etapas de reação individuais são conhecidas daquele versado na técnica. Os materiais de partida são ou encontrados disponíveis comercialmente ou podem ser preparados por meio de métodos análogos aos métodos expostos mais adiante, pelos métodos descritos nas referências citadas no texto ou nos exemplos, ou por meio de métodos conhecidos na técnica.

A síntese dos compostos da fórmula geral I, particularmente compostos de acordo com as fórmulas Ia e Ib, encontra-se descrita nos Esquemas 1 a 6.

A síntese dos compostos da fórmula geral I, particularmente de compostos de acordo com a fórmula Ia pode ser realizada de acordo com o Esquema 1.

Esquema 1



5

A N-alquilação redutora de piperidinas adequadamente protegidas (para grupos de proteção vide *Protective Groups in Organic Síntese*, T. W. Greene, Wiley-Interscience 1999) da fórmula 1 com aldeídos 2 na presença de um agente redutor, tal como complexo de piridina-BH₃, NaBH(OAc)₃ ou NaCNBH₃ sob condições ácidas (por exemplo, ácido acético, ácido fórmico), pela utilização de um ácido de Lewis (por exemplo, Ti(*i*PrO)₄, ZnCl₂) ou sob condições tamponadas, por exemplo, na presença de ácido acético e uma amina

10

15

terciária, tal como *N*-etil-diisopropilamina ou trietilamina em um solvente adequado, tal como diclorometano (DCM), dicloroetano, etanol ou isopropanol (ou as suas misturas) sob temperatura ambiente ou temperaturas elevadas utilizando-se aquecimento convencional ou aquecimento por irradiação de microondas proporciona piperidinas da fórmula geral 3 (Esquema 1, etapa a). As piperidinas da fórmula 1 podem, deste modo, ser usadas seja como um sal, por exemplo, sal de cloridrato ou de bromidrato, ou como a correspondente amina livre. O grupo de proteção de alquiloxicarbonil presente nos compostos 3 pode ser removido utilizando-se, por exemplo, brometo de hidrogênio aquoso a 48% ou ácido clorídrico aquoso a 37% como reagente, preferentemente sob temperaturas elevadas para remover um etil carbamato ou utilizando-se ácido trifluoroacético ou ácido clorídrico em um solvente, tal como diclorometano, dioxana ou THF, preferentemente sob temperatura ambiente, para remover um grupo *terc*-butiloxicarbonil (BOC)-protetor (vide *Protective Groups in Organic Síntese*, T. W. Greene, Wiley-Interscience 1999), proporcionando 4-amino piperidinas da fórmula 4 (Esquema 1, etapa b).

Os compostos visados da fórmula **Ia** podem ser sintetizados por reação de substituição nucleofílica de 4-amino piperidinas da fórmula 4 e fluorobenzenos da estrutura geral 5 sob temperaturas elevadas (Esquema 1, etapa c), pelo que R^1 , R^3 e/ou R_5 é

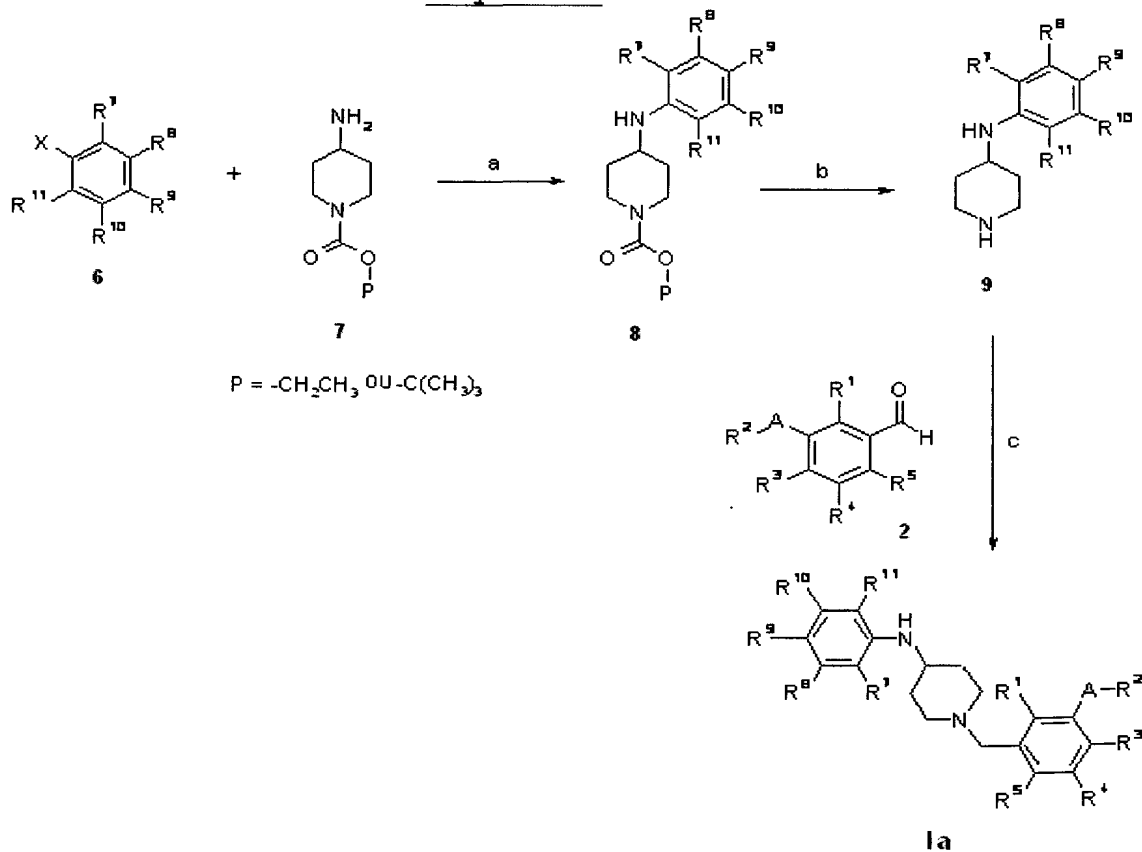
um grupo retirante de elétrons, tal como nitrila. Deste modo, o aquecimento pode ser conseguido seja convencionalmente ou por meio de irradiação de microondas utilizando-se um aparelho de irradiação de microondas adequando. Além disso, a reação pode ser conduzida na presença de ou sem solvente (tipicamente um solvente polar aprótico, tal como DMF (*N,N*-dimetilformamida), DMAc (dimetilacetamida), NMP (*N*-metilpirrolidon), etileno glicol, acetonitrila ou THF) e na presença de, ou sem, uma base de amina terciária, tal como *N*-etil diisopropilamina, trietilamina ou piridina. O tempo para a reação pode variar amplamente, na dependência de muitos fatores, notavelmente a temperatura de reação e a natureza dos reagentes. Entretanto, um período de 0,5 h até vários dias será usualmente suficiente para proporcionar os derivados de piperidina da fórmula **Ia**. Os materiais de partida e alguns dos intermediários da estrutura geral **5** (por exemplo, 4-fluoro-benzonitrila) são compostos conhecidos e encontram-se disponíveis comercialmente ou podem ser preparados por meio de numerosos métodos utilizando-se procedimentos de reação convencionais geralmente conhecidos na técnica. As 4-amino piperidinas da fórmula **4** podem deste modo ser usadas seja como um sal, por exemplo, sal de cloridrato ou bromidrato, ou como a correspondente amina livre.

As estruturas visadas da fórmula geral **Ia** também podem ser sintetizadas por *N*-alquilação redutora

de anilinas **6** com piperidinas adequadamente protegidas da fórmula **7** (para grupos de proteção vide *Protective Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd Edition, 1999, Wiley-Interscience) na
5 presença de um agente de redução tal como complexo de piridina-BH₃, NaBH(OAc)₃ ou NaCNBH₃ sob condições ácidas (por exemplo, ácido acético, ácido fórmico), por utilização de um ácido de Lewis (por exemplo, Ti(*i*PrO)₄, ZnCl₂) ou sob condições tamponadas, por
10 exemplo, na presença de ácido acético e uma amina terciária, tal como *N*-etil diisopropilamina ou trietilamina em um solvente adequado, tal como diclorometano, dicloroetano, etanol ou isopropanol (ou as suas misturas) sob temperaturas ambiente ou elevadas
15 utilizando-se aquecimento convencional ou aquecimento por irradiação de microondas proporcionando piperidinas da fórmula geral **8** (Esquema 2, etapa a). O grupo de proteção de alquiloxicarbonil que se encontra presente nos compostos **8** pode ser removido utilizando-se, for
20 exemplo, brometo de hidrogênio aquoso a 48% ou ácido clorídrico aquoso a 37% como reagente preferentemente sob temperaturas elevadas para remover um carbamato de etila ou utilizando-se ácido trifluoroacético ou ácido clorídrico em um solvente, tal como diclorometano,
25 dioxana ou THF preferentemente sob temperatura ambiente para remover um grupo de proteção-(BOC) *tert*-butiloxicarbonil (vide *Protective Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd Edition,

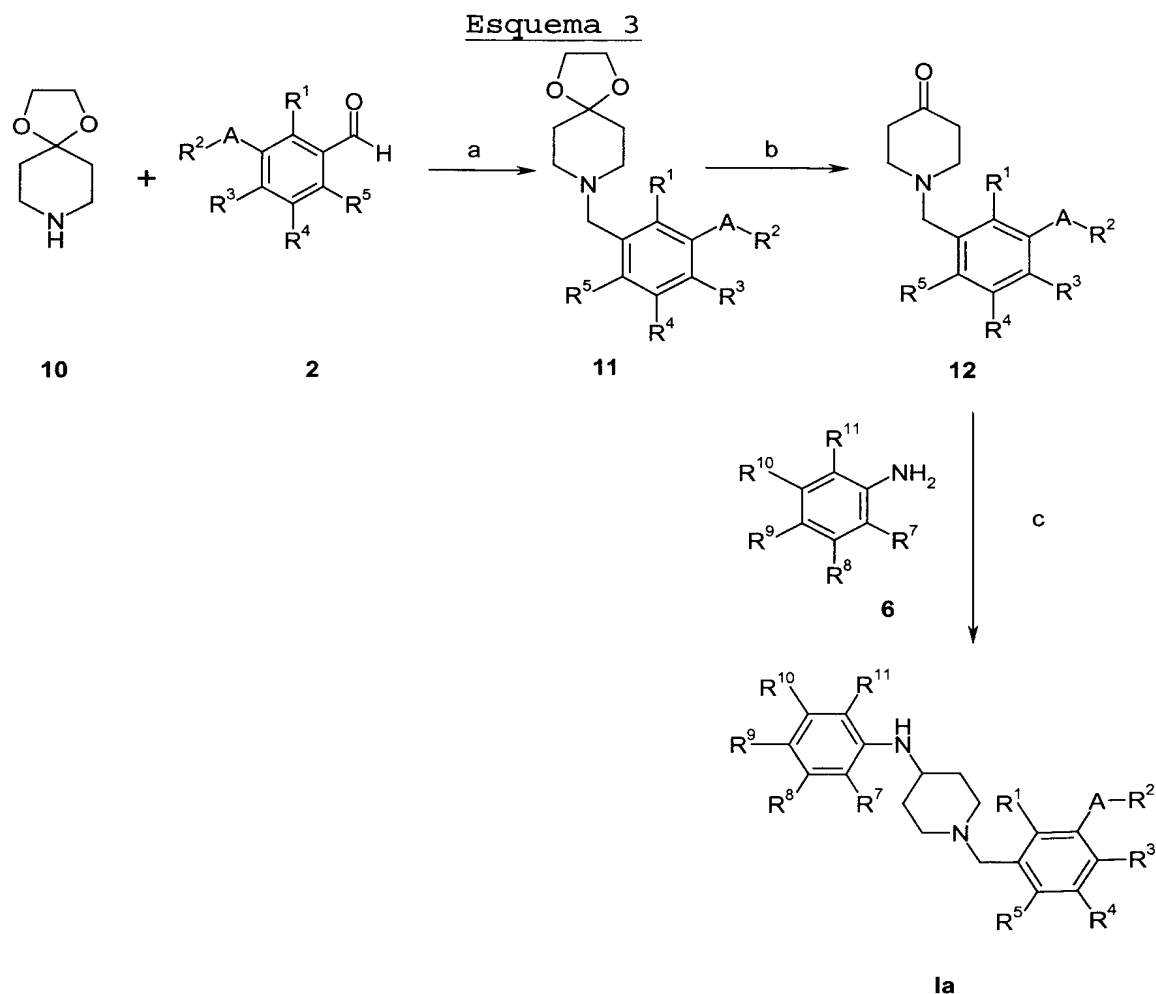
1999, Wiley-Interscience), proporcionando fenil-
 piperidin-4-il-aminas da fórmula 9 (Esquema 2, etapa
 b). A N-alquilação redutora de piperidinas 9 com
 aldeídos 2 proporciona então acesso às estruturas
 5 visadas Ia (Esquema 2, etapa c).

Esquema 2



Alternativamente, estruturas visadas da
 fórmula Ia podem ser alcançadas empregando-se uma
 10 seqüência de reação invertida. Acoplamento redutor de
 piperidinas adequadamente protegidas por cetona (para
 grupos de proteção vide *Protective Groups in Organic
 Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd Edition,
 1999, Wiley-Interscience) tais como 1,4-dioxa-8-aza-
 15 spiro[4.5]decano (10) com aldeídos 2 proporciona

piperidinas **11** (Esquema 3, etapa a), que são subsequentemente desprotegidas para a amina terciária **12** (Esquema 3, etapa b). No caso de um acetal esta etapa de desproteção é preferentemente conduzida sob
5 catálise ácida (*for exemplo*, ácido clorídrico) em um solvente, tal como água, sob temperaturas elevadas. Finalmente, *N*-alquilação de benzil-piperidinona **12** com anilina **6** sob condições de reação redutora proporciona as estruturas **Ia** visadas (Esquema 3, etapa c). Em
10 contraste com a estratégia salientada no Esquema 2, onde o ponto de diversificação é a metade de arila, esta via sintética de particular interesse na eventualidade de ser visada a variação da metade de benzila de uma maneira rápida e paralela.



A síntese dos compostos visados da fórmula geral **I**, particularmente compostos de acordo com a fórmula **Ib** encontra-se descrita em linhas gerais no Esquema 4. A *N*-alquilação redutora de piperidinas da fórmula 1 adequadamente protegidas com aldeídos 2 na presença de um agente de redução proporciona piperidinas da fórmula geral 3 (Esquema 4, etapa a). A remoção do grupo de proteção preferencialmente carbamato proporciona então as 4-amino piperidinas livres da fórmula 4 (Esquema 4, etapa b). As

estruturas visadas da fórmula **Ib** são acessíveis por reação de substituição nucleófila das 4-amino-piperidinas da fórmula **4** e uma variedade de piridinas, quinolinas, isoquinolinas, naftiridinas ph e pirazinas

5 substituídas diferencialmente da estrutura geral **5** sob temperatura ambiente ou temperaturas elevadas (Esquema 4, etapa c), pelo que X é um grupo retirante adequado, tal como flúor, cloro, bromo ou metil sulfona. A fim de aumentar a velocidade de conversão poderá ser

10 aplicado aquecimento, pelo que aquecimento convencional ou aquecimento auxiliado por microondas poderá ser empregado utilizando-se um aparelho adequado de irradiação por microondas. Os 4-amino-piperidinas da fórmula **4** poderão ser desse modo usados seja como um

15 sal, por exemplo, sal de cloridrato ou bromidrato, ou como a correspondente amina livre. Alternativamente, a reação de deslocamento nucleófilo pode ser conduzida sob condições básicas pelo uso de K_2CO_3 , KOH, $NaOCH_3$, KO $tert$ -Bu ou em particular pelo uso de NaH. Além

20 disso, a reação pode ser conduzida na presença de ou sem solvente (tipicamente um solvente polar aprótico tal como DMF (*N,N*-dimetilformamida), DMAc (dimetilacetamida), NMP (*N*-metilpirrolidon), etileno glicol, acetonitrila ou THF) e na presença de ou sem

25 uma base de amina terciária, tal como trietilamina, *N*-etil diisopropilamina ou piridina e na presença com ou sem brometo de cobre(I) ou iodeto de cobre(I). O tempo para a reação pode variar amplamente, na dependência de

muitos fatores, notavelmente a temperatura de reação e da natureza dos reagentes. Entretanto, um período de 0,5 h até vários dias usualmente será suficiente para proporcionar os derivados de piperidina da fórmula **Ib**.

5 Os materiais de partida e alguns dos intermediários da estrutura geral **5** (for exemplo, 2-cloro-piridinas, 2-cloro-quinolinas ou 2-cloro-pirazinas) são compostos conhecidos e encontram-se disponíveis comercialmente ou podem ser preparados por
10 numerosos métodos utilizando-se procedimentos de reação convencionais de um modo geral conhecidos na técnica. Existe uma pletora de referências conhecidas na técnica que ensinam métodos úteis para a preparação dos sistemas de anéis heterocíclicos mencionados
15 anteriormente. Chama-se a atenção do leitor para (a) A. R. Katritzky, *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 1985, Pergamon Press Ltd, Oxford, United Kingdom (pyridine synthesis pp. 407-411; quinoline synthesis pp. 457-461; isoquinoline synthesis pp. 463-465;
20 pyrazine synthesis pp. 432-433) e as referências citadas no mesmo, (b) T. Eicher and S. Hauptmann (translated by H. Suschitzky and J. Suschitzky), *The Chemistry of Heterocycles*, 1995, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Deutschland (pyridine synthesis pp. 295-305;
25 quinoline synthesis pp. 325-334; isoquinoline synthesis pp. 341-347; pyrazine synthesis pp. 419-422) e as referências citadas no mesmo e (c) H. Krauch and W. Kunz, *Reaktionen der organischen Chemie*, 6.,

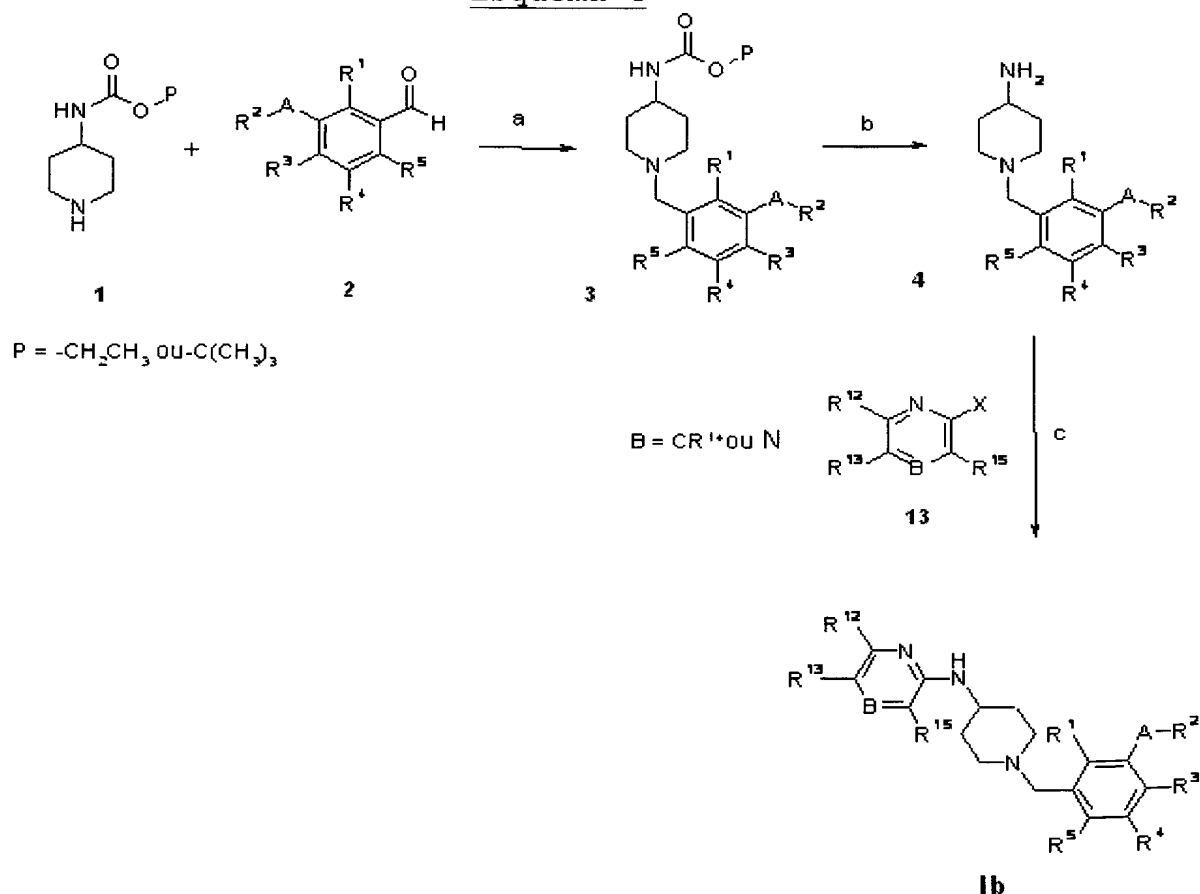
neubearbeitete Auflage, 1997, Hüthig GmbH, Heidelberg, Deutschland (pyridine synthesis pp. 589-590; quinoline synthesis pp. 219-221; isoquinoline synthesis pp. 423-429; pyrazine synthesis pp. 578-580) e as referências
 5 que se encontram citadas no mesmo.

Alternativamente, as estruturas visadas **Ib** podem ser manufaturadas utilizando-se reações de aminação catalisadas por Pd(0) de 4-amino-piperidinas **4** com 2-halo piridinas, 2-halo-quinolinas ou 1-halo-
 10 isoquinolinas da fórmula geral **13** (por exemplo, acoplamento de Buchwald-Hartwig; vide (a) J. P. Wolfe, S. Wagaw and S. L. Buchwald *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7215-7216; (b) J. P. Wolfe and S. L. Buchwald *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6359-6362; (c) J. P. Wolfe, S. Wagaw, J.-F. Marcoux and S. L. Buchwald *Acc. Chem.*
 15 *Res.* **1998**, *31*, 805-818; (d) B. H. Yang and S. L. Buchwald *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 125-146; (e) J. F. Hartwig *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046-2067). Deste modo, fazem-se reagir heterociclos halo-substituídos **13** com aminas primárias **4** sob uma atmosfera
 20 inerte, tal como argônio ou nitrogênio na presença de uma catálise de paládio, tal como tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (Pd₂(dba)₃) ou acetato de paládio(II) (Pd(COOCH₃)₂), um ligante de fosfina, tal como trifenilfosfina, *rac*-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (*rac*-BINAP) ou
 25 (R)-(-)-1-[(S)-2-(dicicloexilfosfino)ferrocenil]etil-di-terc-butilfosfina (Josiphos; vide Q. Shen, S. Shekhar,

J. P. Stambuli and J. F. Hartwig *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1371-1375) e uma base tal como Cs_2CO_3 ou $\text{KO}^t\text{ert-Bu}$ em um solvente, tal como tolueno, etanol ou água ou suas misturas (Esquema 4, etapa c). A dita
5 reação de formação de C-N pode ser conduzida sob temperatura ambiente ou temperaturas elevadas, pelo que o aquecimento poderá ser conseguido convencionalmente ou por irradiação de microondas (vide, também, Palladium(0) Complexes in Organic Chemistry, in
10 *Organometallics in Synthesis* (Ed. M. Schlosser), Chapter 4, 2nd Edition, 2002, JohnWiley & Sons, Ltd, Chichester, UK).

Se a substituição nucleófila ou reação de aminação Pd(0)-catalisada foi conduzida com materiais
15 de partida que potencialmente podem resultar em produtos de acoplamento regioisoméricos tais como 2,6-dicloro-piridinas ou 1,3-dicloro-isoquinolinas substituídos assimetricamente, a regioquímica das estruturas visadas **Ib** foi estabelecida inequivocamente
20 por meio de espectroscopia de ressonância magnética nuclear empregando experiências de diferença 1D-NOE, 2D-NOESY e/ou $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ HMBC. Em todos os casos, os produtos de reação foram separados eficazmente por meio de métodos cromatográficos convencionais.

Esquema 4



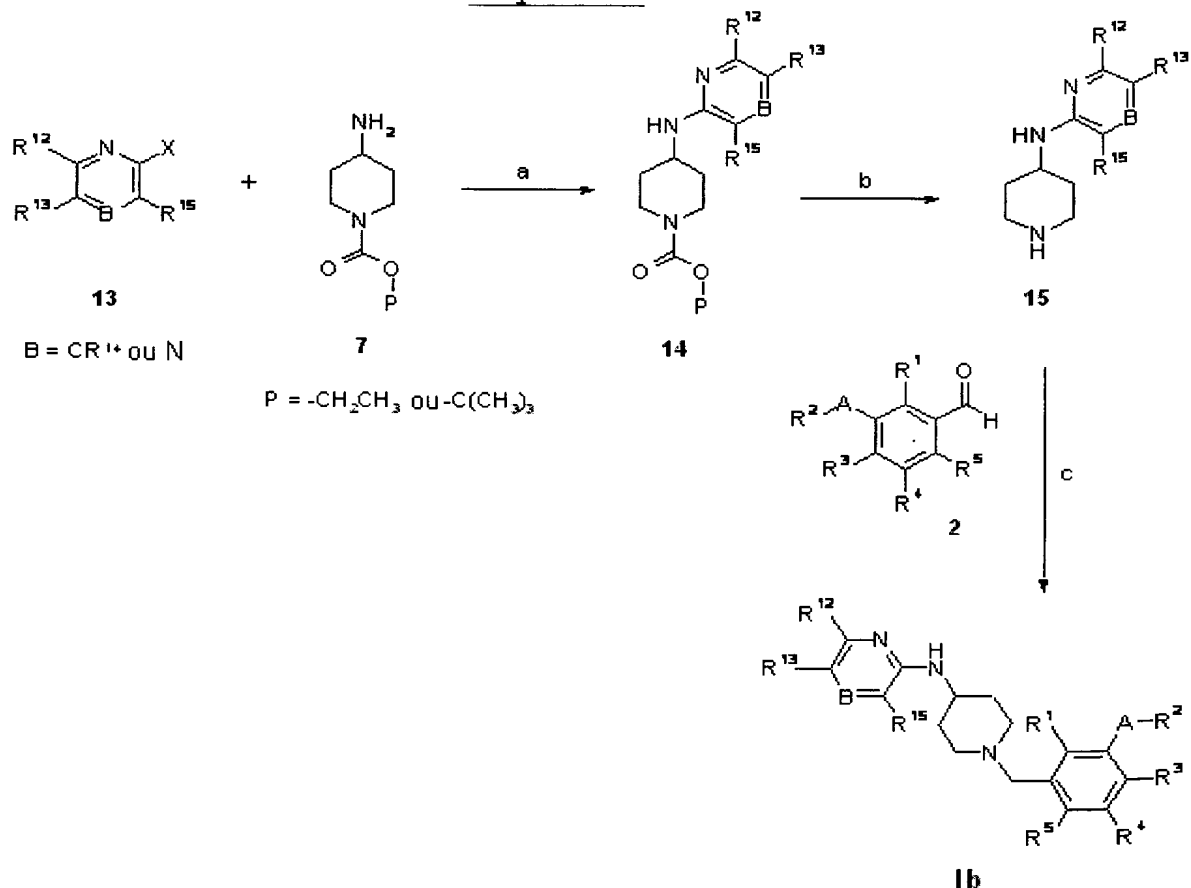
As estruturas visadas da fórmula **Ib** também podem ser conseguidas empregando-se uma seqüência de reação invertida, a saber, acoplando-se primeiro

5 reação invertida, a saber, acoplando-se primeiro heteróciclos halo-substituídos **13** com amina alquiloxycarbonil protegida **7** (Esquema 5, etapa a). O grupo de piperidinas de proteção **14** é então removido proporcionando as aminas secundárias **15** (Esquema 5,

10 etapa b), que são submetidas a *N*-alquilação redutoras para as estruturas visadas **Ib** (Esquema 5, etapa c). Em contraste à estratégia descrita em linhas gerais no Esquema 4 onde o ponto de diversificação é a metade de heteroarila, esta via sintética é de particular

interesse para a variação rápida e paralela da metade de benzila.

Esquema 5



5 Os compostos visados da fórmula **Ia** e **Ib** poderão ser também manufaturados por alquilação direta de piperidinas **9** e **15** com halogenetos, mesilaotos, tosilatos or álcoois adequados que contenham qualquer outro grupo retirante adequado da estrutura geral **16** em

10 um solvente tal como *N,N*-dimetilformamida, diclorometano, dicloroetano ou acetona sob temperatura ambiente ou temperaturas elevadas utilizando-se aquecimento convencional ou aquecimento por irradiação de microondas com a adição de uma base de amina

terciária adequada (for exemplo, trietilamina, *N*-etil diisopropilamina) ou uma base inorgânica (por exemplo, Cs_2CO_3 , K_2CO_3 ; Esquema 6, etapa a) ou por reações de alquilação análogas. Alternativamente estruturas

5 visadas das fórmulas **Ia** e **Ib** poderão ser acessíveis por reação de Mitsunobu (D. L. Hughes, The Mitsunobu Reaction, in *Organic Reactions*, Volume 42, 1992, John Wiley & Sons, New York; pp. 335-656) aplicando-se

10 álcoois 17 ativados por uma mistura de uma fosfina tal como uma trialquilfosfina, tal como tributilfosfona ($(n\text{-Bu})_3\text{P}$), trifenilfosfina (Ph_3P) e assemelhados e um composto diazo, tal como dietil- azodicarboxilato (DEAD), diisopropil-azodicarboxilato (DIAD) ou di-*terc*-butil-azodicarboxilato e assemelhados em um solvente

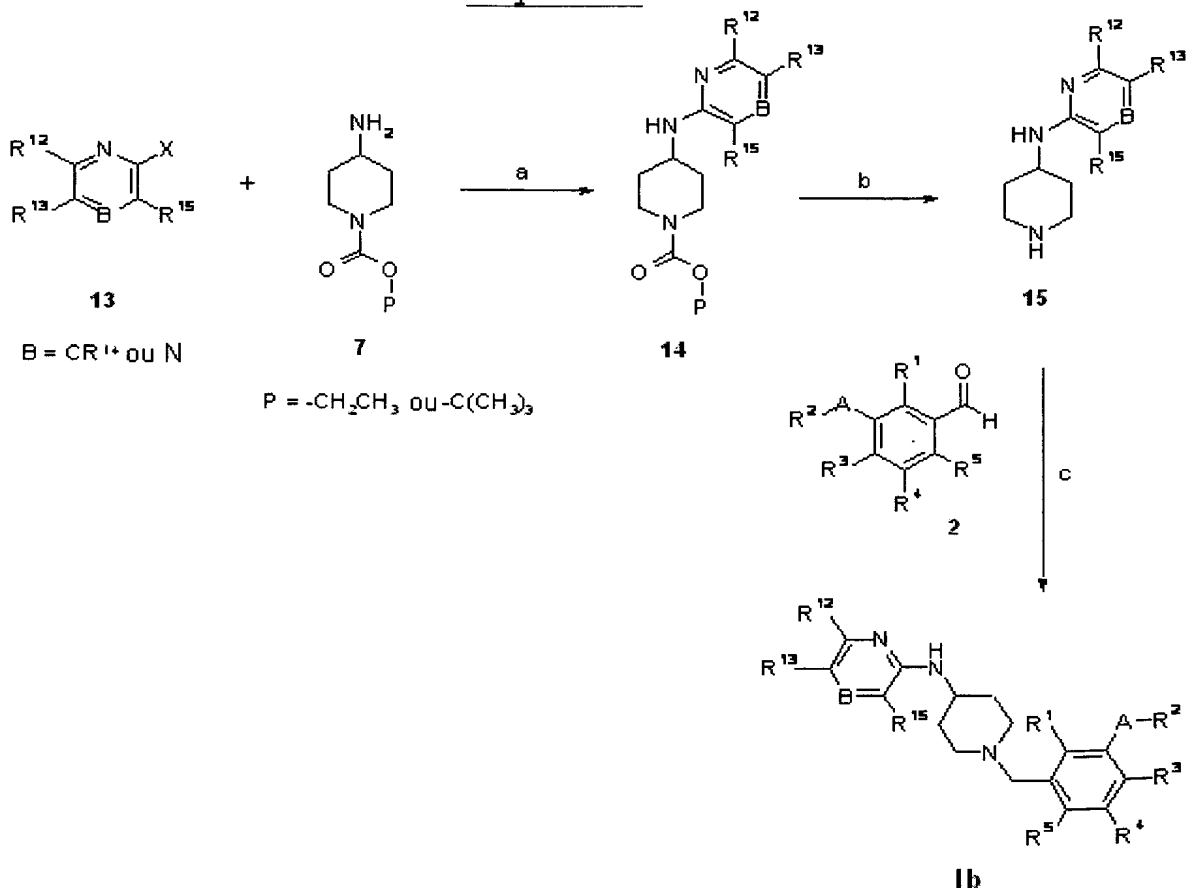
15 comumente usado para transformações tais como tetraidrofurano (THF), tolueno, diclorometano e assemelhados (Esquema 6, etapa b). Não existe qualquer restrição particular quanto à natureza do solvente a ser empregado, desde que o mesmo não tenha efeito

20 prejudicial na reação ou nos reagentes envolvidos e que ele possa dissolver os reagentes, pelo menos em uma certa extensão. A reação pode ocorrer sobre uma ampla gama de temperaturas variáveis desde as temperaturas ambiente até à temperatura de refluxo do solvente

25 empregado. No caso dos compostos da fórmula **Ia**, R^a tem os significados de R^7 e R^b , R^c , R^d e R^e correspondem a R^8 , R^9 , R^{10} e R^{11} , respectivamente. No caso dos compostos da fórmula **Ib**, R^a corresponde a R^{15} ($\text{B}^1 = \text{CR}^b$)

ou R^{18} ($B^1 = N$), R^b pode ter os significados de R^{14} , R^c corresponde a R^{13} ou R^{17} e R^d corresponde a R^{12} ou R^{16} .

Esquema 6



- 5 Os compostos of fórmula **1b** que contêm um grupo ciano podem ser ainda convertidos em carboxamidas sob condições de reação ácidas ou básicas (para outras condições de reação vide R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Preparations*, 1989, VCH Publishers Inc., New York; pp. 994). Se a reação for conduzida sob condições ácidas, utiliza-se preferentemente ácido clorídrico ou ácido sulfúrico sob temperatura ambiente ou temperaturas elevadas em um solvente, tal como dioxana ou THF
- 10

(tetraidrofurano).

Os compostos da fórmula **Ib** que contêm um grupo de éster de alquila, preferencialmente um grupo de éster de metila, podem ser ainda transformados em carboxamidas sob condições de reação básicas (para
5 outras condições de reação vide R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Preparations*, 1989, VCH Publishers Inc., New York; pp. 987-988), preferencialmente
10 utilizando-se hidróxido de amônio na presença de cianeto de potássio sob temperatura ambiente ou temperaturas elevadas em um solvente tal como DMF (*N,N*-dimetilformamida) ou DMAc (dimetilacetamida). Com a finalidade de se aumentar a velocidade de conversão
15 poderá ser aplicado calor, pelo que poderão ser empregados aquecimento convencional, ou então aquecimento auxiliado por microondas poderá ser empregado utilizando-se um aparelho de irradiação de microondas adequado.

20 Os compostos da fórmula **Ib** que contêm um grupo de éster de alquila, preferentemente um grupo de éster de metila, podem ser ainda convertidos para ácidos carboxílicos sob condições de reação (para outras condições de reação vide R. C. Larock,
25 *Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Preparations*, 1989, VCH Publishers Inc., New York; pp. 981-985), utilizando-se preferencialmente hidróxido de potássio ou de sódio sob

temperatura ambiente ou temperaturas elevadas em um solvente, tal como metanol, dioxana, THF (tetraidrofurano), DMF (*N,N*-dimetilformamida) or DMAc (dimetilacetamida) ou as suas misturas. Com a finalidade de se aumentar a velocidade de conversão poderá ser aplicado calor, pelo que poderá ser empregado aquecimento convencional, ou então aquecimento auxiliado por microondas poderá ser empregado utilizando-se um aparelho de irradiação de microondas adequado.

Os compostos da fórmula **Ib** que contêm uma função de ácido carboxílico podem ser ainda transformados para amidas por reação com aminas primárias ou secundárias (para outras condições de reação vide R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Preparations*, 1989, VCH Publishers Inc., New York; pp. 972-976). O acoplamento ácidos carboxílicos com aminas encontra-se amplamente descrito na literatura e os procedimentos são amplamente conhecidos daqueles versados na técnica (vide, também, R. C. Larock, *Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2nd Edition, 1999, John Wiley & Sons, New York). Preferencialmente, ácidos nicotínicos da estrutura geral **Ib** podem ser convenientemente transformados para a respectiva amida através de acoplamento com uma amina primária ou secundária empregando-se um agente de acoplamento. Agentes de

acoplamento que são adequados para a reação de ácidos carboxílicos com aminas são, por exemplo, *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI), *N,N'*-dícicloexilcarbodiimida (DCC), cloridrato de 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino) metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridínio-3-óxido (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametil-urônio (TBTU) e assemelhados. Agentes de acoplamento preferidos são hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridínio-3-óxido (HATU) ou tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametil-urônio (TBTU). Os solventes comumente usados para esta espécie de reações são DMF (*N,N*-dimetilformamida), DMAc (dimetilacetamida), DCM (diclorometano), dioxana, THF (tetraidrofurano) e assemelhados na presença de cerca de ou sem uma base de amina terciária, tal como *N*-etil diisopropilamina, trietilamina ou piridina. A reação pode ser realizada sobre uma ampla gama de temperaturas desde a temperatura ambiente até a temperatura de refluxo do solvente aplicado. O tempo para a reação também pode variar amplamente, na dependência de muitos fatores, notavelmente temperatura de reação e a natureza dos reagentes. Entretanto, um período de 0,5 h até vários dias será usualmente suficiente para proporcionar os derivados de amida da fórmula **Ib**.

Síntese de intermediários de aldeídos

Os partícipes de aldeído requeridos são ou encontrados disponíveis comercialmente ou podem ser derivados por alquilação com halogenetos de alquila, mesilatos de alquila, tosilatos de alquila ou álcoois
5 que contêm qualquer outro grupo retirante em um solvente polar tal como DMF ou acetona e uma base adequada (por exemplo, Cs_2CO_3 , K_2CO_3) sob temperatura ambiente ou temperaturas elevadas, por reação de Mitsunobu com álcoois ativados por uma mistura de
10 trifenilfosfina e dietilaza dicarboxilato, ou por alquilação análoga dos ésteres carboxílicos fenólicos ou ácidos de fórmula **18** (Esquema 7, etapa a). A redução dos ésteres de fórmula **19** por um agente de
15 redução adequado (por exemplo, hidreto de diisobutilalumínio sob baixa temperatura, com LiAlH_4 sob temperatura elevada ou ambiente) em um solvente tal como THF, proporciona os correspondentes álcoois benzílicos da fórmula **20** (Esquema 7, etapa b). Estes
20 podem ser então oxidados para os aldeídos da fórmula **21**, preferentemente com MnO_2 ativado como oxidante em diclorometano (Esquema 7, etapa c).

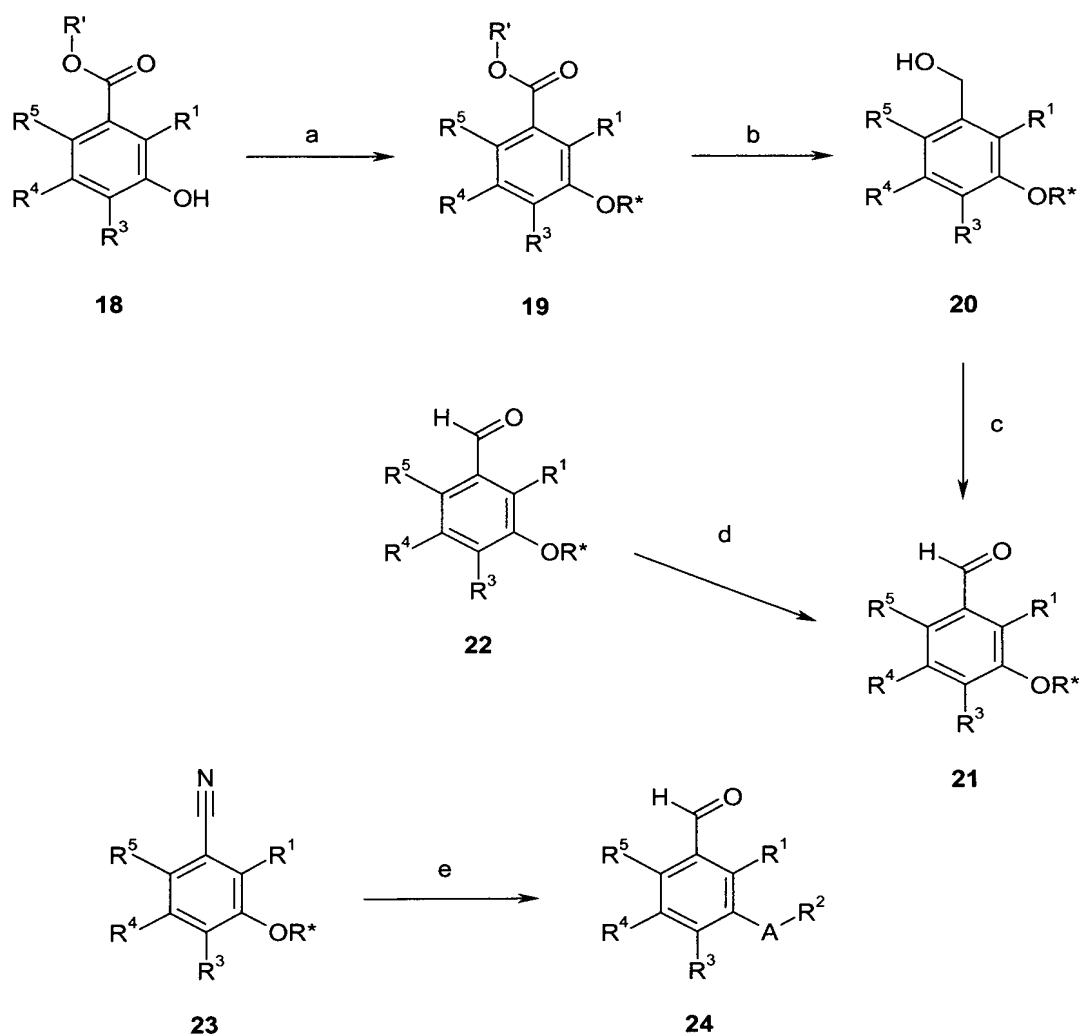
Alternativamente, a introdução da cadeia lateral pode ser realizada por alquilação direta
25 (sucessiva para compostos assimétricos) dos benzaldeídos fenólicos da fórmula **22** proporcionando os compostos desejados da fórmula **21** diretamente (Esquema 7, etapa d).

Outro caminho perfeitamente estabelecido no sentido da síntese de benzilaldeídos de fórmula 24 consiste na redução das correspondentes benzonitrilas de fórmula 23 por um agente de redução adequado, tal como 5 hidreto de diisobutilalumínio sob baixa temperatura em um solvente polar não-prótico (por exemplo, THF; Esquema 7, etapa e).

Sínteses adicionais dos aldeídos da fórmula II encontram-se descritas nos exemplos.

10

Esquema 7



Tal como descrito anteriormente, constatou-se que os componentes da fórmula I possuem atividade farmacêutica, em particular eles são moduladores de atividade receptora de somatostatina.

5 Mais particularmente, constatou-se que os compostos da presente invenção são antagonistas do subtipo 5 de receptor de somatostatina (SSTR5).

Os testes seguintes foram realizados com a finalidade de se determinar a atividade dos compostos

10 da fórmula I.

Obteve-se uma linha de células CHO transfectadas de maneira estável com um plasmídio codificando o receptor de somatostatin do subtipo 5 humano (numero de acesso D16827 no GenBank) a partir da

15 Euroscreen. As células foram cultivadas e usadas para ensaios de ligação e funcionais.

Membranas destas células foram preparadas por sonicação na presença de inibidores de protease e centrifugação de fracionamento subsequente. A

20 concentração de proteínas na preparação de membranas foi determinada utilizando-se um kit comercial (BCA kit, Pierce, USA). As membranas foram armazenadas a -80°C até serem usadas. Depois de descongelamento, as membranas foram diluídas em tampão de ensaio (50 mM

25 TRIS-HCl sob pH 7,4, 5 mM MgCl₂ e 0,20% BSA (albumina de soro bovino)) e submetidas a homogeneização.

Para estudos de ligação, incubou-se 0,1 ml de suspensão de membranas, correspondente a cerca de 6×10^{-15} mol de receptor, durante 1 hora sob temperatura ambiente, com 0,05 de identificador rotulado nM ^{125}I (11-Tyr somatostatin-14, Perkin-Elmer) e ou compostos de teste em concentrações variáveis ou, para a determinação de ligação não-específica, 0,001 mM de somatostatin-14 não-rotulada (Sigma-Aldrich, Buchs, Switzerland). A incubação foi sustada por filtragem através de filtros de fibra de vidro GF/B (Unifilter, Perkin-Elmer) e lavagem com amortecedor de lavagem refrigerado com gelo (50 mM Tris-HCl sob pH 7,4). A radioatividade de ligação foi medida depois da aplicação de um cocktail de cintilação (Microscint 40, Perkin-Elmer) e expressa como desintegrações por minuto (dpm).

A concentração de receptor foi determinada em uma experiência de saturação anterior onde uma quantidade arbitrária, fixa, de membranas foi incubada com uma gama de concentração de identificador rádio-rotulada. Isto permitiu avaliar o número total de locais de ligação específicos por quantidade de proteína (isto é, B_{max}), tipicamente entre 1 e 5 pmol/mg.

A concentração do composto de teste requerido para resultar em inibição semi-máxima de ligação do identificador rádio-rotulado (IC_{50}) foi

avaliada a partir de um gráfico de concentração-contra-dpm. A afinidade de ligação (K_i) foi calculada a partir da IC_{50} pela aplicação da equação Cheng-Prusoff para locais de ligação simples.

5 Para experiências funcionais, incubaram-se 50'000 células em amortecedor Krebs Ringer HEPES (115 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 2,56 mM $CaCl_2$, 1,2 mM KH_2PO_4 , 1,2 mM $MgSO_4$, 20 mM $NaHCO_3$ e 16 mM HEPES, ajustado para pH 7,4) suplementado com 1 mM IBMX (3-isobutil-1-metil-
10 xantin) e 0,1% BSA, então estimulado com 0,004 mM de *forskolin*. Simultaneamente com *forskolin*, aplicaram-se compostos de teste em concentrações variáveis. As
Celulas foram então incubadas durante 20 minutos a 37°C e 5% CO_2 . Subseqüentemente, as células foram lisadas e
15 com a concentração medida por cAMP (monofosfato de adenosina cíclica) utilizando-se um kit comercial baseado em fluorescência, de acordo com as instruções do fabricante (HitHunter cAMP, DiscoverX).

A concentração do composto de teste para
20 induzir um efeito semi-máximo (isto é, EC_{50}) bem como a eficácia quando comparada a 0,15 nM de somatostatin-14 foram determinados a partir de gráficos de
concentração-contra-fluorescência (unidades
arbitrárias). Para a determinação de antagonismo
25 potencial, aplicou-se 0,15 nM de somatostatin-14 em conjunto com os compostos de teste e a concentração dos compostos de teste para inverter de forma semi-máxima o

efeito do somatostatin-14 (isto é, IC_{50}) foi deduzida a partir de gráficos de concentração-contra-fluorescência.

Os compostos da presente invenção exibem valores K_i de 0,1 nM a 10 μ M, preferentemente valores K_i de 1 nM a 500 nM, e com maior preferência de 0,1 nM até 100 nM para o receptor de somatostatin subtipo 5 humano. A tabela seguinte mostra valores medidos para compostos selecionados da presente invenção.

	SSTR5 K_i (nmol/l)
Exemplo 24	789
Exemplo 103	7
Exemplo 205	86

Os compostos da fórmula I e os seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis podem ser usados como medicamentos, por exemplo, na forma de preparados farmacêuticos para administração entérica, parenteral ou tópica. Eles podem ser administrados, por exemplo, de forma peroral, por exemplo, na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas, cápsulas de gelatina dura e macia, soluções, emulsões ou suspensões, retalmente, por exemplo, na forma de supositórios, parenteralmente, por exemplo, na forma de soluções

injetáveis ou soluções de infusão, ou topicamente, por exemplo, na forma de ungüentos, cremes ou óleos.

A produção dos preparados farmacêuticos poderá ser realizada de uma maneira que será familiar a
5 qualquer pessoa versada na técnica, ao se trazerem os compostos descritos na fórmula I e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis; em uma forma de administração galênica, em conjunto com materiais
10 carreadores sólidos ou líquidos terapeuticamente compatíveis, inertes, não-tóxicos adequados e, se desejado, adjuvantes farmacêuticos usuais.

Materiais carreadores que são adequados compreendem não somente os materiais condutores inorgânicos, mas também materiais carreadores
15 orgânicos. Assim, por exemplo, lactose, amido de milho ou seus derivados, talco, ácido esteárico ou os seus sais poderão ser utilizados como materiais carreadores para comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas e cápsulas de gelatina dura. Materiais carreadores
20 adequados para cápsulas de gelatina macia são, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras e polióis semi-sólidos e líquidos (entretanto, na dependência da natureza do ingrediente ativo, nenhum carreador será requerido no caso das cápsulas de gelatina macia). Os
25 materiais carreadores que são adequados para a produção de soluções e xaropes compreendem, por exemplo, água, polióis, sacarina, açúcar invertido e outros assemelhados. Os materiais carreadores que são

adequados para soluções injetáveis compreendem, por exemplo, água, alcoóis, polióis, glicerol e óleos vegetais. Os materiais carreadores que são adequados para supositórios compreendem, por exemplo, óleos
5 naturais ou endurecidos, ceras, gorduras e polióis semi-líquidos ou líquidos. Os materiais carreadores que são adequados para preparados tópicos compreendem glicerídeos, glicerídeos semi-sintéticos e sintéticos, óleos hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas,
10 álcoois graxos líquidos, esteróis, polietileno glicóis e derivados de celulose.

Estabilizadores, preservativos, agentes de umedecimento e emulsionamento, agentes de aperfeiçoamento de consistência, agentes de
15 aperfeiçoamento de aroma, sais para variação de pressão osmótica, substâncias amortecedoras, solubilizantes, corantes e agentes de dissimulação e antioxidantes que são usuais entram em consideração como adjuvantes farmacêuticos.

20 A dosagem dos compostos da fórmula I poderá variar dentro de amplos limites, dependentes da enfermidade a ser controlada, da idade e da condição individual do paciente, bem como da modalidade de administração e será, naturalmente, ajustada aos
25 requisitos individuais em cada caso particular. Para pacientes adultos, entra em consideração uma dosagem diária de cerca de 1 mg até cerca de 1000 mg,

especialmente cerca de 1 até cerca de 100 mg. Na dependência da dosagem é conveniente administrar a dosagem diariamente em várias unidades de dosagem.

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

A presente invenção será mais bem exposta pela referência aos exemplos ilustrativos seguintes. Entretanto, eles não deverão ser considerados em
 10 hipótese alguma como limitativos no seu escopo.

Exemplos

Abreviaturas

Ar = argônio, DMAc = dimetilacetamida, DMF = *N,N*-dimetilformamida, DMSO = dimetil sulfóxido, EI =
 15 impacto eletrônico (ionização), ESI = ionização de spray eletrônico, HATU = 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridínio-3-óxido hexafluorofosfato, HPLC = cromatografia de líquido de alto desempenho, Hyflo Super Cel[®] = auxiliary de
 20 filtragem (Fluka), ISN = spray de íons negativo (modalidade), ISP = spray de íons positivo (modalidade), ligante Josiphos = (R)-(-)-1-[(S)-2-(dicicloexil-fosfino)-ferrocenil]etil-di-terc-butilfosfino, NMP = *N*-metilpirrolidon, NMR =
 25 ressonância magnética nuclear, MPLC = cromatografia de líquido de pressão média, MS = espectro de massa, P =

grupo de proteção, R = qualquer grupo, rt =temperatura ambiente, THF = tetraidrofurano, X = halogênio, Y= qualquer grupo que inclua heteroátomos e halogenetos.

Exemplo 1

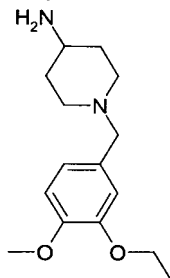
5 4-[1-(3-Etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-benzonitrila

Etapa 1: Éster *terc*-butílico de ácido[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-carbâmico

Uma mistura de éster *terc*-butílico de
10 ácido piperidin-4-il-carbâmico (10,0 g, 50,0 mmol, 1,0 equiv; disponível comercialmente), 3-etoxi-4-metoxi-benzaldeído (10,8 g, 60,0 mmol, 1,2 equiv; que se encontra disponível comercialmente) e ácido acético (11,4 ml, 12,01 g, 200,0 mmol, 4,0 equiv) em etanol (40
15 ml) foi aquecida por irradiação de microondas a 100°C durante 5 min. Adicionou-se cianoboroidreto de sódio (6,27 g, 100,0 mmol, 2,0 equiv), dissolvido em etanol (20 ml), e a mistura de reação foi aquecida por irradiação de microondas para 100°C durante um período
20 de tempo adicional de 5 min. O solvente foi removido sob pressão reduzida e e o produto de reação bruto extraído a partir de uma solução de 1 M NaOH (200 ml) com acetato de etila (3 x 100 ml). As fases orgânicas combinadas foram submetidas a secagem sobre MgSO₄,
25 concentradas por evaporação sob pressão reduzida e o material bruto purificado com cromatografia de coluna em eluição de sílica com acetato de etila para

proporcionar 9,71 g (53%) do composto do título na forma de um sólido branco. MS (ISP): 365,3 [M+H]⁺.

Etapa 2: 1-(3-Etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (Intermediário A1)



5

Submeteu-se a agitação uma solução de éster *terc*-butílico de ácido [1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-carbâmico (9,71 g, 26,64 mmol) em etanol (50 ml) e 4 M HCl em dioxana (75 ml) sob temperatura ambiente durante 2 h. Removeu-se o ácido clorídrico sob pressão reduzida e o produto de reação bruto extraído extraído a partir de uma solução de 1 M NaOH (200 ml) com acetato de etila (3 x 100 ml). As fases orgânicas combinadas foram submetidas a secagem sobre MgSO₄ e concentradas por evaporação sob pressão reduzida proporcionando 4,69 g (89%) de um sólido branco. O material bruto foi usado diretamente na etapa de reação seguinte. MS (ESI): 265,0 [M+H]⁺.

Etapa 3: 4-[1-(3-Etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-benzonitrila

20

Aqueceu-se uma solução de 4-fluoro-benzonitrila (36,3 mg, 0,30 mmol, 1,0 equiv; disponível comercialmente) e 1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (95,2 mg, 0,36 mmol, 1,2 equiv;

intermediário A1) em DMAc (2 ml) por irradiação de microondas para 210°C durante 3 h. Remoção do solvente sob pressão reduzida e purificação por HPLC de preparação em eluição de fase inversa com um gradiente de acetonitrila/água proporcionou 17,8 mg (16%) do composto do título. MS (ISP): 366,4 [M+H]⁺.

Exemplo 2

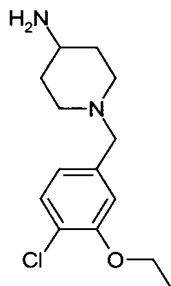
4-[1-(4-Cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-benzonitrila

10 Etapa 1: Éster *terc*-butílico de ácido [1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-carbâmico

Aqueceu-se uma mistura de éster *terc*-butílico de ácido piperidin-4-il-carbâmico (5,0 g, 25,0 mmol, 1,0 equiv; disponível comercialmente), 4-cloro-3-etoxi-benzaldeído (5,54 g, 30,0 mmol, 1,2 equiv; intermediário E2, *vide infra*) e ácido acético (5,7 ml, 6,01 g, 100,0 mmol, 4,0 equiv) em etanol (25 ml) por irradiação de microondas para 100°C durante 5 min. Adicionou-se cianoboroidreto de sódio (3,14 g, 50,0 mmol, 2,0 equiv), dissolvido em etanol (10 ml), e a mistura de reação aquecida por irradiação de microondas para 100°C durante um período de tempo adicional de 10 min. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto de reação bruto extraído a partir de uma solução de 1 M NaOH (100 ml) com acetato de etila (3 x 100 ml). As fases orgânicas combinadas foram submetidas a secagem sobre MgSO₄, concentradas por evaporação sob pressão reduzida e o material bruto

purificado por cromatografia de coluna de sílica utilizando-se um sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluição com um gradiente de heptano/acetato de etila proporcionando 3,91 g (42%) do composto do
5 título. MS (ISP): 369,0 [M+H]⁺.

Etapa 2: 1-(4-Cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (Intermediário A2)



Submeteu-se a agitação uma solução de
10 éster *terc*-butílico de ácido [1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-carbâmico (0,78 g, 2,12 mmol) em etanol (10 ml) e 4 M HCl (15 ml) sob temperatura ambiente durante 2 h. Removeu-se o ácido clorídrico sob pressão reduzida e o produto de reação bruto foi
15 extraído a partir de uma solução de 1 M NaOH (50 ml) com acetato de etila (3 x 50 ml). As fases orgânicas combinadas foram submetidas a secagem sobre MgSO₄ e concentradas por evaporação sob pressão reduzida proporcionando 0,32 g (57%) de um sólido branco. O
20 material bruto foi usado diretamente na etapa de reação seguinte. MS (ISP): 269,0 [M+H]⁺.

Etapa 3: 4-[1-(4-Cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-benzonitrila

Aqueceu-se uma solução de 4-fluoro-

benzonitrila (36,3 mg, 0,30 mmol, 1,0 equiv; disponível
comercialmente) e 1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-
4-ilamina (96,8 mg, 0,36 mmol, 1,2 equiv; intermediário
A2) em DMAc (2 ml) por irradiação de microondas para
5 210°C durante 3 h. Remoção do solvente sob pressão
reduzida e purificação por HPLC de preparação em
eluição de fase inversa com um gradiente de
acetonitrila/água proporcionou 10,9 mg (10%) do
composto do título. MS (ISP): 370,1 [M+H]⁺.

10

Exemplo 3

N-{3-[1-(4-Cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-
fenila}-acetamida

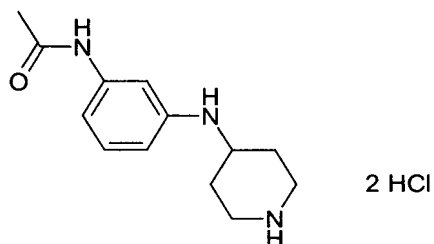
Etapa 1: Éster *terc*-butílico de ácido 4-(3-acetilamino-
fenilamino)-piperidina-1-carboxílico

15

Uma mistura de N-(3-amino-fenil)-acetamida
(0,19 g, 1,25 mmol, 1,0 equiv; disponível
comercialmente) e éster *terc*-butílico de ácido 4-oxo-
piperidina-1-carboxílico (0,3 g, 1,50 mmol, 1,2 equiv;
disponível comercialmente) em isopropanol (2 ml) foi
20 aquecida por irradiação de microondas para 120°C
durante 20 min. Adicionou-se cianoboroidreto de sódio
(0,16 g, 2,50 mmol, 2,0 equiv), dissolvido em
isopropanol (2 ml), e a mistura de reação aquecida por
irradiação de microondas para 120°C durante um período
25 de tempo adicional de 20 min. O material de reação
bruto foi purificado através de eluição por
cromatografia de coluna de sílica com heptano/acetato
de etila (1:2) proporcionando 0,21 g (49%) do composto

do título. MS (ISP): 334,3 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Cloridrato de *N*-[3-(piperidin-4-ilamino)-
fenil]-acetamida (Intermediário B1)



5 Submeteu-se a agitação uma solução de
éster *terc*-butílico de ácido 4-(3-acetilamino-
fenilamino)-piperidina-1-carboxílico (0,21 g, 0,63
mmol) em 4 M HCl em dioxana (10 ml) sob temperatura
ambiente durante 2 h. O solvente foi removido sob
10 pressão reduzida e o produto bruto usado na etapa con-
secutiva sem outra purificação supondo-se desproteção
quantitativa e formação do sal de dicloridrato. MS
(ISP): 234,4 $[M+H]^+$.

15 Etapa 3: *N*-{3-[1-(4-Cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-
ilamino]-fenil}-acetamida

A uma solução de dicloridrato de *N*-[3-
(piperidin-4-ilamino)-fenil]-acetamida (61,2 mg, 0,2
mmol, 1,0 equiv; intermediário B1), ácido acético (60,1
mg, 1,0 mmol, 5,0 equiv) e trietilamina (40,5 mg, 0,4
20 mmol, 2,0 equiv) em etanol (1 ml) adicionou-se 4-cloro-
3-etoxi-benzaldeído (46,1 mg, 0,25 mmol, 1,25 equiv;
intermediário E2, *vide infra*) e a mistura submetida a
agitação a 50°C. Depois de 1 h, adicionou-se

cianoboroidreto de sódio (15,1 mg, 0,24 mmol, 1,2 equiv), dissolvido em etanol (1 ml), e a mistura submetida a agitação a 50°C durante a noite. Remoção do solvente sob pressão reduzida e purificação por HPLC de preparação em eluição de fase invertida com um gradiente de acetonitrila/água proporcionou 10,0 mg (12%) do composto do título. MS (ISP): 402,3 [M+H]⁺.

Exemplo 4

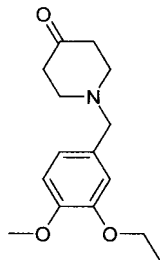
N-{3-[1-(3,5-Dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-ilamino]-fenil}-acetamida

A uma solução de dicloridrato de N-[3-(piperidin-4-ilamino)-fenil]-acetamida (61,2 mg, 0,2 mmol, 1,0 equiv; intermediário B1), ácido acético (60,1 mg, 1,0 mmol, 5,0 equiv) e trietilamina (40,5 mg, 0,4 mmol, 2,0 equiv) em etanol (1 ml) adicionou-se 3,5-dietoxi-4-fluoro-benzaldeído (53,1 mg, 0,25 mmol, 1,25 equiv; intermediário E5, vide *infra*) e a mistura foi submetida a agitação a 50°C. Depois de 1 h, adicionou-se cianoboroidreto de sódio (15,1 mg, 0,24 mmol, 1,2 equiv), dissolvido em etanol (1 ml), e a mistura foi submetida a agitação a 50°C durante a noite. Remoção do solvente sob pressão reduzida e purificação por HPLC de preparação em eluição de fase invertida com um gradiente de acetonitrila/água proporcionou 19,9 mg (23%) do composto do título. MS (ISP): 430,4 [M+H]⁺.

Exemplo 5

[1-(3-Etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-etil-fenil)-amina

Etapa 1: 1-(3-Etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ona
(Intermediário C1)



Aqueceu-se uma mistura de 1,4-dioxa-8-aza-
5 spiro[4.5]decano (9,33 g, 65,16 mmol, 1,0 equiv;
disponível comercialmente) e 3-etoxi-4-metoxi-
benzaldeído (14,09 g, 78,19 mmol, 1,2 equiv; disponível
comercialmente) em etanol (50 ml) e ácido acético (5
ml) a 50°C durante 1 h. Adicionou-se cianoboroidreto
10 de sódio (4,91 g, 78,19 mmol, 1,2 equiv), dissolvido em
etanol (20 ml), e a mistura de reação aquecida a 50°C.
Depois de 2 h, adicionou-se uma solução de 37% HCl em
água (100 ml) e a mistura de reação aquecida a 100°C
durante 3 h. O solvente foi removido sob pressão
15 reduzida e o produto de reação bruto extraído a partir
de uma solução de 1 M NaOH (100 ml) com acetato de
etila (3 x 100 ml). As fases orgânicas combinadas
foram submetidas a secagem sobre MgSO₄, concentradas
por evaporação sob pressão reduzida e o material bruto
20 purificado com cromatografia de coluna em eluição de
sílica com um gradiente de heptano/acetato de etila
(1:3) → acetato de etila para proporcionar 11,23 g
(59%) do composto do título, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ
1,46 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 2,41-2,44 (m, 4H), 2,69-2,73

(m, 4H), 3,53 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,11 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 6,80-6,86 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 14,49, 41,16, 52,71, 55,90, 61,00, 64,50, 111,43, 113,71, 121,04, 130,77, 148,17, 148,68, 208,71, MS (ISP): 263,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: [1-(3-Etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-etil-fenil)-amina.

Uma solução de 1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ona (94,8 mg, 0,36 mmol, 1,2 equiv; intermediário C1) e 4-etil-fenilamina (36,4 mg, 0,30 mmol, 1,0 equiv; disponível comercialmente) em etanol (2 ml) e ácido acético (0,38 ml) foi aquecida para 85°C. Depois de 2 h, adicionou-se cianoboroidreto de sódio (22,6 mg, 0,36 mmol, 1,2 equiv), dissolvido em etanol (1 ml), e a mistura submetida a agitação a 85°C durante a noite. Remoção do solvente sob pressão reduzida e purificação por HPLC de preparação em eluição de fase inversa com um gradiente de acetonitrila/água proporcionou 17,2 mg (16%) do composto do título. MS (ISP): 369,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplos 6 a 10

De acordo com o procedimento descrito para a síntese do Exemplo 5 / etapa 2 sintetizaram-se outros derivados de fenila a partir de 1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ona (intermediário C1) e do respectivo intermediário de anilina tal como indicado na Tabela 1. Os resultados estão compilados na Tabela 1 e compreendem do Exemplo 6 ao Exemplo 10.

Tabela 1

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ achado
6	447,60	C-{4-[1-(3-Etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-fenil}-N-metil-metanossulfonamida	1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ona (intermediário C1) e C-(4-amino-fenil)-N-metil-metanossulfonamida (disponível comercialmente)	448,1
7	430,57	(2,2-dioxo-2,3-diidro-1H-2λ ⁶ -benzo[c]tiofen-5-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina	1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ona (intermediário C1) e 2,2-dioxo-2,3-diidro-1H-2λ ⁶ -benzo[c]tiofen-5-ilamina (disponível comercialmente)	431,3
8	384,48	ácido 4-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-benzóico	ácido 1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ona (intermediário C1) e ácido 4-amino-benzóico (disp. comercialmente)	385,4

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ achado
9	500,62	4-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-N-(5-metil-isoxazol-3-il)-benzenossulfonamida	1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ona (intermediário C1) e 4-amino-N-(5-metil-isoxazol-3-il)-benzenossulfonamida (disponível comercialmente)	501,2
10	433,57	N-{4-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-fenil}-metanossulfonamida	1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ona (intermediário C1) e N-(4-amino-fenil)-metanossulfonamida (disponível comercialmente)	434,4

Exemplo 11

[5-(1H-Benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina

5 Aqueceu-se uma solução de 2-(6-cloropiridin-3-il)-1H-benzoimidazol (23,0 mg, 0,10 mmol, 1,0 equiv; disponível comercialmente) e 1-(3-etoxi-4-

metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (39,7 mg, 0,15 mmol, 1,5 equiv; intermediário A1) em etileno glicol (2 ml) por irradiação de microondas para 220°C durante 20 min. Remoção do solvente sob pressão reduzida e purificação por HPLC de preparação em eluição de fase inversa com um gradiente de acetonitrila/água proporcionou 4,0 mg (9%) do composto do título. MS (ISP): 456,6 [M-H]⁻.

Exemplo 12

(7-Cloro-4-metoximetil-quinolin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina

Etapa 1: 2,7-Dicloro-4-metoximetil-quinolina

A uma solução de 4-bromometil-7-cloro-quinolin-2-ol (500,0 mg, 1,84 mmol, 1,0 equiv; [CAS RN 23976-53-6]; preparado de acordo com R. J. Chudgar e K. N. Trivedi *J. Ind. Chem. Soc.* **1969**, 46, 537-540) e collidina (333,5 mg, 2,75 mmol, 1,5 equiv) em acetonitrila (15 ml) adicionou-se oxicloreto fosforoso (1,0 ml, 1,69 g, 11,0 mmol, 6,0 equiv) e a mistura de reação foi aquecida para 110°C durante a noite. A mistura de reação foi vazada em gelo, o pH ajustado para 9 pela adição de uma solução sat. de Na₂CO₃ (100 ml) e a solução extraída com acetato de etila (3 x 50 ml). A fase orgânica foi submetida a secagem sobre Na₂SO₄ e concentrada por evaporação sob pressão reduzida proporcionando 0,43 g de uma mistura de 4-bromometil-2,7-dicloro-quinolina e 2,7-dicloro-4-clorometil-quinolina de acordo com ¹H NMR, o qual foi usado diretamente na etapa consecutiva sem outra

purificação. A mistura foi dissolvida em MeOH (20 ml) e adicionou-se metóxido de sódio (99,4 mg, 1,84 mmol, 1,0 equiv). Depois de aquecimento para 60°C durante 8 h, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o material bruto purificado através de eluição por cromatografia de coluna de sílica com hexano/dietil éter (10:1) para proporcionar 0,17 g (38%) do composto do título, ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 3,54 (s, 3H), 4,87 (s, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,53 (dd, $J = 9,0$ Hz, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), MS (EI): 242 $[\text{M}]^+$.

Etapla 2: (7-Cloro-4-metoximetil-quinolin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina

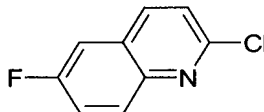
Aqueceu-se uma solução de 2,7-dicloro-4-metoximetil-quinolina (36,3 mg, 0,15 mmol, 1,0 equiv) e 1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (47,6 mg, 0,18 mmol, 1,5 equiv; intermediário A1) em NMP (2 ml) por irradiação de microondas para 200°C durante 30 min. Remoção do solvente sob pressão reduzida e purificação por HPLC de preparação em eluição de fase inversa com um gradiente de acetonitrila/água proporcionou 9,6 mg (14%) do composto do título. MS (ISP): 470,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 13

[1-(3-Etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6-fluoro-quinolin-2-il)-amina

Etapa 1: 2-Cloro-6-fluoro-quinolina (Intermediário D1)

[CAS RN 77119-53-0]



O composto do título foi preparado de
 5 acordo com S. R. Inglis, C. Stojkoski, K. M. Branson,
 J. F. Cawthray, D. Fritz, E. Wiadrowski, S. M. Pyke e
 G. W. Booker *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 5405-5417.

Etapa 2: [1-(3-Etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-
 (6-fluoro-quinolin-2-il)-amina

10 Aqueceu-se uma solução de 2-cloro-6-
 fluoro-quinolina (27,2 mg, 0,15 mmol, 1,0 equiv;
 intermediário D1) e 1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-
 piperidin-4-ilamina (47,6 mg, 0,18 mmol, 1,2 equiv;
 intermediário A1) em DMAc (2 ml) por irradiação de
 15 microondas para 220°C durante 1 h. Remoção do solvente
 sob pressão reduzida e purificação por HPLC de
 preparação em eluição de fase invertida com um
 gradiente de acetonitrila/água proporcionou 2,2 mg (4%)
 do composto do título. MS (ISP): 410,4 [M+H]⁺.

20

Exemplo 14

6-[1-(3-Etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-
nicotinonitrila

Método A:

Aqueceu-se uma solução de 6-cloro-
 25 nicotinonitrila (20,8 mg, 0,15 mmol, 1,0 equiv;

disponível comercialmente) e 1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (47,6 mg, 0,18 mmol, 1,2 equiv; intermediário A1) em DMAc (1,5 ml) por irradiação de microondas para 180°C durante 10 min.

- 5 Remoção do solvente sob pressão reduzida e purificação por HPLC de preparação em eluição de fase invertida com um gradient de acetonitrila/água proporcionou 2,2 mg (4%) do composto do título. MS (ISP): 367,3 [M+H]⁺.

Exemplo 15

- 10 [1-(3-Etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina

Método B:

- A uma solução de 1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (39,7 mg, 0,15 mmol, 1,2 equiv; intermediário A1) em DMF seco (1,5 ml) sob Ar adicionou-se hidreto de sódio (6,6 mg, 0,15 mmol, 1,2 equiv; pó de fluência livre a 55% umedecido com óleo) e a mistura de reação foi submetida a agitação sob temperatura ambiente. Depois de 2 h, adicionou-se 2-cloro-5-trifluorometil-piridina (22,7 mg, 0,125 mmol, 1,0 equiv; disponível comercialmente) e a mistura aquecida por irradiação de microondas para 160°C durante 15 min. Remoção do solvente sob pressão reduzida e purificação por HPLC de preparação em eluição de fase invertida com um gradiente de acetonitrila/água proporcionou 4,8 mg (8%) do composto do título. MS (ISP): 410,3 [M+H]⁺.

Exemplo 16

(6-Cloro-piridin-2-il) - [1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil) -
piperidin-4-il] - amina

Método C:

A uma solução de 1-(3-etoxi-4-metoxi-
5 benzil)-piperidin-4-ilamina (39,7 mg, 0,15 mmol, 1,2
equiv; intermediário A1) em DMF seco (1,5 ml) sob Ar
adicionou-se hidreto de sódio (6,6 mg, 0,15 mmol, 1,2
equiv; pó de fluência livre a 55% umedecido com óleo) e
a mistura de reação foi submetida a agitação sob
10 temperatura ambiente. Depois de 2 h, adicionou-se 2,6-
dicloro-piridina (18,5 mg, 0,125 mmol, 1,0 equiv;
disponível comercialmente) e a mistura aquecida por
irradiação de microondas para 140°C durante 1 h.
Remoção do solvente sob pressão reduzida e purificação
15 por HPLC de preparação em eluição de fase invertida com
um gradiente de acetonitrila/água proporcionou 1,1 mg
(2%) do composto do título. MS (ISP): 376,3 [M+H]⁺.

Exemplo 17

Éster etílico de ácido 6-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil) -
20 piperidin-4-ilamino] - nicotínico

Método D:

A uma solução de 1-(3-etoxi-4-metoxi-
benzil)-piperidin-4-ilamina (39,7 mg, 0,15 mmol, 1,0
equiv; intermediário A1) em DMF seco (1,5 ml) sob Ar
25 adicionou-se hidreto de sódio (6,6 mg, 0,15 mmol, 1,0
equiv; pó de fluência livre a 55% umedecido com óleo) e
a mistura de reação foi submetida a agitação sob
temperatura ambiente. Depois de 2 h, adicionou-se

éster etílico de ácido 6-cloro-nicotínico (46,4 mg, 0,25 mmol, 1,67 equiv; disponível comercialmente) e a mistura foi aquecida por irradiação de microondas para 220°C durante 15 min. Remoção do solvente sob pressão reduzida e purificação por HPLC de preparação em eluição de fase invertida com um gradiente de acetonitrila/água proporcionou 10,9 mg (18%) do composto do título. MS (ISP): 414,4 [M+H]⁺.

Exemplos 18 até 27

De acordo com o procedimento descrito para a síntese do exemplo 14 (Método A), exemplo 15 (Método B), exemplo 16 (Método C) e exemplo 17 (Método D) sintetizaram-se outros derivados de piridina, quinolina e naftiridina a partir de 1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (intermediário A1) e os respectivos intermediaries de piridina, quinolina e naftiridina como indicados na Tabela 2. Os resultados estão compilados na Tabela 2 e compreendem do exemplo 18 ao exemplo 27.

Tabela 2

No	MW	Nome do composto	Preparation	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ achado
18	399,49	éster metílico de ácido 6-[1-(3-etoxi -4-metoxi-	Método B	1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (intermediário A1) e éster	400,4

No	MW	Nome do composto	Preparation	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ achado
		benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotínico		metílico de ácido 6-clorotínico (disp. comercialmente)	
19	386,45	[1-(3-etoxi-4-metoxibenzil)-piperidin-4-il]-(5-nitropiridin-2-il)-amina	Método A	1-(3-etoxi-4-metoxibenzil)-piperidin-4-ilamina (intermediário A1) e 2-cloro-5-nitropiridina (disp. comercialmente)	387,3
20	420,36	(5-bromopiridin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxibenzil)-piperidin-4-il]-amina	Método D	1-(3-etoxi-4-metoxibenzil)-piperidin-4-ilamina (intermediário A1) e 5-bromo-2-cloropiridina (disp. comercialmente)	422,2

No	MW	Nome do composto	Preparation	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ achado
21	400,48	[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6-metil-5-nitro-piridin-2-il)-amina	Método C	1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (intermediário A1) e 6-cloro-2-metil-3-nitro-piridina (disp. comercialmente)	401,4
22	401,47	N ⁶ -[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-3-nitro-piridina-2,6-diamina	Método C	1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (intermediário A1) e 6-cloro-3-nitro-piridin-2-ilamina (disp. comercialmente)	402,4
23	433,94	éster metílico de ácido 2-cloro-6-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-	Método C	1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (intermediário A1) e éster metílico de	434,3

No	MW	Nome do composto	Preparation	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ achado
		piperidin-4-ilamino]-isonicotínico		ácido 2,6-dicloro-isonicotínico (disp. comercialmente)	
24	456,59	2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-6-metil-5-fenil-nicotinonitrila	Método C	1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (intermediário A1) e 2-cloro-6-metil-5-fenil-nicotinonitrila (disp. comercialmente)	457,4
25	418,90	2-cloro-6-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-5-fluoro-nicotinonitrila	Método C	1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (intermediário A1) e 2,6-dicloro-5-fluoro-nicotinonitrila (disp. comercialmente)	419,2

No	MW	Nome do composto	Preparation	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ achado
26	391,51	[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina	Método D	1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (intermediário A1) e 2-cloro-quinolina (disponível comercialmente)	392,2
27	406,53	[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-metil-[1,6]naftiridin-2-il)-amina	Método C	1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (intermediário A1) e 2-cloro-5-metil-[1,6]naftiridina (disponível comercialmente)	407,4

Exemplo 28

{2-Cloro-6-[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-piridin-4-il}-metanol

5 Método E:

Aqueceu-se uma solução de (2,6-dicloro-

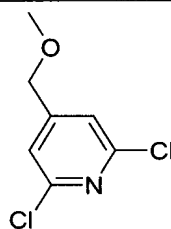
piridin-4-il)-metanol (44,5 mg, 0,25 mmol, 1,25 equiv; disponível comercialmente) e 1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (53,8 mg, 0,20 mmol, 1,2 equiv; intermediário A2) em DMF (2,0 ml) por irradiação
 5 de microondas para 220°C durante 1 h. Remoção do solvente sob pressão reduzida e purificação por HPLC de preparação em eluição de fase invertida com um gradiente de acetonitrila/água proporcionou 3,2 mg (4%) do composto do título. MS (ISP): 410,3 [M+H]⁺.

10 Preparou-se o intermediário de piridina D2 seguindo-se os precedents da literatura.

Síntese de Intermediário de Piridina D2 a ser usado na Tabela 3

Intermediário D2

15 2,6-Dicloro-4-metoximetil-piridina [CAS RN 221093-39-6]



O composto do título foi preparado de acordo com WO 99/12907 (Dainippon Ink e Chemicals, Inc.).

20 **Exemplos 29 a 37**

De acordo com o procedimento descrito para a síntese do exemplo 15 (Método B), exemplo 16 (Método C) e exemplo 28 (Método E) sintetizaram-se outros derivados de piridina, quinolina e naftiridina a partir
 25 de 1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamina

(intermediário A2) e os respectivos intermediários de piridina, quinolina e naftiridina como indicados na Tabela 3. Os resultados estão compilados na Tabela 3 e compreendem do exemplo 29 ao exemplo 37.

5

Tabela 3

No	MW	Nome do composto	Preparação	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ achado
29	403,91	éster metílico de ácido 6-[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotínico	Método B	1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (intermediário A2) e éster metílico de ácido 6-cloro-nicotínico (disponível comercialmente)	404,4
30	413,87	[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina	Método C	1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (intermediário A2) e 2-cloro-5-trifluorometil-piridina (disponível comercialmente)	414,3

No	MW	Nome do composto	Preparação	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ achado
31	413,87	[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-amina	Método C	1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (intermediário A2) e 2-cloro-3-trifluorometil-piridina (disponível comercialmente)	414,3
32	404,90	[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6-metil-5-nitro-piridin-2-il)-amina	Método C	1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (intermediário A2) e 6-cloro-2-metil-3-nitro-piridina (disponível comercialmente)	405,3
33	405,89	N ⁶ -[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-	Método C	1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (intermediário A2)	406,4

No	MW	Nome do composto	Preparação	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ achado
		4-il]-3-nitro-piridina-2,6-diamina		e 6-cloro-3-nitro-piridin-2-ilamina (disponível comercialmente)	
34	424,37	[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6-cloro-4-metoximetil-piridin-2-il)-amina	Método E	1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (intermediário A2) e 2,6-dicloro-4-metoximetil-piridina (intermediário D2)	424,1
35	384,91	2-[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-6-metil-nicotinonitrila	Método C	1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (intermediário A2) e 2-cloro-6-metil-nicotinonitrila (disponível comercialmente)	385,4

No	MW	Nome do composto	Preparação	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ achado
36	413,92	[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6-fluoro-quinolin-2-il)-amina	Método E	1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (intermediário A2) e 2-cloro-6-fluoro-quinolina (intermediário D1)	414,4
37	410,95	[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-metil-[1,6]naftiridin-2-il)-amina	Método C	1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamina (intermediário A2) e 2-cloro-5-metil-[1,6]naftiridina (disponível comercialmente)	411,5

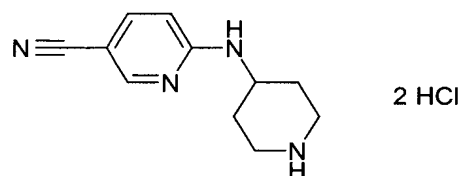
Exemplo 38

6-[1-(3-Etoxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinonitrila

- 5 Etapa 1: Éster terc-butílico de ácido 4-(5-ciano-piridin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico

Submeteu-se a agitação uma mistura de 6-

cloro-nicotinonitrila (2,1 g, 15,16 mmol, 1,0 equiv;
 disponível comercialmente) e éster *terc*-butílico de
 ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico (4,86 g, 24,25
 mmol, 1,6 equiv; disponível comercialmente) em *N*-etil
 5 diisopropilamina (5 ml) e DMF anídrico (10 ml) a 60°C
 durante 3 dias. À mistura de reação adicionou-se uma
 solução sat. de Na₂CO₃ (100 ml) e o bruto extraído com
 acetato de etila (3 x 100 ml). As fases orgânicas
 combinadas foram submetidas a secagem sobre MgSO₄,
 10 concentradas por evaporação sob pressão reduzida e o
 material bruto purificado através de eluição por
 cromatografia de coluna de sílica com tolueno/acetato
 de etila (4:1) para proporcionar 2,90 g (63%) do
 composto do título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1,24-1,42
 15 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,84-1,89 (m, 2H), 2,85-2,94 (m,
 2H), 3,87-3,91 (m, 2H), 3,98 (br s, 1H), 6,54 (d, *J* =
 8,9 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* =
 8,9 Hz, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), ¹³C
 NMR (75 MHz, DMSO): □ 28,04, 31,19, 42,25, 47,12,
 20 78,58, 94,49, 108,62, 118,91, 138,53, 153,00, 153,89,
 159,17, MS (ISP): 303,1 [M+H]⁺.
 Etapa 2: Dicloridrato de 6-(piperidin-4-ilamino)-
 nicotinonitrila (Intermediário B2)



éster *terc*-butílico de ácido 4-(5-ciano-piridin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (2,6 g, 8,60 mmol) em 4 M HCl em dioxana (20 ml) sob temperatura ambiente durante 1 h. O solvente foi removido sob pressão
5 reduzida e o produto bruto usado na etapa consecutiva sem outra purificação supondo-se desproteção quantitativa e formação do sal de dicloridrato. MS (ISP): 203,3 [M+H]⁺.

Etapa 3: 6-[1-(3-Etoxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinonitrila
10

A uma solução de dicloridrato de 6-(piperidin-4-ilamino)-nicotinonitrila (41,3 mg, 0,15 mmol, 1,0 equiv; intermediário B2) em etanol (2 ml), ácido acético (72,1 mg, 1,2 mmol, 8,0 equiv) e *N*-etil
15 diisopropilamina (77,6 mg, 0,6 mmol, 4,0 equiv) adicionou-se 3-etoxi-4-metil-benzaldeído (29,6 mg, 0,18 mmol, 1,2 equiv; intermediário E10, *vide infra*) e a mistura submetida a agitação a 55°C. Depois de 1 h, adicionou-se cianoboroidreto de sódio (47,1 mg, 0,75
20 mmol, 5,0 equiv), dissolveu-se em etanol (0,5 ml), e a mistura submetida a agitação a 55°C durante a noite. Remoção do solvente sob pressão reduzida e purificação por HPLC de preparação em eluição de fase invertida com um gradiente de acetonitrila/água proporcionou 20,5 mg
25 (39%) do composto do título. MS (ISP): 350,7 [M+H]⁺.

Os intermediários de piridina, quinolina, isoquinolina e pirazina piperidina B3 até B14 foram preparados seguindo-se precedentes da literatura ou

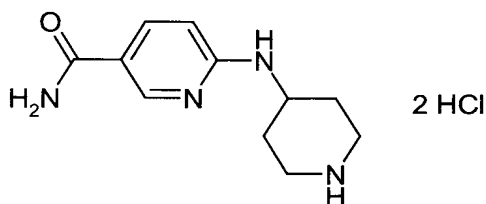
conforme descritos adiante.

**Síntese de Intermediários de Piridina, Quinolina,
Isoquinolina e Pirazina Piperidina B3 até B14 a serem
suados na Tabela 4**

5

Intermediário B3

Dicloridrato de 6-(Piperidin-4-ilamino)-nicotinamida



Etapa 1: Éster *terc*-butílico de ácido 4-(5-carbamoil-
piridin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico

10

A uma solução de éster *terc*-butílico de
ácido 4-(5-ciano-piridin-2-ilamino)-piperidina-1-
carboxílico (0,40 g, 1,32 mmol, 1,0 equiv; exemplo 38 /
etapa 1) em DMSO (2,5 ml) adicionou-se carbonato de
potássio (0,037 g, 0,27 mmol, 0,2 equiv) e uma solução
15 de peróxido de hidrogênio em água a 30% (0,27 ml, 0,30
g, 2,65 mmol, 2,0 equiv). A mistura de reação foi
submetida a agitação durante 1 h sob temperatura
ambiente e então extraída a partir de água (50 ml) com
acetato de etila (3 x 50 ml). As fases orgânicas
20 combinadas foram submetidas a secagem sobre MgSO_4 e
concentradas por evaporação sob pressão reduzida
proporcionando 0,63 g (74%) do composto do título, o
qual foi usado na etapa consecutiva etapa sem outra
purificação. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1,38-1,46 (m,
25 2H), 1,46 (s, 9H), 1,98-2,03 (m, 2H), 2,90-2,93 (m,

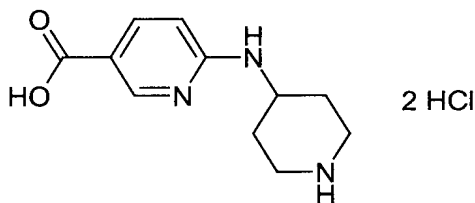
2H), 3,79-3,91 (m, 1H), 4,01-4,06 (m, 2H), 5,48 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,59 (br s, 2H), 7,87 (dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,59 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 28,38, 31,75, 42,50, 48,18, 79,52, 106,81, 117,65, 136,65, 148,75, 154,68, 159,45, 168,70, MS (ISP): 321,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapla 2: Dicloridrato de 6-(Piperidin-4-ilamino)-nicotinamida

Submeteu-se a agitação uma solução de éster *terc*-butílico de ácido 4-(5-carbamoil-piridin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (0,63 g, 1,97 mmol) em 4 M HCl em dioxana (20 ml) sob temperatura ambiente durante 1 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto usado na etapa consecutiva sem outra purificação supondo-se desproteção quantitativa e formação do sal de dicloridrato. MS (ISP): 221,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediário B4

Dicloridrato de ácido 6-(piperidin-4-ilamino)-nicotínico



Etapla 1: Ácido 6-(1-*terc*-butoxicarbonil-piperidin-4-ilamino)-nicotínico

A uma solução de éster *terc*-butílico de ácido 4-(5-ciano-piridin-2-ilamino)-piperidina-1-

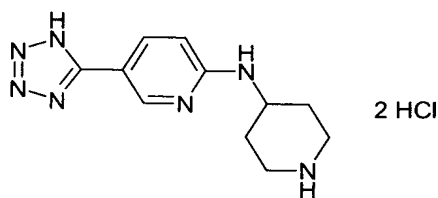
carboxílico (1,00 g, 3,31 mmol, 1,0 equiv; exemplo 38 /
etapa 1) em etanol (10 ml) adicionou-se uma solução de
5 M NaOH (3,31 ml, 16,54 mmol, 5,0 equiv) e a mistura
de reação foi aquecida por irradiação de microondas
5 para 120°C durante 15 min. O solvente foi evaporado
sob pressão reduzida e o material bruto purificado por
cromatografia de coluna de sílica utilizando-se um
sistema a MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.)
eluição com um gradiente de diclorometano/metanol
10 proporcionando 0,46 g (39%) do composto do título. ¹H
NMR (300 MHz, DMSO): δ 1,18-1,31 (m, 2H), 1,40 (s, 9H),
1,84-1,88 (m, 2H), 2,83-2,93 (m, 2H), 3,86-3,90 (m,
2H), 3,90-4,03 (m, 1H), 6,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,05
(d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,8 Hz, *J* = 2,2 Hz,
15 1H), 8,54 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), MS (ISP): 322,4 [M+H]⁺.

Etapa 2: Dicloridrato de ácido 6-(Piperidin-4-ilamino)-
nicotínico

Submeteu-se a agitação uma solução de
ácido 6-(1-*terc*-butoxicarbonil-piperidin-4-ilamino)-
20 nicotínico (0,46 g, 1,43 mmol) em etanol (40 ml) e 4 M
HCl em dioxana (40 ml) sob temperatura ambiente durante
1 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o
produto bruto usado na etapa conscutiva sem outra
purificação supondo-se desproteção quantitativa e
25 formação do sal de dicloridrato. MS (ISP): 222,3
[M+H]⁺.

Intermediário B5

Dicloridrato de piperidin-4-il-[5-(1*H*-tetrazol-5-il)-

piridin-2-il]-amina

Etapa 1: Éster *terc*-butílico de ácido 4-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-ilamino]-piperidina-1-carboxílico

A uma solução de éster *terc*-butílico de ácido 4-(5-ciano-piridin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (0,70 g, 2,32 mmol, 1,0 equiv; exemplo 38 / etapa 1) em DMF anídrico (8 ml) adicionou-se azida de sódio (0,45 g, 6,95 mmol, 3,0 equiv) e cloreto de amônio (0,37 g, 6,95 mmol, 3,0 equiv) e a mistura de reação aquecida por irradiação de microondas para 150°C durante 1.5 h. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o material bruto purificado com cromatografia de coluna em eluição de sílica com diclorometano/metanol (9:1) para proporcionar 0,80 g (100%) do composto do título. ¹H NMR (300 MHz, CH₃OD): δ 1,128-1,144 (m, 2H), 1,142 (s, 9H), 1,189-1,193 (m, 2H), 2,185-2,193 (m, 2H), 3,181-3,190 (m, 1H), 3,193-3,197 (m, 2H), 6,156 (d, *J* = 8,19 Hz, 1H), 7,190 (dd, *J* = 8,19 Hz, *J* = 2,13 Hz, 1H), 8,152 (d, *J* = 2,13 Hz, 1H), 1 MS (ISP): 346,11 [M+H]⁺.

Etapa 2: Dicloridrato de piperidin-4-il-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-il]-amina

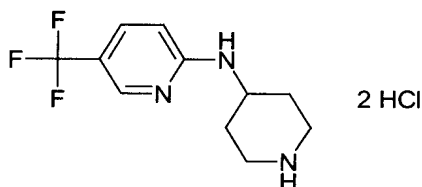
Submeteu-se a agitação uma solução de éster *terc*-butílico de ácido 4-[5-(1*H*-tetrazol-5-il)-piridin-2-ilamino]-piperidina-1-carboxílico (0,80 g, 2,32 mmol) em 4 M HCl em dioxana (60 ml) sob

5 temperatura ambiente durante 2 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto usado na etapa conscutiva sem outra purificação supondo-se desproteção quantitativa e formação do sal de dicloridrato. MS (ISP): 246,4 [M+H]⁺.

10

Intermediário B6

Dicloridrato de piperidin-4-il-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina



Etapa 1: Éster *terc*-butílico de ácido 4-(5-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico

15

Aqueceu-se uma solução de 2-cloro-5-trifluorometil-piridina (2,45 g, 13,50 mmol, 1,0 equiv; disponível comercialmente) e éster *terc*-butílico de ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico (3,24 g, 16,19

20 mmol, 1,2 equiv; disponível comercialmente) em DMAc (12 ml) por irradiação de microondas para 155°C durante 6 h. Adicionou-se uma solução de 1 M NaOH (100 ml) e a mistura de reação foi extraída com acetato de etila (3 x 100 ml). As fases orgânicas combinadas foram

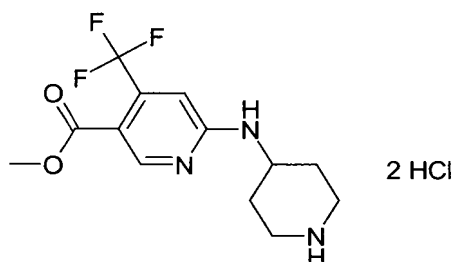
submetidas a secagem sobre MgSO_4 , concentradas por evaporation sob pressão reduzida e o material bruto purificado com cromatografia de coluna em eluição de sílica com um gradiente de heptano/acetato de etila (4:1 $\rightarrow$ 1:1) para proporcionar 0,69 g (15%) do composto do título. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1,31-1,47 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,92-1,98 (m, 2H), 2,81-2,92 (m, 2H), 3,72-3,83 (m, 1H), 3,97-4,03 (m, 2H), 4,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,8 Hz, J = 2,2 Hz, 1H), 8,25 (br s, 1H), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 27,45, 31,17, 41,64, 47,51, 78,72, 105,86, 114,65 (q, J = 32,8 Hz), 123,58 (q, J = 268,6 Hz), 133,26, 145,15, 153,76, 158,36, ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): $\square$ -61,22, MS (ISP): 346,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Etapa 2: Dicloridrato de piperidin-4-il-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina

Submeteu-se a agitação uma solução de éster *terc*-butílico de ácido 4-(5-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (0,69 g, 2,00 mmol) em etanol (40 ml) e 4 M HCl em dioxana (40 ml) sob temperatura ambiente durante 1 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto usado na etapa conscutiva sem outra purificação supondo-se desproteção quantitativa e formação do sal de dicloridrato. MS (ISP): 246,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediário B7

Dicloridrato de éster metílico de ácido 6-(piperidin-4-

ilamino)-4-trifluorometil-nicotínico

Etapa 1: Éster metílico de ácido 6-(1-*terc*-
butoxicarbonil-piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometil-
5 nicotínico

Aqueceu-se uma solução de éster metílico
de ácido 6-cloro-4-trifluorometil-nicotínico (2,00 g,
8,35 mmol, 1,0 equiv; disponível comercialmente) e
éster *terc*-butílico de ácido 4-amino-piperidina-1-
10 carboxílico (2,01 g, 10,02 mmol, 1,2 equiv; disponível
comercialmente) in DMF anídrico (10 ml) por irradiação
de microondas para 110°C durante 4 h. Adicionou-se uma
solução de 1 M NaOH (100 ml) e a mistura de reação foi
extraída com acetato de etila (3 x 100 ml). As fases
15 orgânicas combinadas foram submetidas a secagem sobre
MgSO₄, concentradas por evaporação sob pressão reduzida
e o material bruto purificado com cromatografia de
coluna em eluição de sílica com um gradiente de
heptano/acetato de etila (5:1 → 3:1) para proporcionar
20 1,65 g (49%) do composto do título. ¹H NMR (300 MHz,
CDCl₃): δ 1,36-1,41 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,95-1,97
(m, 2H), 2,85-2,93 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,92-3,98 (m,
1H), 3,98-4,05 (m, 2H), 5,12 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,59
(s, 1H), 8,68 (s, 1H), ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): □ -

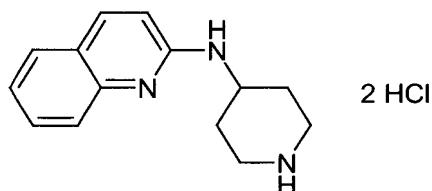
62,38, MS (ISP): 404,5 [M+H]⁺.

Etapa 2: Dicloridrato de éster metílico de ácido 6-(Piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometil-nicotínico

Submeteu-se a agitação uma solução de
 5 éster metílico de ácido 6-(1-*terc*-butoxicarbonil-piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometil-nicotínico (1,65 g, 4,09 mmol) em THF (10 ml) e 4 M HCl em dioxana (20 ml) sob temperatura ambiente durante 1 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto
 10 usado na etapa conscutiva sem outra purificação supondo-se desproteção quantitativa e formação do sal de dicloridrato. MS (ISP): 304,0 [M+H]⁺.

Intermediário B8

Dicloridrato de piperidin-4-il-quinolin-2-il-amina



15

Etapa 1: Éster *terc*-butílico de ácido 4-(quinolin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico

A uma solução desgaseificada de 2-cloro-quinolina (1,00 g, 6,11 mmol, 1,0 equiv; disponível
 20 comercialmente) e éster *terc*-butílico de ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico (1,47 g, 7,33 mmol, 1,2 equiv; disponível comercialmente) em dimetoxietano (15 ml) adicionou-se KO*terc*-Bu (0,96 g, 8,56 mmol, 1,4 equiv), (R)-(-)-1-[(S)-2-(dicicloexil-fosfino)-ferrocenil]etil-di-*terc*-butilfosfina (3,39 mg, 0,0061 mmol, 0,1 mol%;
 25

ligante Josiphos [CAS RN 158923-11-6]; disponível comercialmente a partir de Strem Chemicals, USA) e acetato de paládio(II) (1,37 mg, 0,0061 mmol, 0,1 mol%). A mistura de reação foi submetida a agitação a 5 90°C durante 4 h, concentrada por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna de sílica utilizando-se um sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluição com um gradiente de heptano (+ 1% trietilamina)/acetato 10 de etila proporcionando 1,0 g (50%) do composto do título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1,28-1,41 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,93-1,94 (m, 2H), 2,95-3,02 (m, 2H), 3,87-3,92 (m, 2H), 4,11-4,19 (m, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,10-7,16 (m, 1H), 15 7,42-7,51 (m, 2H), 7,59 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), ¹³C NMR (75 MHz, DMSO): δ 28,07, 31,49, 42,41, 46,52, 78,52, 113,21, 121,03, 122,80, 125,52, 127,42, 128,89, 136,18, 147,82, 153,92, 156,13, MS (ISP): 328,5 [M+H]⁺.

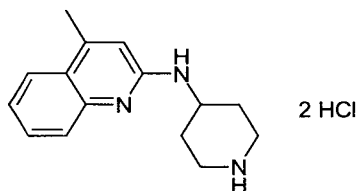
20 Etapa 2: Dicloridrato de piperidin-4-il-quinolin-2-il-amina

Submeteu-se a agitação uma solução de éster *terc*-butílico de ácido 4-(quinolin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (1,00 g, 3,05 mmol) em 4 M HCl 25 em dioxana (100 ml) sob temperatura ambiente durante 1 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto usado na etapa conscutiva sem outra

purificação supondo-se desproteção quantitativa e formação do sal de dicloridrato. MS (ISP): 228,6 [M+H]⁺.

Intermediário B9

5 (4-Metil-quinolin-2-il)-piperidin-4-il-amina dicloridrato



Etapa 1: Éster *terc*-butílico de ácido 4-(4-metil-quinolin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico

10 A uma solução desgaseificada de 2-cloro-4-metil-quinolina (1,00 g, 5,63 mmol, 1,0 equiv; disponível comercialmente) e éster *terc*-butílico de ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico (1,35 g, 6,76 mmol, 1,2 equiv; disponível comercialmente) em
15 dimetoxietano (15 ml) adicionou-se K*Oterc*-Bu (0,88 g, 7,88 mmol, 1,4 equiv), (*R*)-(-)-1-[(*S*)-2-(dicicloexilfosfino)-ferrocenil]etil-di-*terc*-butilfosfino (3,12 mg, 0,0056 mmol, 0,1 mol%; ligante Josiphos [CAS RN 158923-11-6]; disponível comercialmente a partir de Strem
20 Chemicals, USA) e acetato de paládio(II) (1,26 mg, 0,0056 mmol, 0,1 mol%). A mistura de reação foi submetida a agitação a 90°C durante 18 h, concentrada por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna de sílica
25 utilizando-se um sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluição com um gradiente de heptano (+ 1%

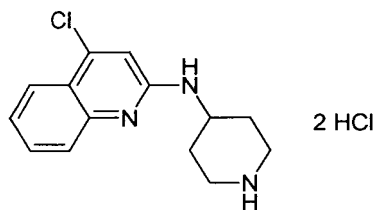
trietilamina)/acetato de etila proporcionando 0,54 g
 (28%) do composto do título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ
 1,31-1,40 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,91-1,96 (m, 2H),
 2,46 (s, 3H), 2,93-3,01 (m, 2H), 3,86-3,91 (m, 2H),
 5 4,11-4,17 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,80 (d, $J = 7,7$ Hz,
 1H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,44-7,47 (m, 2H), 7,73 (d, $J =$
 7,7 Hz, 1H), ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO): δ 18,16, 28,07,
 31,57, 42,39, 46,37, 78,51, 112,89, 120,88, 123,12,
 123,64, 125,96, 128,69, 143,28, 147,91, 153,91, 155,93,
 10 MS (ISP): 342,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: (4-Metil-quinolin-2-il)-piperidin-4-il-amina
 dicloridrato

Submeteu-se a agitação uma solução de
 éster *terc*-butílico de ácido 4-(4-metil-quinolin-2-
 15 ilamino)-piperidina-1-carboxílico (0,54 g, 1,58 mmol)
 em 4 M HCl em dioxana (50 ml) sob temperatura ambiente
 durante 1 h. O solvente foi removido sob pressão
 reduzida e o produto bruto usado na etapa conscutiva
 sem outra purificação supondo-se desproteção
 20 quantitativa e formação do sal de dicloridrato. MS
 (ISP): 242,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediário B10

Dicloridrato de (4-cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il-
amina



Etapa 1: Éster *terc*-butílico de ácido 4-(4-cloro-quinolin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico

A uma solução desgaseificada de 2,4-dicloro-quinolina (1,00 g, 5,05 mmol, 1,0 equiv; disponível comercialmente a partir de Specs Research Laboratory, The Netherlands) e éster *terc*-butílico de ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico (1,21 g, 6,06 mmol, 1,2 equiv; disponível comercialmente) em dimetoxietano (15 ml) adicionou-se K*Oterc*-Bu (0,79 g, 7,07 mmol, 1,4 equiv), (*R*)-(-)-1-[(*S*)-2-(dicicloexilfosfino)-ferrocenil]etil-di-*terc*-butilfosfino (2,80 mg, 0,0051 mmol, 0,1 mol%; ligante Josiphos [CAS RN 158923-11-6]; disponível comercialmente a partir de Strem Chemicals, USA) e acetato de paládio(II) (1,13 mg, 0,0051 mmol, 0,1 mol%). A mistura de reação foi submetida a agitação a 90°C durante 2 h, concentrada por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna de sílica utilizando-se um sistema MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) eluição com um gradiente de heptano (+ 1% trietilamina)/acetato de etila proporcionando 0,22 g (12%) do composto do título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1,27-1,41 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,93-1,97 (m, 2H), 2,95-3,03 (m, 2H), 3,86-3,90 (m, 2H), 4,09-4,16 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,55-7,57 (m, 2H), 7,86 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), MS (ISP): 362,4 [M+H]⁺.

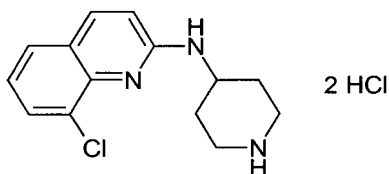
Etapa 2: Dicloridrato de (4-cloro-quinolin-2-il)-

piperidin-4-il-amina

Submeteu-se a agitação uma solução de éster *terc*-butílico de ácido 4-(4-cloro-quinolin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (0,22 g, 0,61 mmol) em 4 M HCl em dioxana (30 ml) sob temperatura ambiente durante 1 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto usado na etapa conscutiva sem outra purificação supondo-se desproteção quantitativa e formação do sal de dicloridrato. MS (ISP): 262,3 [M+H]⁺.

Intermediário B11

Dicloridrato de (8-cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il-amina



Etapa 1: 4-(8-Cloro-quinolin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico acid *terc*-butil ester

A uma solução desgaseificada de 2,8-dicloro-quinolina (3,00 g, 15,15 mmol, 1,0 equiv; disponível comercialmente) e éster *terc*-butílico de ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico (3,64 g, 18,18 mmol, 1,2 equiv; disponível comercialmente) em tolueno (35 ml) adicionou-se KO*terc*-Bu (2,38 g, 21,21 mmol, 1,4 equiv), *rac*-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (0,38 g, 0,61 mmol, 0,04 equiv) e tris(dibenzi-
lidenacetona)-dipaládio(0) (0,31 g, 0,30 mmol, 0,02 equiv). A mistura de reação foi submetida a agitação a

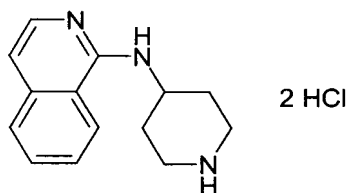
80°C durante 18 h, concentrada por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna sílica utilizando-se um sistema de eluição de MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) com um gradiente de heptano (+ 1% trietilamina)/acetato de etila proporcionando 1,73 g (31%) do composto do título. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1,37-1,51 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 2,17-2,22 (m, 2H), 2,96-3,04 (m, 2H), 4,07-4,17 (m, 3H), 4,76 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,11 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), MS (ISP): 362,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: (8-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il-amina dicloridrato

Submeteu-se a agitação uma solução de éster terc-butílico de ácido 4-(8-cloro-quinolin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (1,30 g, 3,59 mmol) em 4 M HCl em dioxana (120 ml) sob temperatura ambiente durante 1 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto usado na etapa conscutiva sem outra purificação supondo-se desproteção quantitativa e formação do sal de dicloridrato. MS (ISP): 262,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediário B12

Dicloridrato de isoquinolin-1-il-piperidin-4-il-amina



Etapa 1: Éster *terc*-butílico de ácido 4-(isoquinolin-1-ilamino)-piperidina-1-carboxílico

A uma solução desgaseificada de 1-cloro-isoquinolina (1,00 g, 6,11 mmol, 1,0 equiv; disponível comercialmente) e éster *terc*-butílico de ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico (1,47 g, 7,34 mmol, 1,2 equiv; disponível comercialmente) em dimetoxietano (15 ml) adicionou-se KO*terc*-Bu (0,96 g, 8,56 mmol, 1,4 equiv),

10 (R)-(-)-1-[(S)-2-(dicicloexil-fosfino)-ferrocenil]etil-di-*terc*-butilfosfino (3,39 mg, 0,0061 mmol, 0,1 mol%; ligante Josiphos [CAS RN 158923-11-6]; disponível comercialmente a partir de Strem Chemicals, USA) e acetato de paládio(II) (1,37 mg, 0,0061 mmol, 0,1

15 mol%). A mistura de reação foi submetida a agitação a 90°C durante 4 h, concentrada por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna de sílica utilizando-se um sistema de eluição a MPLC (CombiFlash Companion, Isco

20 Inc.) com um gradiente de heptano (+ 1% trietilamina)/acetato de etila proporcionando 0,83 g (42%) do composto do título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1,42-1,54 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,92-1,93 (m, 2H), 2,89 (br s, 2H), 3,97-4,03 (m, 2H), 4,29-4,35 (m, 1H),

25 6,88 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,63 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H),

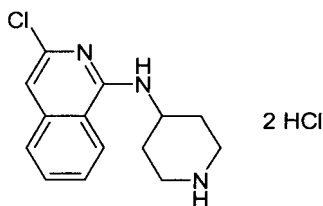
7,68 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H),
 8,27 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO): δ
 28,09, 31,42, 42,99, 47,39, 78,50, 109,41, 117,77,
 123,10, 125,29, 126,38, 129,60, 136,67, 141,31, 153,91,
 5 154,49, MS (ISP): 328,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: Isoquinolin-1-il-piperidin-4-il-amina
 dicloridrato

Submeteu-se a agitação uma solução de
 éster *terc*-butílico de ácido 4-(isoquinolin-1-ilamino)-
 10 piperidina-1-carboxílico (0,83 g, 2,54 mmol) em 4 M HCl
 em dioxana (100 ml) sob temperatura ambiente durante 1
 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o
 produto bruto usado na etapa conscutiva sem outra
 purificação supondo-se desproteção quantitativa e
 15 formação do sal de dicloridrato. MS (ISP): 228,6
 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediário B13

(3-Cloro-isoquinolin-1-il)-piperidin-4-il-amina
dicloridrato



20

Etapa 1: Éster *terc*-butílico de ácido 4-(3-cloro-
 isoquinolin-1-ilamino)-piperidina-1-carboxílico

A uma solução desgaseificada de 1,3-
 dicloro-isoquinolina (3,00 g, 15,15 mmol, 1,0 equiv;

disponível comercialmente) e éster *terc*-butílico de ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico (3,64 g, 18,18 mmol, 1,2 equiv; disponível comercialmente) em tolueno (35 ml) adicionou-se KO*terc*-Bu (2,38 g, 21,21 mmol, 1,4 equiv), *rac*-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (0,38 g, 0,61 mmol, 0,04 equiv) e tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio(0) (0,31 g, 0,30 mmol, 0,02 equiv). A mistura de reação foi submetida a agitação a 80°C durante 18 h, concentrada por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna de sílica utilizando-se um sistema de eluição MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) com um gradiente de heptano (+ 1% trietilamina)/acetato de etila proporcionando 1,14 g (21%) do composto do título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1,41-1,48 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,90-1,91 (m, 2H), 2,87-2,93 (m, 2H), 3,97-4,02 (m, 2H), 4,24-4,27 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,45-7,48 (m, 2H), 7,64-7,66 (m, 2H), 8,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), MS (ISN): 360,0 [M-H]⁻.

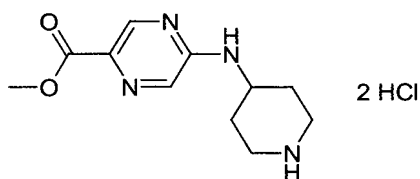
Etapa 2: Dicloridrato de (3-cloro-isoquinolin-1-il)-piperidin-4-il-amina

Submeteu-se a agitação uma solução de éster *terc*-butílico de ácido 4-(3-cloro-isoquinolin-1-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (1,14 g, 3,15 mmol) em 4 M HCl em dioxana (100 ml) sob temperatura ambiente durante 1 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto usado na etapa conscutiva

sem outra purificação supondo-se desproteção quantitativa e formação do sal de dicloridrato. MS (ISP): 262,3 [M+H]⁺.

Intermediário B14

5 Dicloridrato de éster metílico de ácido 5-(piperidin-4-ilamino)-pirazina-2-carboxílico



Etapa 1: Éster *terc*-butílico de ácido 4-(isoquinolin-1-ilamino)-piperidina-1-carboxílico

10 Aqueceu-se uma solução de éster metílico de ácido 5-cloro-pirazina-2-carboxílico (1,33 g, 7,68 mmol, 1,0 equiv; disponível comercialmente) e éster *terc*-butílico de ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico (2,00 g, 10,00 mmol, 1,3 equiv; disponível
15 comercialmente) em *N*-etil diisopropilamina (12 ml) e acetonitrila (16 ml) por irradiação de microondas para 160°C durante 40 min. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de coluna de sílica utilizando-se um
20 sistema de eluição MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) com um gradiente de heptano/acetato de etila proporcionando 1,62 g (63%) do composto do título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1,27-1,41 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,86-1,90 (m, 2H), 2,88-2,97 (m, 2H), 3,79 (s, 3H),
25 3,85-3,91 (m, 2H), 3,96-4,03 (m, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,0

Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), MS (ISP): 337,5 [M+H]⁺.

Etapa 2: Dicloridrato de éster metílico de ácido 5-(piperidin-4-ilamino)-pirazina-2-carboxílico

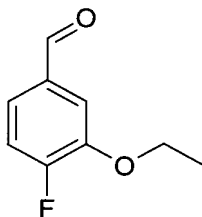
5 Submeteu-se a agitação uma solução de éster *terc*-butílico de ácido 4-(isoquinolin-1-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (1,62 g, 4,82 mmol) em 4 M HCl em dioxana (100 ml) sob temperatura ambiente durante 1 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o
10 produto bruto usado na etapa conscutiva sem outra purificação supondo-se desproteção quantitativa e formação do sal de dicloridrato. MS (ISP): 237,1 [M+H]⁺.

Os intermediários de aldeídos E1 até E21
15 foram preparados seguindo-se precedentes da literatura ou em analogia a precedentes da literatura ou conforme descritos adiante.

Síntese de Intermediários de Aldeídos E1 até E21 para serem usados na Tabela 4

20 Intermediário E1

3-Etoxi-4-fluoro-benzaldeído



O composto do título foi preparado de

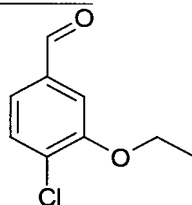
acordo com o procedimento descrito para a síntese de 4-cloro-3-etoxi-benzaldeído (intermediário E2, *vide infra*) partindo-se de ácido 4-fluoro-3-hidroxi-benzóico em rendimento global de 73% depois de purificação por

5 cromatografia instantânea de coluna em eluição de sílica com hexano/acetato de etila (10:1). ^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1,32 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 4,12 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,34-7,41 (m, 1H), 7,47-7,56 (m, 2H), 9,87 (s, 1H), MS (ISP): 186,1 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

10

Intermediário E2

4-Cloro-3-etoxi-benzaldeído [CAS RN 85259-46-7]



A uma solução de ácido 4-cloro-3-hidroxi-benzóico (3,0 g, 17,4 mmol, 1,0 equiv) em DMF (15 ml)

15 adicionou-se K_2CO_3 (4,81 g, 34,8 mmol, 2,0 equiv) e etil iodeto (4,03 ml, 5,97 g, 38,2 mmol, 2,2 equiv). A mistura de reação foi submetida a agitação durante 6 h sob temperatura ambiente, diluída com água (20 ml) e extraída com acetato de etila (3 x 50 ml). As fases

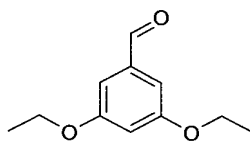
20 orgânicas foram submetidas a secagem sobre Na_2SO_4 e concentradas para proporcionarem 3,6 g (91%) de éster etílico de ácido 4-cloro-3-etoxi-benzóico. O éster bruto foi então dissolvido em THF (20 ml) e refrigerado para -78°C sob Ar. Submeteu-se a agitação uma solução

25 de hidreto de diisobutilalumínio (95 ml, 95,0 mmol, 6,0

equiv; 1,0 M solução em THF) foi adicionada lentamente durante um período de tempo de 15 min, o banho de refrigeração removido na conclusão da adição e a reação deixada prosseguir até alcançar 0°C. Depois de
5 submetida a agitação durante 1 h, a reação foi refrigerada para -78°C e o hidreto excedente esfriado rapidamente por adição cuidadosa de uma solução de 1 M HCl (10 ml). A mistura foi levada para a temperatura ambiente, a fase orgânica separada e a camada aquosa
10 extraída com acetato de etila (3 x 100 ml). As fases orgânicas combinadas foram submetidas a secagem sobre Na₂SO₄ e concentradas por evaporação sob pressão reduzida proporcionando 2,94 g (100%) de álcool 4-cloro-3-etoxi-benzil. O álcool bruto (2,94 g, 15,75
15 mmol, 1,0 equiv) foi dissolvido em diclorometano (15 ml) e adicionou-se MnO₂ ativado (5,48 g, 63,0 mmol, 4,0 equiv). A mistura de reação foi submetida a agitação durante 16 h, tempo este depois do qual a reação foi filtrada através de Hyflo Super Cel e concentrada. O
20 resíduo foi purificado por cromatografia de coluna instantânea em eluição de sílica com heptano/acetato de etila (4:1) para proporcionar 1,51 g (52%) do composto do título. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,51 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 4,19 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 7,37-7,42 (m, 2H),
25 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 9,94 (s, 1H).

Intermediário E3

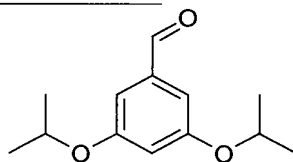
3,5-Dietoxi-benzaldeído [CAS RN 120355-79-5]



O composto do título foi preparado de maneira análoga a 3-etoxi-4-metil-benzaldeído (intermediário E10, *vide infra*) por reação de 3,5-
 5 diidroxibenzaldeído com iodeto de etila em DMF utilizando-se K_2CO_3 como base.

Intermediário E4

3,5-Diisopropoxi-benzaldeído [CAS RN 94169-64-9]

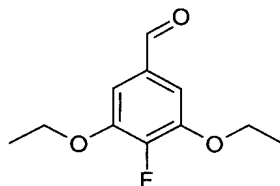


10 A uma solução de 3,5-diidroxibenzaldeído (5,0 g, 36,20 mmol, 1,0 equiv) em DMF anídrico (30 ml) adicionou-se K_2CO_3 (15,0 g, 108,60 mmol, 3,0 equiv) e 2-bromo-propano (13,36 g, 10,20 ml, 108,60 mmol, 3,0 equiv) e a mistura submetida a agitação a 100°C durante
 15 18 h. O K_2CO_3 foi removido por filtração e a fase orgânica concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo adicionou-se uma solução sat.de NaCl (100 ml) e a solução extraída com acetato de etila (3 x 100 ml). As fases orgânicas combinadas foram submetidas a secagem
 20 sobre $MgSO_4$ e o produto purificado por cromatografia de coluna de sílica utilizando-se um sistema de eluição MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) com um gradiente de heptano/acetato de etila proporcionando 6,64 g (83%) do composto do título e 0,59 g (9%) de 3-hidroxi-5-
 25 isopropoxi-benzaldeído (intermediário E19, *vide infra*).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1,35 (d, J = 6,1 Hz, 12H), 4,59 (hept, J = 6,1 Hz, 2H), 6,66-6,68 (m, 1H), 6,96-6,97 (m, 2H), 9,88 (s, 1H), MS (ISP): 223,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediário E5

5 3,5-Dietoxi-4-fluoro-benzaldeído



Etapa 1: *tert*-Butil-(4-fluoro-benziloxi)-dimetil-silano

A uma solução de (4-fluoro-fenil)-metanol (12,16 g, 96,4 mmol, 1,0 equiv) em DMF anídrico (50 ml) a 0°C sob Ar adicionou-se imidazol (7,22 g, 106,1 mmol, 1,1 equiv) e *tert*-butil-cloro-dimetil-silano (15,99 g, 106,1 mmol, 1,1 equiv). Depois de completada a adição o banho de refrigeração foi removido e a reação submetida a agitação durante 18 h sob temperatura ambiente. A mistura de reação foi vazada em gelo, extraída com acetato de etila (2 x 100 ml) e as fases orgânicas combinadas lavadas com uma solução sat.de Na_2CO_3 (2 x 100 ml) e NaCl (2 x 100 ml). A fase orgânica foi submetida a secagem sobre Na_2SO_4 , concentrada por evaporação sob pressão reduzida proporcionando um óleo castanho que foi purificado por destilação de alto vácuo (bp 32-35°C a 0,1 mbar) para proporcionar 23,0 g (99%) do composto do título. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0,00 (s, 6H), 0,84 (s, 9H), 4,60 (s, 2H), 6,89-6,94 (m, 2H), 7,16-7,20 (m, 2H), MS (EI):

183,1 [M-*terc*-Bu]⁺.

Etapa 2: 5-(*terc*-Butil-dimetil-silaniloximetil)-2-fluoro-fenol

A uma solução de *terc*-butil-(4-fluoro-
5 benziloxi)-dimetil-silano (5,00 g, 20,8 mmol, 1,0 equiv) em THF anídrico (20 ml) adicionou-se a -78°C sob Ar uma solução de *sec*-BuLi (17,6 ml, 22,8 mmol, 1,1 equiv; 1,3 M solução em hexano) durante 30 min. Então, adicionou-se lentamente uma solução de trimetil borato
10 (2,37 ml, 2,20 g, 20,8 mmol, 1,0 equiv) em THF anídrico (7,5 ml) durante 30 min e removeu-se o banho de refrigeração. Adicionou-se lentamente uma solução de ácido acético conc. (2,78 ml, 1,87 g, 31,2 mmol, 1,5 equiv) seguida pela adição de uma solução de peróxido
15 de hidrogênio a 35% em água (2,0 ml, 2,23 g, 22,9 mmol, 1,1 equiv) e a mistura de reação mantida a 0°C durante 30 min. Depois de agitação sob temperatura ambiente durante um adicional de 4 h, a reação foi extraída com dietil éter (2 x 100 ml) e as fases orgânicas
20 combinadas lavadas com uma solução de 10% NaOH (2 x 100 ml) e uma solução sat. de NaCl (2 x 100 ml). A fase orgânica foi submetida a secagem sobre Na₂SO₄, concentrada por evaporação sob pressão reduzida e o material bruto purificado com cromatografia de coluna
25 em eluição de sílica com hexano/acetato de etila (19:1) proporcionando 4,80 g (90%) do composto do título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0,00 (s, 6H), 0,84 (s, 9H),

4,56 (s, 2H), 4,97 (br s, 1H), 6,68-6,72 (m, 1H), 6,87-6,94 (m, 2H), MS (EI): 256,2 [M]⁺.

Etapa 3: 2-(*terc*-Butil-dimetil-silani-loxi)-4-(*terc*-butil-dimetil-silani-loximetil)-1-fluoro-benzeno

5 A uma solução de 5-(*terc*-butil-dimetil-silani-loximetil)-2-fluoro-fenol (4,60 g, 17,9 mmol, 1,0 equiv) em DMF anídrico (20 ml) a 0°C sob Ar adicionou-se imidazol (1,34 g, 19,7 mmol, 1,1 equiv) e *terc*-butil-cloro-dimetil-silano (2,97 g, 19,7 mmol, 1,1 equiv).
10 Depois de completada a adição, o banho de refrigeração foi removido e a reação submetida a agitação durante 18 h sob temperatura ambiente. A mistura de reação foi vazada em gelo, extraída com acetato de etila (2 x 100 ml) e as fases orgânicas
15 combinadas lavadas com uma solução sat.de Na₂CO₃ (2 x 100 ml) e NaCl (2 x 100 ml). A fase orgânica foi submetida a secagem sobre Na₂SO₄ e concentrada por evaporação sob pressão reduzida proporcionando 4,50 g (68%) do composto do título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ
20 0,00 (s, 6H), 0,10 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 0,92 (s, 9H), 4,55 (s, 2H), 6,71-6,74 (m, 1H), 6,80-6,83 (m, 1H), 6,87-6,92 (m, 1H), MS (EI): 370,2 [M]⁺.

Etapa 4: 3-(*terc*-Butil-dimetil-silani-loxi)-5-(*terc*-butil-dimetil-silani-loximetil)-2-fluoro-fenol

25 A uma solução de 2-(*terc*-butil-dimetil-silani-loxi)-4-(*terc*-butil-dimetil-silani-loximetil)-1-

fluoro-benzeno (23,70 g, 63,9 mmol, 1,0 equiv) em THF anídrico (130 ml) adicionou-se a -78°C sob Ar uma solução de *sec*-BuLi (54,5 ml, 71,6 mmol, 1,1 equiv; 1,3 M solução em hexano) durante 30 min. Então adicionou-se lentamente uma solução de trimetil borato (7,13 ml, 6,64 g, 63,9 mmol, 1,0 equiv) em THF anídrico (30 ml) durante 30 min e removeu-se o banho de refrigeração. Adicionou-se lentamente uma solução de ácido acético conc. (5,49 ml, 5,76 g, 95,9 mmol, 1,5 equiv) seguida pela adição de uma solução de peróxido de hidrogênio a 35% em água (6,2 ml, 6,83 g, 70,3 mmol, 1,1 equiv) e a mistura de reação mantida a 0°C durante 30 min. Depois de submetida a agitação sob temperatura ambiente durante um adicional de 4 h, a reação foi extraída com dietil éter (2 x 100 ml) e as fases orgânicas combinadas lavadas com uma solução de 10% NaOH (2 x 100 ml) e uma solução sat.de NaCl (2 x 100 ml). A fase orgânica foi submetida a secagem sobre Na₂SO₄, concentrada por evaporação sob pressão reduzida e o material bruto purificado com cromatografia de coluna em eluição de sílica com hexano/acetato de etila (19:1) proporcionando 15,80 g (64%) do composto do título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0,00 (s, 6H), 0,10 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 0,91 (s, 9H), 4,50 (s, 2H), 4,93 (br s, 1H), 6,37 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), MS (EI): 329,2 [M-*terc*-Bu]⁺.

Etapla 5: *terc*-Butil-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benziloxi)-dimetil-silano

A uma solução de 3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-5-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-fluoro-fenol (5,80 g, 15,0 mmol, 1,0 equiv) em DMF (60 ml) adicionou-se K_2CO_3 (4,56 g, 33,0 mmol, 2,2 equiv) e
5 etil brometo (2,46 ml, 3,60 g, 33,0 mmol, 2,2 equiv) e a mistura de reação foi submetida a agitação sob Ar a 60°C durante 5 h. O K_2CO_3 foi removido por filtração, a mistura de reação bruta concentrada por evaporação sob pressão reduzida, o resíduo extraído com acetato de
10 etila (3 x 100 ml), as fases orgânicas combinadas lavadas com água (2 x 100 ml) e submetidas a secagem sobre Na_2SO_4 . O solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida e o material bruto purificado com cromatografia de coluna em eluição de sílica com
15 hexano/acetato de etila (99:1) proporcionando 3,10 g (63%) do composto do título. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0,00 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 1,33 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 4,00 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 4,55 (s, 2H), 6,47 (d, J = 6,8 Hz, 2H), MS (ISP): 329,3 $[M+H]^+$.

20 Etapa 6: (3,5-Dietoxi-4-fluoro-fenil)-metanol

A uma solução de *terc*-butil-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benziloxi)-dimetil-silano (1,20 g, 3,65 mmol, 1,0 equiv) em metanol (8 ml) adicionou-se Dowex 50W-X8 (0,33 g, resina permutadora de cátions) e a mistura de
25 reação submetida a agitação sob Ar sob temperatura ambiente durante 22 h. A resina foi removida por filtração e a mistura de reação concentrada por evaporação sob pressão reduzida proporcionando o

composto do título em rendimento quantitativo (0,78 g).

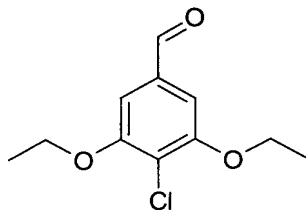
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1,34 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H),
 1,57 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,01 (q, $J = 7,0$ Hz, 4H),
 4,51 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 6,51 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), MS
 5 (EI): 214,2 $[\text{M}]^+$.

Etapla 7: 3,5-Dietoxi-4-fluoro-benzaldeído

A uma solução de (3,5-dietoxi-4-fluoro-fenil)-metanol (2,30 g, 10,7 mmol, 1,0 equiv) em 1,2-dicloroetano (50 ml) adicionou-se MnO_2 ativado (2,89 g,
 10 33,3 mmol, 3,1 equiv). A mistura de reação foi submetida a agitação durante 21 h a 50°C e então filtrada através de Hyflo Super Cel proporcionando depois de evaporação do solvente sob pressão reduzida
 1,90 g (83%) do composto do título. ^1H NMR (400 MHz,
 15 CDCl_3): δ 1,38 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H), 4,09 (q, $J = 7,0$ Hz, 4H), 7,04 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 9,75 (s, 1H), MS (EI): 212,1 $[\text{M}]^+$.

Intermediário E6

4-Cloro-3,5-dietoxi-benzaldeído



20

Etapla 1: Éster etílico de ácido 4-cloro-3,5-dietoxi-benzóico

A uma solução de éster etílico de ácido

4-amino-3,5-dietoxi-benzóico (5,1 g, 20,13 mmol, 1,0 equiv; preparado tal como descrito em I. Kompis e A. Wick *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 3025-3034) em água (40 ml) e 37% HCl (40 ml) a 0°C adicionou-se nitrite de sódio (1,67 g, 24,16 mmol, 1,2 equiv). Depois de 10 min, adicionou-se cloreto de cobre(I) (12,0 g, 120,81 mmol, 6,0 equiv), a mistura de reação foi submetida a agitação durante um adicional de 5 h a 0°C e então o banho de gelo foi removido. Depois de submetida a agitação durante 18 h, a mistura de reação bruta foi ajustada para pH = 8 pela adição de uma solução de 1 M NaOH e a camada aquosa extraída com acetato de etila (3 x 100 ml). As fases orgânicas combinadas foram submetidas a secagem sobre MgSO₄, concentrada por evaporação sob pressão reduzida e o material bruto purificado por cromatografia de coluna de sílica utilizando-se um sistema de eluição MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) com um gradiente de heptano/acetato de etila proporcionando 5,0 g (91%) do composto do título. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,32 (t, *J* = 7,0 Hz, 4H), 1,40 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H), 4,09 (q, *J* = 7,0 Hz, 4H), 4,30 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,18 (s, 2H), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): □ 13,33, 13,66, 60,29, 64,16, 105,75, 115,88, 128,25, 154,49, 165,01, MS (ISP): 273,3 [M+H]⁺.

Etapas 2: (4-Cloro-3,5-dietoxi-fenil)-metanol

A uma solução de éster etílico de ácido 4-cloro-3,5-dietoxi-benzóico (5,0 g, 18,33 mmol, 1,0

equiv) em diclorometano (25 ml) adicionou-se lentamente durante um período de 15 min sob leve refrigeração para -30°C uma solução de hidreto de diisobutilalumínio (55,0 ml, 55,00 mmol, 3,0 equiv; 1,0 M solução em THF).
5 Depois de 30 min, o hidreto excedente foi resfriador rapidamente mediante adição cuidadosa de metanol (10 ml) e água (2 ml). A mistura foi submetida a agitação durante 30 min, adicionou-se uma solução de 1 M HCl e a camada aquosa extraída com acetato de etila (3 x 100
10 ml). As fases orgânicas combinadas foram submetidas a secagem sobre MgSO₄ e concentradas por evaporação sob pressão reduzida proporcionando 4,0 g (95%) do composto do título. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,45 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 1,93 (br s, 1H), 4,09 (q, J = 7,0 Hz, 4H),
15 4,62 (s, 2H), 6,57 (s, 2H), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 14,74, 64,96, 65,18, 104,30, 110,65, 140,29, 155,66, MS (ISP): 231,4 [M+H]⁺.

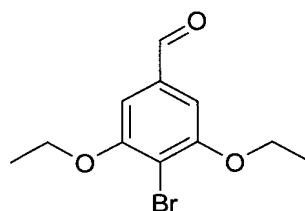
Etapas 3: 4-Cloro-3,5-dietoxi-benzaldeído

A uma solução de (4-cloro-3,5-dietoxi-
20 fenil)-metanol (4,0 g, 17,34 mmol, 1,0 equiv) em THF (40 ml) adicionou-se MnO₂ ativado (15,08 g, 173,4 mmol, 10,0 equiv) e a mistura de reação foi submetida a agitação durante 18 h sob temperatura ambiente.
Filtragem através de Hyflo Super Cel e purificação do
25 material bruto por cromatografia de coluna de sílica utilizando-se um sistema de eluição de MPLC (CombiFlash Companion, Isco Inc.) com um gradiente de heptano/acetato de etila proporcionou 3,7 g (92%) do

composto do título. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1,50 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H), 4,19 (q, $J = 7,0$ Hz, 4H), 7,07 (s, 2H), 9,89 (s, 1H), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\square$ 14,61, 65,22, 106,26, 118,64, 135,08, 156,22, 191,01, MS (EI):
 5 229,4 $[\text{M}]^+$.

Intermediário E7

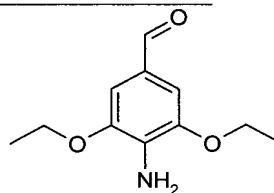
4-Bromo-3,5-dietoxi-benzaldeído [CAS RN 363166-11-4]



O composto do título foi preparado a
 10 partir de ácido 4-bromo-3,5-dihidroxi-benzóico tal como descrito em S. P. Dudek, H. D. Sikes e C. E. D. Chidsey *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8033-8038.

Intermediário E8

4-Amino-3,5-dietoxi-benzaldeído



15

Etapa 1: (4-Amino-3,5-dietoxi-fenil)-metanol

A uma solução de éster etílico de ácido 4-amino-3,5-dietoxi-benzóico (2,8 g, 11,05 mmol, 1,0 equiv; preparado tal como descrito em I. Kompis, A. Wick *Helv. Chim. Acta* **1977**, 60, 3025-3034) em
 20 diclorometano (50 ml) a 0°C sob Ar adicionou-se lentamente hidreto de diisobutilalumínio (27,6 ml,

27,64 mmol, 2,5 equiv; 1,0 M solução em diclorometano) durante um período de 15 min e o banho de refrigeração removido na conclusão da adição. Depois de submetido a agitação durante 18 h, o hidreto excedente foi resfriador rapidamente por adição cuidadosa de uma solução sat.de tartarato de potássio sódio (10 ml). A mistura solidificada foi extraída com diclorometano (5 x 200 ml) e THF (2 x 150 ml), as fases orgânicas combinadas lavadas com água (3 x 100 ml), submetidas a secagem sobre MgSO_4 , concentradas por evaporação sob pressão reduzida e o material bruto purificado por cromatografia de coluna em eluição de sílica com um gradiente de heptano/acetato de etila (4:1 $\rightarrow$ 1:1) proporcionando 1,10 g (47%) do composto do título. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,82 (br s, 2H), 4,05 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,54 (s, 2H), 6,50 (s, 2H), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 15,03, 64,21, 66,00, 104,51, 125,44, 129,89, 146,71, MS (ISP): 211,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Etapa 2: 4-Amino-3,5-dietoxi-benzaldeído

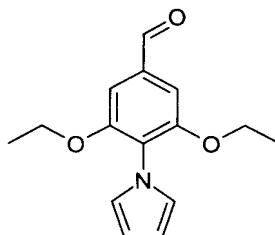
A uma solução de (4-amino-3,5-dietoxi-fenil)-metanol (0,79 g, 3,74 mmol, 1,0 equiv) em DMF (20 ml) adicionou-se MnO_2 ativado (1,63 g, 18,70 mmol, 5,0 equiv). A mistura de reação foi submetida a agitação durante 24 h sob temperatura ambiente, filtrada através de Hyflo Super Cel, o filtrado extraído com acetato de etila (3 x 50 ml) e as fases orgânicas combinadas submetidas a secagem sobre MgSO_4

proporcionando 0,69 g (88%) do composto do título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1,46 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,15 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,50 (br s, 2H), 7,04 (s, 2H), 9,70 (s, 1H), MS (ISP): 210,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

Intermediário E9

3,5-Dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldeído



Etapa 1: Éster etílico de ácido 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzóico

10

A uma solução de éster etílico de ácido 4-amino-3,5-dietoxi-benzóico (3,0 g, 11,84 mmol, 1,0 equiv; preparado tal como descrito em I. Kompis e A. Wick *Helv. Chim. Acta* **1977**, 60, 3025-3034) em heptano (10 ml) e ácido acético conc. (0,2 ml) adicionou-se

15 2,5-dimetoxi-tetraidro-furan (1,88 g, 14,21 mmol, 1,2 equiv). Depois de aquecimento para refluxo durante 5 h, anexou-se um aparelho Dean-Stark e a mistura de reação aquecida durante um período de tempo adicional de 5 h. Filtragem da mistura de reação bruta e

20 cristalização a 0°C a partir de heptano proporcionou 2,94 g (82%) do composto do título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 3,98 (q, J = 7,0 Hz, 4H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,07-6,08 (m, 2H), 6,73-6,74 (m, 2H), 7,22 (s,

2H), ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO): δ 14,11, 14,35, 61,06, 64,57, 106,87, 107,64, 122,61, 123,33, 129,29, 153,75, 165,06, MS (ISP): 303,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

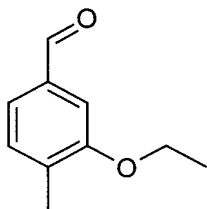
Etapa 2: 3,5-Dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldeído

5 A uma solução de éster etílico de ácido 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzóico (1,51 g, 4,98 mmol, 1,0 equiv) em tolueno (5 ml) adicionou-se lentamente durante um período de 15 min sob leve refrigeração para 20°C adicionou-se uma solução de hidreto de diisobutilalumínio (8,9 ml, 12,45 mmol, 2,5 equiv; 10 solução a 20% em tolueno). Depois de 1 h, o hidreto excedente foi resfriado rapidamente mediante adição cuidadosa de água (10 ml) e uma solução a 28% de NaOH (2 ml). A mistura foi submetida a agitação durante 30 15 min e a fase organica filtrada sobre Hyflo Super Cel. A camada aquosa foi extraída com tolueno (2 x 50 ml), as fases orgânicas combinadas lavadas com uma solução sat. de NaCl (2 x 50 ml) e concentradas por evaporação sob pressão reduzida para proporcionarem 1,30 g (100%) 20 de (3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-fenil)-metanol. O álcool bruto (1,30 g, 4,98 mmol, 1,0 equiv) foi dissolvido em tolueno (20 ml) e adicionou-se MnO_2 ativado (7,79 g, 89,5 mmol, 18,0 equiv). A mistura de reação foi aquecida para refluxo durante 7 h, tempo este depois do 25 qual a mistura de reação foi filtrada através de Hyflo Super Cel e concentrada proporcionando 1,15 g (89% yield) do composto do título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1,17 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H), 4,02 (q, $J = 7,0$ Hz, 4H),

6,08-6,09 (m, 2H), 6,75-6,76 (m, 2H), 7,25 (s, 2H),
9,89 (s, 1H), MS (ISP): 260,1 [M+H]⁺.

Intermediário E10

3-Etoxi-4-metil-benzaldeído [CAS RN 157143-20-9]

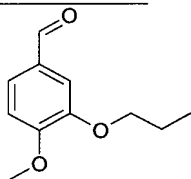


5

O composto do título foi preparado por
reação de 3-hidroxi-4-metil-benzaldeído disponível
comercialmente com etil iodeto em DMF utilizando-se
K₂CO₃ como base, em analogia ao procedimento descrito
10 em M. J. Ashton, D. C. Cook, G. Fenton, J.-A. Karlsson,
M. N. Palfreyman, D. Raeburn, A. J. Ratcliffe, J. E.
Souness, S. Thurairatnam e N. Vicker *J. Med. Chem.*
1994, 37, 1696-1703.

Intermediário E11

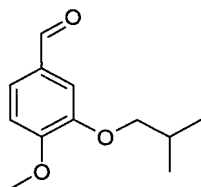
15 4-Metoxi-3-propoxy-benzaldeído [CAS RN 5922-56-5]



O composto do título foi preparado por
reação de isovanilina com iodeto de propila em DMF
utilizando-se K₂CO₃ como base em analogia à preparação
20 de 3-etoxi-4-metil-benzaldeído (intermediário E10).

Intermediário E12

3-Isobutoxi-4-metoxi-benzaldeído [CAS RN 57724-26-2]

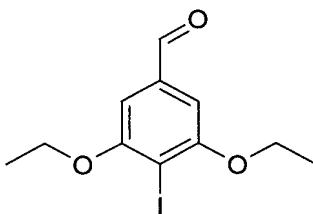


O composto do título foi preparado por reação de isovanilina com 1-bromo-2-metil propano, tal como descrito em WO 04/000 806 A1 (Elbion AG).

5

Intermediário E13

3,5-Dietoxi-4-iodo-benzaldeído [CAS RN 338454-05-0]

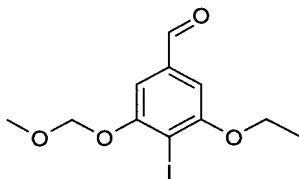


O composto do título foi preparado tal como descrito em WO 01/326 33 A1 (F. Hoffmann-La Roche AG).

10

Intermediário E14

3-Etoxi-4-iodo-5-metoximetoxi-benzaldeído [CAS RN 338451-02-8]

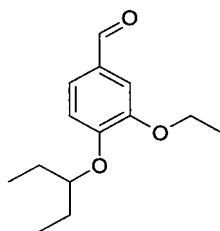


15

O composto do título foi preparado tal como descrito em WO 01/032 633 A1 (F. Hoffmann-La Roche AG).

Intermediário E15

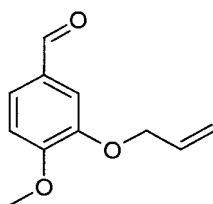
3-Etoxi-4-(1-etil-propoxi)-benzaldeído



O composto do título foi preparadode
 maneira análoga a 3-etoxi-4-metil-benzaldeído
 (intermediário E10) por reação de 3-etoxi-4-hidroxi-
 5 benzaldeído com 3-bromo-pentano em DMF utilizando-se
 K_2CO_3 as base. MS (ISP): 237.1 $[M+H]^+$.

Intermediário E16

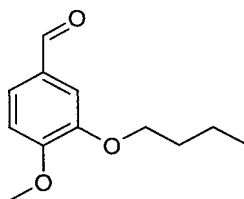
3-Allyloxy-4-metoxi-benzaldeído [CAS RN 225939-36-6]



10 O composto do título foi preparado de
 maneira análoga a 3-etoxi-4-metil-benzaldeído
 (intermediário E10) por reação de 3-hidroxi-4-metoxi-
 benzaldeído com alilbrometo em DMF utilizando-se K_2CO_3
 como base (vide, também, A. W. White, R. Almassy, A. H.
 15 Calvert, N. J. Curtin, R. J. Griffin, Z. Hostomsky, K.
 Maegley, D. R. Newell, S. Srinivasan e B. T. Golding *J.*
Med. Chem. **2000**, 43, 4084-4097).

Intermediário E17

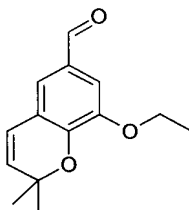
3-Butoxy-4-metoxi-benzaldeído



O composto do título foi preparado de uma maneira análoga a 3-etoxi-4-metil-benzaldeído (intermediário E10) por reação de 3-hidroxi-4-metoxi-
5 benzaldeído com 4-bromo-butano em DMF utilizando-se K_2CO_3 como base. MS (ISP): 209,1 $[M+H]^+$.

Intermediário E18

8-Etoxi-2,2-dimetil-2H-cromeno-6-carbaldeído [CAS RN 210404-30-9]

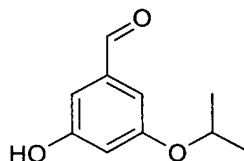


10

O composto do título foi preparado de acordo com WO 01/083 476 A1 (Hoffmann-La Roche AG).

Intermediário E19

3-Hidroxi-5-isopropoxi-benzaldeído



15

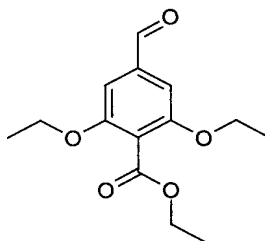
Isolado como subproduto na síntese de 3,5-diisopropoxi-benzaldeído (intermediário E4). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,34 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H), 4,58 (hept, $J = 6,1$ Hz, 1H), 6,28 (br s, 1H), 6,68-6,69 (m, 1H), 6,95-6,98 (m, 2H), 9,85 (s, 1H), MS (ISN): 179,1
20

[M-H]⁻.

Intermediário E20

Éster etílico de ácido 2,6-dietoxi-4-formil-benzóico

[CAS RN 55687-55-3]

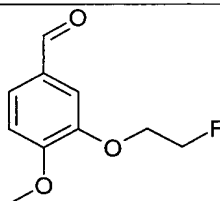


5

O composto do título foi preparado tal como descrito em DE 243 59 34 (F. Hoffmann-La Roche AG) .

Intermediário E21

10 3-(2-Fluoro-etoxi)-4-metoxi-benzaldeído



A uma solução de 3-hidroxi-4-metoxi-benzaldeído (10,0 g, 66,0 mmol, 1,0 equiv; disponível comercialmente) em DMF anídrico (40 ml) adicionou-se
 15 K₂CO₃ (13,6 g, 99,0 mmol, 1,5 equiv) e 1-bromo-2-fluoro-etano (9,2 mg, 72,0 mmol, 1,1 equiv) e a mistura foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 48 h. O K₂CO₃ foi removido por filtragem e fase orgânica concentrada sob pressão reduzida. Ao
 20 resíduo adicionou-se uma solução sat.de NaCl (100 ml) e a solução foi extraída com acetato de etila (3 x 100 ml). As fases orgânicas combinadas foram submetidas a

secagem sobre MgSO_4 e o produto cristalizado a partir de uma mistura de isopropanol/dietiléter para proporcionar 12,69 g (97%) do composto do título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 3,89 (s, 3H), 4,24-4,27 (m, 1H), 4,34-4,37 (m, 1H), 4,67-4,70 (m, 1H), 4,83-4,86 (m, 1H), 7,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 1,9$ Hz, 1H), 9,84 (s, 1H), MS (ISP): 198,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplos 39 até 188

De acordo com o procedimento descrito para a síntese do exemplo 38 / etapa 3 outros derivados de piridina, quinolina, isoquinolina e pirazina foram sintetizados a partir de dicloridrato de 6-(piperidin-4-ilamino)-nicotinonitrila (intermediário B2), dicloridrato de 6-(piperidin-4-ilamino)-nicotinamida (intermediário B3), dicloridrato de ácido 6-(piperidin-4-ilamino)-nicotínico (intermediário B4), dicloridrato de piperidin-4-il-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-il]-amina (intermediário B5), dicloridrato de piperidin-4-il-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina (intermediário B6), dicloridrato de éster metílico de ácido 6-(piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometil-nicotínico (intermediário B7), dicloridrato de piperidin-4-il-quinolin-2-il-amina (intermediário B8), dicloridrato de (4-metil-quinolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário B9), dicloridrato de (4-cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário B10), dicloridrato de (8-cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il-

amina (intermediário B11), dicloridrato de isoquinolin-1-il-piperidin-4-il-amina (intermediário B12), dicloridrato de (3-cloro-isoquinolin-1-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário B13) e dicloridrato de éster metílico de ácido 5-(piperidin-4-ilamino)-pirazina-2-carboxílico (intermediário B14) e o respective intermediário de benzaldeído tal como indicado Tabela 4. Os resultados estão compilados na Tabela 4 e compreendem do exemplo 39 ao exemplo 188.

10

Tabela 4

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
39	354,43	6-[1-(3-etoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinonitrila	dicloridrato de 6-(piperidin-4-ilamino)-nicotinonitrila (intermediário B2) e 3-etoxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário E1)	[M+H] ⁺ 355,4
40	370,88	6-[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinonitrila	dicloridrato de 6-(piperidin-4-ilamino)-nicotinonitrila (intermediário B2) e 4-cloro-3-etoxi-benzaldeído (intermediário E2)	[M+H] ⁺ 371,2

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
41	352,44	6-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinonitrila	dicloridrato de 6-(piperidin-4-ilamino)-nicotinonitrila (intermediário B2) e 3-etoxi-4-hidroxi-benzaldeído (disp. comercialmente)	[M+H] ⁺ 352,6
42	380,49	6-[1-(3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinonitrila	dicloridrato de 6-(piperidin-4-ilamino)-nicotinonitrila (intermediário B2) e 3,5-dietoxi-benzaldeído (intermediário E3)	[M+H] ⁺ 380,7
43	408,55	6-[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinonitrila	dicloridrato de 6-(piperidin-4-ilamino)-nicotinonitrila (intermediário B2) e 3,5-diisopropoxi-benzaldeído (intermediário E4)	[M+H] ⁺ 409,4

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
44	398,48	6-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinonitrila	dicloridrato de 6-(piperidin-4-ilamino)-nicotinonitrila (intermediário B2) e 3,5-dietoxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário E5)	[M+H] ⁺ 399,1
45	414,94	6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinonitrila	dicloridrato de 6-(piperidin-4-ilamino)-nicotinonitrila (intermediário B2) e 4-cloro-3,5-dietoxi-benzaldeído (intermediário E6)	[M+H] ⁺ 414,7
46	459,39	6-[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinonitrila	dicloridrato de 6-(piperidin-4-ilamino)-nicotinonitrila (intermediário B2) e 4-bromo-3,5-dietoxi-benzaldeído (intermediário E7)	[M+H] ⁺ 459,2

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
47	395,51	6-[1-(4-amino-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinonitrila	dicloridrato de 6-(piperidin-4-ilamino)-nicotinonitrila (intermediário B2) e 4-amino-3,5-dietoxi-benzaldeído (intermediário E8)	[M+H] ⁺ 396,3
48	445,57	6-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinonitrila	dicloridrato de 6-(piperidin-4-ilamino)-nicotinonitrila (intermediário B2) e 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldeído (intermediário E9)	[M+H] ⁺ 445,8
49	368,48	6-[1-(3-etoxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinamida	dicloridrato de 6-(piperidin-4-ilamino)-nicotinamida (intermediário B3) e 3-etoxi-4-metil-benzaldeído (intermediário E10)	[M+H] ⁺ 368,7

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
50	372,44	6-[1-(3-etoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinamida	dicloridrato de 6-(piperidin-4-ilamino)-nicotinamida (intermediário B3) e 3-etoxi-4-fluorobenzaldeído (intermediário E1)	[M+H] ⁺ 372,6
51	388,17	6-[1-(4-cloro-3-etoxibenzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinamida	dicloridrato de 6-(piperidin-4-ilamino)-nicotinamida (intermediário B3) e 4-cloro-3-etoxibenzaldeído (intermediário E2)	[M+H] ⁺ 389,3
52	370,45	6-[1-(3-etoxi-4-hidroxibenzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinamida	dicloridrato de 6-(piperidin-4-ilamino)-nicotinamida (intermediário B3) e 3-etoxi-4-hidroxibenzaldeído (disponível comercialmente)	[M+H] ⁺ 370,7

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
53	384,48	6-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinamida	dicloridrato de 6-(piperidin-4-ilamino)-nicotinamida (intermediário B3) e 3-etoxi-4-metoxi-benzaldeído (disponível comercialmente)	[M+H] ⁺ 384,6
54	398,51	6-[1-(4-metoxi-3-propoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinamida	dicloridrato de 6-(piperidin-4-ilamino)-nicotinamida (intermediário B3) e 4-metoxi-3-propoxi-benzaldeído (intermediário E11)	[M+H] ⁺ 399,4
55	412,53	6-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinamida	dicloridrato de 6-(piperidin-4-ilamino)-nicotinamida (intermediário B3) e 3-isobutoxi-4-metoxi-benzaldeído (intermediário E12)	[M+H] ⁺ 413,4

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
56	398,51	6-[1-(3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinamida	dicloridrato de 6-(piperidin-4-ilamino)-nicotinamida (intermediário B3) e 3,5-dietoxi-benzaldeído (intermediário E3)	[M+H] ⁺ 398,7
57	426,56	6-[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinamida	dicloridrato de 6-(piperidin-4-ilamino)-nicotinamida (intermediário B3) e 3,5-diisopropoxi-benzaldeído (intermediário E4)	[M+H] ⁺ 426,8
58	416,22	6-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinamida	dicloridrato de 6-(piperidin-4-ilamino)-nicotinamida (intermediário B3) e 3,5-dietoxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário E5)	[M+H] ⁺ 417,3

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
59	432,95	6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinamida	dicloridrato de 6-(piperidin-4-ilamino)-nicotinamida (intermediário B3) e 4-cloro-3,5-dietoxi-benzaldeído (intermediário E6)	[M+H] ⁺ 432,7
60	413,52	6-[1-(4-amino-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinamida	dicloridrato de 6-(piperidin-4-ilamino)-nicotinamida (intermediário B3) e 4-amino-3,5-dietoxi-benzaldeído (intermediário E8)	[M+H] ⁺ 413,7
61	463,58	6-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinamida	dicloridrato de 6-(piperidin-4-ilamino)-nicotinamida (intermediário B3) e 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldeído (intermediário E9)	[M+H] ⁺ 464,3

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
62	369,46	ácido 6-[1-(3-etoxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotínico	dicloridrato de 6-(piperidin-4-ilamino)-nicotinamida (intermediário B3) e 3-etoxi-4-metil-benzaldeído (intermediário E10)	[M+H] ⁺ 369,7
63	373,43	ácido 6-[1-(3-etoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotínico	dicloridrato de ácido 6-(piperidin-4-ilamino)-nicotínico (intermediário B4) e 3-etoxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário E1)	[M+H] ⁺ 373,6
64	389,88	ácido 6-[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotínico	dicloridrato de ácido 6-(piperidin-4-ilamino)-nicotínico (intermediário B4) e 4-cloro-3-etoxi-benzaldeído (intermediário E2)	[M+H] ⁺ 389,6

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
65	371,44	ácido 6-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotínico	dicloridrato de ácido 6-(piperidin-4-ilamino)-nicotínico (intermediário B4) e 3-etoxi-4-hidroxi-benzaldeído (disponível comercialmente)	[M+H] ⁺ 371,6
66	385,46	ácido 6-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotínico	dicloridrato de ácido 6-(piperidin-4-ilamino)-nicotínico (intermediário B4) e 3-etoxi-4-metoxi-benzaldeído (disponível comercialmente)	[M+H] ⁺ 385,6

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
67	399,49	ácido 6-[1-(3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotínico	dicloridrato de ácido 6-(piperidin-4-ilamino)-nicotínico (intermediário B4) e 3,5-dietoxi-benzaldeído (intermediário E3)	[M+H] ⁺ 399,7
68	427,54	ácido 6-[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotínico	dicloridrato de ácido 6-(piperidin-4-ilamino)-nicotínico (intermediário B4) e 3,5-diisopropoxi-benzaldeído (intermediário E4)	[M+H] ⁺ 427,7
69	417,48	ácido 6-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotínico	dicloridrato de ácido 6-(piperidin-4-ilamino)-nicotínico (intermediário B4) e 3,5-dietoxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário E5)	[M+H] ⁺ 417,7

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
70	433,93	ácido 6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotínico	dicloridrato de ácido 6-(piperidin-4-ilamino)-nicotínico (intermediário B4) e 4-cloro-3,5-dietoxi-benzaldeído (intermediário E6)	[M+H] ⁺ 433,9
71	413,17	[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-il]-amina	dicloridrato de piperidin-4-il-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-il]-amina (intermediário B5) e 4-cloro-3-etoxi-benzaldeído (intermediário E2)	[M+H] ⁺ 414,3
72	409,22	[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-il]-amina	dicloridrato de piperidin-4-il-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-il]-amina (intermediário B5) e 3-etoxi-4-metoxi-benzaldeído (disponível comercialmente)	[M+H] ⁺ 410,4

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
73	451,27	[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-il]-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-il]-amina	dicloridrato de piperidin-4-il-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-il]-amina (intermediário B5) e 3,5-diisopropoxi-benzaldeído (intermediário E4)	[M+H] ⁺ 452,3
74	441,23	[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-il]-amina	dicloridrato de piperidin-4-il-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-il]-amina (intermediário B5) e 3,5-dietoxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário E5)	[M+H] ⁺ 442,4
75	501,15	[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-il]-amina	dicloridrato de piperidin-4-il-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-il]-amina (intermediário B5) e 4-bromo-3,5-dietoxi-benzaldeído (intermediário E7)	[M+H] ⁺ 502,5

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
76	393,45	[1-(3-etoxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-il]-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina	dicloridrato de piperidin-4-il-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina (intermediário B6) e 3-etoxi-4-metil-benzaldeído (intermediário E10)	[M+H] ⁺ 394,3
77	413,87	[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina	dicloridrato de piperidin-4-il-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina (intermediário B6) e 4-cloro-3-etoxi-benzaldeído (intermediário E2)	[M+H] ⁺ 414,3

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
78	409,45	[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina	dicloridrato de piperidin-4-il-(5-tri-fluorometil-piridin-2-il)-amina (intermediário B6) e 3-etoxi-4-metoxi-bem-zaldeído (disponível comercialmente)	[M+H] ⁺ 410,3
79	423,48	[1-(4-metoxi-3-propoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina	dicloridrato de piperidin-4-il-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina (intermediário B6) e 4-metoxi-3-propoxi-benzaldeído (intermediário E11)	[M+H] ⁺ 424,3

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
80	423,48	[1-(3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina	dicloridrato de piperidin-4-il-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina (intermediário B6) e 3,5-dietoxi-benzaldeído (intermediário E3)	[M+H] ⁺ 424,3
81	441,47	[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina	dicloridrato de piperidin-4-il-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina (intermediário B6) e 3,5-dietoxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário E5)	[M+H] ⁺ 442,4
82	549,37	[1-(3,5-dietoxi-4-iodo-benzil)-piperidin-4-il]-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina	dicloridrato de piperidin-4-il-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina (intermediário B6) e 3,5-dietoxi-4-iodo-benzaldeído (intermediário E13)	[M+H] ⁺ 550,3

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
83	565,37	[1-(3-etoxi-4-iodo-5-metoximetoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina	dicloridrato de piperidin-4-il-(5-tri-fluorometil-piridin-2-il)-amina (intermediário B6) e 3-etoxi-4-iodo-5-meto-ximetoxi-benzaldeído (intermediário E14)	[M+H] ⁺ 566,2
84	488,55	[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-il]-(5-tri-fluorometil-piridin-2-il)-amina	dicloridrato de piperidin-4-il-(5-tri-fluorometil-piridin-2-il)-amina (intermediário B6) e 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldeído (intermediário E9)	[M+H] ⁺ 489,4

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
85	471,91	éster metílico de ácido 6-[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-nicotínico	dicloridrato de éster metílico de ácido 6-(piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometil-nicotínico (intermediário B7) e 4-cloro-3-etoxi-benzaldeído (intermediário E2)	[M+H] ⁺ 472,2
86	453,46	éster metílico de ácido 6-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-nicotínico	dicloridrato de éster metílico de ácido 6-(piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometil-nicotínico (intermediário B7) e 3-etoxi-4-hidroxi-benzaldeído (disp. comercialmente)	[M+H] ⁺ 454,2

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
87	467,49	éster metílico de ácido 6-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-nicotínico	dicloridrato de éster metílico de ácido 6-(piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometil-nicotínico (intermediário B7) e 3-etoxi-4-metoxi-benzaldeído (disponível comercialmente)	[M+H] ⁺ 468,3
88	481,51	éster metílico de ácido 6-[1-(4-metoxi-3-propoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-nicotínico	dicloridrato de éster metílico de ácido 6-(piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometil-nicotínico (intermediário B7) e 4-metoxi-3-propoxi-benzaldeído (intermediário E11)	[M+H] ⁺ 482,3

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
89	495,54	éster metílico de ácido 6-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-nicotínico	dicloridrato de éster metílico de ácido 6-(piperidin-4-ilamino)-4-trifluo-rometil-nicotínico (intermediário B7) e 3-isobutoxi-4-metoxi-benzaldeído (intermediário E12)	[M+H] ⁺ 496,3
90	375,52	[1-(3-etoxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina	dicloridrato de piperidin-4-il-quinolin-2-il-amina (intermediário B8) e 3-etoxi-4-metil-benzaldeído (intermediário E10)	[M+H] ⁺ 376,4
91	379,48	[1-(3-etoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina	dicloridrato de piperidin-4-il-quinolin-2-il-amina (intermediário B8) e 3-etoxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário E1)	[M+H] ⁺ 380,4

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
92	395,93	[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina	dicloridrato de piperidin-4-il-quinolin-2-il-amina (intermediário B8) e 4-cloro-3-etoxi-benzaldeído (intermediário E2)	[M+H] ⁺ 396,3
93	391,51	[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina	dicloridrato de piperidin-4-il-quinolin-2-il-amina (intermediário B8) e 3-etoxi-4-metoxi-benzaldeído (disponível comercialmente)	[M+H] ⁺ 392,2
94	447,62	{1-[3-etoxi-4-(1-etil-propoxi)-benzil]-piperidin-4-il}-quinolin-2-il-amina	dicloridrato de piperidin-4-il-quinolin-2-il-amina (intermediário B8) e 3-etoxi-4-(1-etil-propoxi)-benzaldeído (intermediário E15)	[M+H] ⁺ 448,2

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
95	405,54	[1-(4-metoxi-3-propoxi-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina	dicloridrato de piperidin-4-il-quinolin-2-il-amina (intermediário B8) e 4-metoxi-3-propoxi-benzaldeído (intermediário E11)	[M+H] ⁺ 406,4
96	403,53	[1-(3-aliloxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina	dicloridrato de piperidin-4-il-quinolin-2-il-amina (intermediário B8) e 3-aliloxi-4-metoxi-benzaldeído (intermediário E16)	[M+H] ⁺ 404,5
97	419,57	[1-(3-butoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina	dicloridrato de piperidin-4-il-quinolin-2-il-amina (intermediário B8) e 3-butoxi-4-metoxi-benzaldeído (intermediário E17)	[M+H] ⁺ 420,3

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
98	419,57	[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina	dicloridrato de piperidin-4-il-quinolin-2-il-amina (intermediário B8) e 3-isobutoxi-4-metoxi-benzaldeído (intermediário E12)	[M+H] ⁺ 420,4
99	443,59	[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina	dicloridrato de piperidin-4-il-quinolin-2-il-amina (intermediário B8) e 8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromeno-6-carbaldeído (intermediário E18)	[M+H] ⁺ 444,4
100	405,54	[1-(3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina	dicloridrato de piperidin-4-il-quinolin-2-il-amina (intermediário B8) e 3,5-dietoxi-benzaldeído (intermediário E3)	[M+H] ⁺ 406,4

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
101	391,51	3-isopropoxi-5-[4-(quinolin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-fenol	dicloridrato de piperidin-4-il-quinolin-2-il-amina (intermediário B8) e 3-hidroxi-5-isopropoxi-benzaldeído (intermediário E19)	[M+H] ⁺ 392,2
102	433,60	[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina	dicloridrato de piperidin-4-il-quinolin-2-il-amina (intermediário B8) e 3,5-diisopropoxi-benzaldeído (intermediário E4)	[M+H] ⁺ 434,4
103	423,53	[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina	dicloridrato de piperidin-4-il-quinolin-2-il-amina (intermediário B8) e 3,5-dietoxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário E5)	[M+H] ⁺ 424,3

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
104	439,99	[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina	dicloridrato de piperidin-4-il-quinolin-2-il-amina (intermediário B8) e 4-cloro-3,5-dietoxi-benzaldeído (intermediário E6)	[M+H] ⁺ 440,4
105	484,44	[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina	dicloridrato de piperidin-4-il-quinolin-2-il-amina (intermediário B8) e 4-bromo-3,5-dietoxi-benzaldeído (intermediário E7)	[M+H] ⁺ 484,3
106	420,56	[1-(4-amino-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina	dicloridrato de piperidin-4-il-quinolin-2-il-amina (intermediário B8) e 4-amino-3,5-dietoxi-benzaldeído (intermediário E8)	[M+H] ⁺ 421,3

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
107	470,62	[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina	dicloridrato de piperidin-4-il-quinolin-2-il-amina (intermediário B8) e 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldeído (intermediário E9)	[M+H] ⁺ 471,4
108	389,54	[1-(3-etoxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-il]-(4-metil-quinolin-2-il)-amina	dicloridrato de (4-metil-quinolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário B9) e 3-etoxi-4-metil-benzaldeído (intermediário E10)	[M+H] ⁺ 390,4
109	393,51	[1-(3-etoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-(4-metil-quinolin-2-il)-amina	dicloridrato de (4-metil-quinolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário B9) e 3-etoxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário E1)	[M+H] ⁺ 394,4

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
110	409,96	[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-metil-quinolin-2-il)-amina	dicloridrato de (4-metil-quinolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário B9) e 4-cloro-3-etoxi-benzaldeído (intermediário E2)	[M+H] ⁺ 410,4
111	405,54	[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-metil-quinolin-2-il)-amina	dicloridrato de (4-metil-quinolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário B9) e 3-etoxi-4-metoxi-benzaldeído (disponível comercialmente)	[M+H] ⁺ 406,5
112	405,54	3-isopropoxi-5-[4-(4-metil-quinolin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-fenol	dicloridrato de (4-metil-quinolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário B9) e 3-hidroxi-5-isopropoxi-benzaldeído (intermediário E19)	[M+H] ⁺ 406,5

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
113	447,62	[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-metil-quinolin-2-il)-amina	dicloridrato de (4-metil-quinolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário B9) e 3,5-diisopropoxi-benzaldeído (intermediário E4)	[M+H] ⁺ 448,2
114	437,56	[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-(4-metil-quinolin-2-il)-amina	dicloridrato de (4-metil-quinolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário B9) e 3,5-dietoxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário E5)	[M+H] ⁺ 438,4
115	454,01	[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-metil-quinolin-2-il)-amina	dicloridrato de (4-metil-quinolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário B9) e 4-cloro-3,5-dietoxi-benzaldeído (intermediário E6)	[M+H] ⁺ 454,3

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
116	498,47	[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-metil-quinolin-2-il)-amina	dicloridrato de (4-metil-quinolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário B9) e 4-bromo-3,5-dietoxi-benzaldeído (intermediário E7)	[M+H] ⁺ 498,3
117	434,58	[1-(4-amino-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-metil-quinolin-2-il)-amina	dicloridrato de (4-metil-quinolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário B9) e 4-amino-3,5-dietoxi-benzaldeído (intermediário E8)	[M+H] ⁺ 435,5
118	484,64	[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-il]-(4-metil-quinolin-2-il)-amina	dicloridrato de (4-metil-quinolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário B9) e 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldeído (intermediário E9)	[M+H] ⁺ 485,5

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
119	409,96	(4-cloro-quinolin-2-il)- [1-(3-etoxi-4-metil-benzil)- piperidin-4-il]-amina	dicloridrato de (4-cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il- amina (intermediário B10) e 3-etoxi-4-metil-benzaldeído (intermediário E10)	[M+H] ⁺ 410,4
120	430,38	[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)- piperidin-4-il]-(4-cloro-quinolin-2-il)- amina	dicloridrato de (4-cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il- amina (intermediário B10) e 4-cloro-3-etoxi-benzaldeído (intermediário E2)	[M+H] ⁺ 430,4
121	474,43	[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)- piperidin-4-il]-(4-cloro-quinolin-2-il)- amina	dicloridrato de (4-cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il- amina (intermediário B10) e 4-cloro-3,5-dietoxi-benzaldeído (intermediário E6)	[M+H] ⁺ 474,2

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
122	455,00	[1-(4-amino-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-cloro-quinolin-2-il)-amina	dicloridrato de (4-cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário B10) e 4-amino-3,5-dietoxi-benzaldeído (intermediário E8)	[M+H] ⁺ 455,3
123	409,96	(8-cloro-quinolin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-il]-amina	dicloridrato de (8-cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário B11) e 3-etoxi-4-metil-benzaldeído (intermediário E10)	[M+H] ⁺ 410,3
124	430,38	[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(8-cloro-quinolin-2-il)-amina	dicloridrato de (8-cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário B11) e 4-cloro-3-etoxi-benzaldeído (intermediário E2)	[M+H] ⁺ 430,3

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
125	411,93	4-[4-(8-cloro-quinolin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxi-fenol	dicloridrato de (8-cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário B11) e 3-etoxi-4-hidroxi-benzaldeído (disponível comercialmente)	[M+H] ⁺ 412,2
126	425,96	(8-cloro-quinolin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina	dicloridrato de (8-cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário B11) e 3-etoxi-4-metoxi-benzaldeído (disponível comercialmente)	[M+H] ⁺ 426,2
127	482,07	(8-cloro-quinolin-2-il)-{1-[3-etoxi-4-(1-etil-propoxi)-benzil]-piperidin-4-il}-amina	dicloridrato de (8-cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário B11) e 3-etoxi-4-(1-etil-propoxi)-benzaldeído (intermediário E15)	[M+H] ⁺ 482,4

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
128	439,99	(8-cloro-quinolin-2-il)- [1-(4-metoxi-3-propoxi- benzil)- piperidin-4-il]-amina	dicloridrato de (8-cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il- amina (intermediário B11) e 4-metoxi-3-propoxi-benzaldeído (intermediário E11)	[M+H] ⁺ 440,3
129	437,97	[1-(3-aliloxi-4-metoxi- benzil)- piperidin-4-il]-(8-cloro-quinolin-2-il)- amina	dicloridrato de (8-cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il- amina (intermediário B11) e 3-aliloxi-4-metoxi-benzaldeído (intermediário E16)	[M+H] ⁺ 438,2
130	454,01	[1-(3-butoxi-4-metoxi-benzil)- piperidin-4-il]-(8-cloro-quinolin-2-il)- amina	dicloridrato de (8-cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il- amina (intermediário B11) e 3-butoxi-4-metoxi-benzaldeído (intermediário E17)	[M+H] ⁺ 454,4

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
131	454,01	(8-cloro-quinolin-2-il)- [1-(3-isobutoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina	dicloridrato de (8-cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il- amina (intermediário B11) e 3-isobutoxi-4-metoxi-benzaldeído (intermediário E12)	[M+H] ⁺ 454,4
132	478,04	(8-cloro-quinolin-2-il)- [1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina	dicloridrato de (8-cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il- amina (intermediário B11) e 8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromeno-6-carbaldeído (intermediário E18)	[M+H] ⁺ 478,2
133	439,99	(8-cloro-quinolin-2-il)- [1-(3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina	dicloridrato de (8-cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il- amina (intermediário B11) e 3,5-dietoxi-benzaldeído (intermediário E3)	[M+H] ⁺ 440,3

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
134	512,05	etil éster de ácido 4-[4-(8-cloro-quinolin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2,6-dietoxi-benzóico	dicloridrato de (8-cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário B11) e etil éster de ácido 2,6-dietoxi-4-formil-benzóico (intermediário E20)	[M+H] ⁺ 512,3
135	457,98	(8-cloro-quinolin-2-il)-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-amina	dicloridrato de (8-cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário B11) e 3,5-dietoxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário E5)	[M+H] ⁺ 458,2
136	518,89	[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(8-cloro-quinolin-2-il)-amina	dicloridrato de (8-cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário B11) e 4-bromo-3,5-dietoxi-benzaldeído (intermediário E7)	[M+H] ⁺ 520,2

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
137	505,06	(8-cloro-quinolin-2-il) - [1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzil) - piperidin-4-il] - amina	dicloridrato de (8-cloro-quinolin-2-il) - piperidin-4-il- amina (intermediário B11) e 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldeído (intermediário E9)	[M+H] ⁺ 505,2
138	375,52	[1-(3-etoxi-4-metil-benzil) - piperidin-4-il] - isoquinolin-1-il- amina	dicloridrato de isoquinolin-1-il- piperidin-4-il- amina (intermediário B12) e 3-etoxi-4-metil-benzaldeído (intermediário E10)	[M+H] ⁺ 376,4
139	379,48	[1-(3-etoxi-4-fluoro-benzil) - piperidin-4-il] - isoquinolin-1-il- amina	dicloridrato de isoquinolin-1-il- piperidin-4-il- amina (intermediário B12) e 3-etoxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário E1)	[M+H] ⁺ 380,4

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
140	395,93	[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-isoquinolin-1-il-amina	dicloridrato de isoquinolin-1-il-piperidin-4-il-amina (intermediário B12) e 4-cloro-3-etoxi-benzaldeído (intermediário E2)	[M+H] ⁺ 396,3
141	391,51	[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-isoquinolin-1-il-amina	dicloridrato de isoquinolin-1-il-piperidin-4-il-amina (intermediário B12) e 3-etoxi-4-metoxi-benzaldeído (disponível comercialmente)	[M+H] ⁺ 392,2
142	405,54	isoquinolin-1-il-[1-(4-metoxi-3-propoxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina	dicloridrato de isoquinolin-1-il-piperidin-4-il-amina (intermediário B12) e 4-metoxi-3-propoxi-benzaldeído (intermediário E11)	[M+H] ⁺ 406,4

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
143	403,53	[1-(3-aliloxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-isoquinolin-1-il-amina	dicloridrato de isoquinolin-1-il-piperidin-4-il-amina (intermediário B12) e 3-aliloxi-4-metoxi-benzaldeído (intermediário E16)	[M+H] ⁺ 404,5
144	419,57	[1-(3-butoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-isoquinolin-1-il-amina	dicloridrato de isoquinolin-1-il-piperidin-4-il-amina (intermediário B12) e 3-butoxi-4-metoxi-benzaldeído (intermediário E17)	[M+H] ⁺ 420,4
145	419,57	[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-isoquinolin-1-il-amina	dicloridrato de isoquinolin-1-il-piperidin-4-il-amina (intermediário B12) e 3-isobutoxi-4-metoxi-benzaldeído (intermediário E12)	[M+H] ⁺ 420,4

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
146	443,59	[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-isoquinolin-1-il-amina	dicloridrato de isoquinolin-1-il-piperidin-4-il-amina (intermediário B12) e 8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromeno-6-carbaldeído (intermediário E18)	[M+H] ⁺ 444,4
147	405,54	[1-(3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-isoquinolin-1-il-amina	dicloridrato de isoquinolin-1-il-piperidin-4-il-amina (intermediário B12) e 3,5-dietoxi-benzaldeído (intermediário E3)	[M+H] ⁺ 406,4
148	391,51	3-isopropoxi-5-[4-(isoquinolin-1-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-fenol	dicloridrato de isoquinolin-1-il-piperidin-4-il-amina (intermediário B12) e 3-hidroxi-5-isopropoxi-benzaldeído (intermediário E19)	[M+H] ⁺ 392,2

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
149	433,60	[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-il]-isoquinolin-1-il-amina	dicloridrato de isoquinolin-1-il-piperidin-4-il-amina (intermediário B12) e 3,5-diisopropoxi-benzaldeído (intermediário E4)	[M+H] ⁺ 434,4
150	423,53	[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-isoquinolin-1-il-amina	dicloridrato de isoquinolin-1-il-piperidin-4-il-amina (intermediário B12) e 3,5-dietoxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário E5)	[M+H] ⁺ 424,3
151	439,99	[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-isoquinolin-1-il-amina	dicloridrato de isoquinolin-1-il-piperidin-4-il-amina (intermediário B12) e 4-cloro-3,5-dietoxi-benzaldeído (intermediário E6)	[M+H] ⁺ 440,4

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
152	484,44	[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-isoquinolin-1-il-amina	dicloridrato de isoquinolin-1-il-piperidin-4-il-amina (intermediário B12) e 4-bromo-3,5-dietoxi-benzaldeído (intermediário E7)	[M+H] ⁺ 484,3
153	470,62	[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-il]-isoquinolin-1-il-amina	dicloridrato de isoquinolin-1-il-piperidin-4-il-amina (intermediário B12) e 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldeído (intermediário E9)	[M+H] ⁺ 471,4
154	409,96	(3-cloro-isoquinolin-1-il)-[1-(3-etoxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-il]-amina	dicloridrato de (3-cloro-isoquinolin-1-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário B13) e 3-etoxi-4-metil-benzaldeído (intermediário E10)	[M+H] ⁺ 410,4

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
155	413,92	(3-cloro-isoquinolin-1-il)-[1-(3-etoxi-4-fluorobenzil)-piperidin-4-il]-amina	dicloridrato de (3-cloro-isoquinolin-1-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário B13) e 3-etoxi-4-fluorobenzaldeído (intermediário E1)	[M+H] ⁺ 414,3
156	430,38	[1-(4-cloro-3-etoxibenzil)-piperidin-4-il]-(3-cloro-isoquinolin-1-il)-amina	dicloridrato de (3-cloro-isoquinolin-1-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário B13) e 4-cloro-3-etoxibenzaldeído (intermediário E2)	[M+H] ⁺ 430,4
157	411,93	4-[4-(3-cloro-isoquinolin-1-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxifenol	dicloridrato de (3-cloro-isoquinolin-1-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário B13) e 3-etoxi-4-hidroxibenzaldeído (disponível comercialmente)	[M+H] ⁺ 412,5

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
158	425,96	(3-cloro-isoquinolin-1-il) - [1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil) - piperidin-4-il] - amina	dicloridrato de (3-cloro-isoquinolin-1-il) - piperidin-4-il- amina (intermediário B13) e 3-etoxi-4-metoxi-benzaldeído (disponível comercialmente)	[M+H] ⁺ 426,3
159	461,94	(3-cloro-isoquinolin-1-il) - [1-(4-difluorometoxi-3-etoxi-benzil) - piperidin-4-il] - amina	dicloridrato de (3-cloro-isoquinolin-1-il) - piperidin-4-il- amina (intermediário B13) e 4-difluorometoxi-3-etoxi-benzaldeído (disponível comercialmente)	[M+H] ⁺ 462,4

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
160	454,01	(3-cloro-isoquinolin-1-il)-[1-(3-etoxi-4-isopropoxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina	dicloridrato de (3-cloro-isoquinolin-1-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário B13) e 3-etoxi-4-isopropoxi-benzaldeído (disponível comercialmente)	[M+H] ⁺ 454,3
161	468,04	(3-cloro-isoquinolin-1-il)-[1-(3-etoxi-4-isobutoxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina	dicloridrato de (3-cloro-isoquinolin-1-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário B13) e 3-etoxi-4-isobutoxi-benzaldeído (disponível comercialmente)	[M+H] ⁺ 468,4

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
162	439,99	(3-cloro-isoquinolin-1-il) - [1-(4-metoxi-3-propoxi-benzil) - piperidin-4-il] - amina	dicloridrato de (3-cloro-isoquinolin-1-il) - piperidin-4-il-amina (intermediário B13) e 4-metoxi-3-propoxi-benzaldeído (intermediário E11)	[M+H] ⁺ 440,4
163	437,97	[1-(3-aliloxi-4-metoxi-benzil) - piperidin-4-il] - (3-cloro-isoquinolin-1-il) - amina	dicloridrato de (3-cloro-isoquinolin-1-il) - piperidin-4-il-amina (intermediário B13) e 3-aliloxi-4-metoxi-benzaldeído (intermediário E16)	[M+H] ⁺ 438,3
164	454,01	[1-(3-butoxi-4-metoxi-benzil) - piperidin-4-il] - (3-cloro-isoquinolin-1-il) - amina	dicloridrato de (3-cloro-isoquinolin-1-il) - piperidin-4-il-amina (intermediário B13) e 3-butoxi-4-metoxi-benzaldeído (intermediário E17)	[M+H] ⁺ 454,2

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
165	454,01	(3-cloro-isoquinolin-1-il) - [1-(3-isobutoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina	dicloridrato de (3-cloro-isoquinolin-1-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário B13) e 3-isobutoxi-4-metoxi-benzaldeído (intermediário E12)	[M+H] ⁺ 454,3
166	478,04	(3-cloro-isoquinolin-1-il) - [1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina	dicloridrato de (3-cloro-isoquinolin-1-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário B13) e 8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromeno-6-carbaldeído (intermediário E18)	[M+H] ⁺ 478,2
167	439,99	(3-cloro-isoquinolin-1-il) - [1-(3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina	dicloridrato de (3-cloro-isoquinolin-1-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário B13) e 3,5-dietoxi-benzaldeído (intermediário E3)	[M+H] ⁺ 440,4

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
168	457,98	(3-cloro-isoquinolin-1-il) - [1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-amina	dicloridrato de (3-cloro-isoquinolin-1-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário B13) e 3,5-dietoxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário E5)	[M+H] ⁺ 458,4
169	474,43	[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(3-cloro-isoquinolin-1-il)-amina	dicloridrato de (3-cloro-isoquinolin-1-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário B13) e 4-cloro-3,5-dietoxi-benzaldeído (intermediário E6)	[M+H] ⁺ 474,2
170	518,89	[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(3-cloro-isoquinolin-1-il)-amina	dicloridrato de (3-cloro-isoquinolin-1-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário B13) e 4-bromo-3,5-dietoxi-benzaldeído (intermediário E7)	[M+H] ⁺ 520,2

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
171	455,00	[1-(4-amino-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(3-cloro-isoquinolin-1-il)-amina	dicloridrato de (3-cloro-isoquinolin-1-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário B13) e 4-amino-3,5-dietoxi-benzaldeído (intermediário E8)	[M+H] ⁺ 455,4
172	384,48	éster metílico de ácido 5-[1-(3-etoxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirazina-2-carboxílico	dicloridrato de éster metílico de ácido 5-(piperidin-4-ilamino)-pirazina-2-carboxílico (intermediário B14) e 3-etoxi-4-metil-benzaldeído (intermediário E10)	[M+H] ⁺ 384,4

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
173	388,44	éster metílico de ácido 5-[1-(3-etoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirazina-2-carboxílico	dicloridrato de éster metílico de ácido 5-(piperidin-4-ilamino)-pirazina-2-carboxílico (intermediário B14) e 3-etoxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário E1)	[M+H] ⁺ 389,3
174	404,90	éster metílico de ácido 5-[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirazina-2-carboxílico	dicloridrato de éster metílico de ácido 5-(piperidin-4-ilamino)-pirazina-2-carboxílico (intermediário B14) e 4-cloro-3-etoxi-benzaldeído (intermediário E2)	[M+H] ⁺ 405,8

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
175	386,45	éster metílico de ácido 5-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirazina-2-carboxílico	dicloridrato de éster metílico de ácido 5-(piperidin-4-ilamino)-pirazina-2-carboxílico (intermediário B14) e 3-etoxi-4-hidroxi-benzaldeído (disp. comercialmente)	[M+H] ⁺ 387,3
176	400,48	éster metílico de ácido 5-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirazina-2-carboxílico	dicloridrato de éster metílico de ácido 5-(piperidin-4-ilamino)-pirazina-2-carboxílico (intermediário B14) e 3-etoxi-4-metoxi-benzaldeído (disponível comercialmente)	[M+H] ⁺ 401,3

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
177	428,53	éster metílico de ácido 5-[1-(3-etoxi-4-isopropoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirazina-2-carboxílico	dicloridrato de éster metílico de ácido 5-(piperidin-4-ilamino)-pirazina-2-carboxílico (intermediário B14) e 3-etoxi-4-isopropoxi-benzaldeído (disponível comercialmente)	[M+H] ⁺ 429,4
178	414,51	éster metílico de ácido 5-[1-(4-metoxi-3-propoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirazina-2-carboxílico	dicloridrato de éster metílico de ácido 5-(piperidin-4-ilamino)-pirazina-2-carboxílico (intermediário B14) e 4-metoxi-3-propoxi-benzaldeído (intermediário E11)	[M+H] ⁺ 415,4

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
179	418,47	éster metílico de ácido 5-{1-[3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxi-benzil]-piperidin-4-ilamino}-pirazina-2-carboxílico	dicloridrato de éster metílico de ácido 5-(piperidin-4-ilamino)-pirazina-2-carboxílico (intermediário B14) e 3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxi-benzaldeído (intermediário E21)	[M+H] ⁺ 419,2
180	428,53	éster metílico de ácido 5-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirazina-2-carboxílico	dicloridrato de éster metílico de ácido 5-(piperidin-4-ilamino)-pirazina-2-carboxílico (intermediário B14) e 3-isobutoxi-4-metoxi-benzaldeído (intermediário E12)	[M+H] ⁺ 429,4

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
181	452,55	éster metílico de ácido 5-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-pirazina-2-carboxílico	dicloridrato de éster metílico de ácido 5-(piperidin-4-ilamino)-pirazina-2-carboxílico (intermediário B14) e 8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromeno-6-carbaldeído (intermediário E18)	[M+H] ⁺ 453,2
182	414,51	éster metílico de ácido 5-[1-(3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirazina-2-carboxílico	dicloridrato de éster metílico de ácido 5-(piperidin-4-ilamino)-pirazina-2-carboxílico (intermediário B14) e 3,5-dietoxi-benzaldeído (intermediário E3)	[M+H] ⁺ 415,4

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
183	442,56	éster metílico de ácido 5-[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirazina-2-carboxílico	dicloridrato de éster metílico de ácido 5-(piperidin-4-ilamino)-pirazina-2-carboxílico (intermediário B14) e 3,5-diisopropoxi-benzaldeído (intermediário E4)	[M+H] ⁺ 443,4
184	432,50	éster metílico de ácido 5-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirazina-2-carboxílico	dicloridrato de éster metílico de ácido 5-(piperidin-4-ilamino)-pirazina-2-carboxílico (intermediário B14) e 3,5-dietoxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário E5)	[M+H] ⁺ 433,3

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
185	448,95	éster metílico de ácido 5-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirazina-2-carboxílico	dicloridrato de éster metílico de ácido 5-(piperidin-4-ilamino)-pirazina-2-carboxílico (intermediário B14) e 4-cloro-3,5-dietoxi-benzaldeído (intermediário E6)	[M+H] ⁺ 449,2
186	493,41	éster metílico de ácido 5-[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirazina-2-carboxílico	dicloridrato de éster metílico de ácido 5-(piperidin-4-ilamino)-pirazina-2-carboxílico (intermediário B14) e 4-bromo-3,5-dietoxi-benzaldeído (intermediário E7)	[M+H] ⁺ 495,3

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ ou M-H] ⁻ achado
187	429,52	éster metílico de ácido 5-[1-(4-amino-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirazina-2-carboxílico	dicloridrato de éster metílico de ácido 5-(piperidin-4-ilamino)-pirazina-2-carboxílico (intermediário B14) e 4-amino-3,5-dietoxi-benzaldeído (intermediário E8)	[M+H] ⁺ 430,4
188	479,58	éster metílico de ácido 5-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirazina-2-carboxílico	dicloridrato de éster metílico de ácido 5-(piperidin-4-ilamino)-pirazina-2-carboxílico (intermediário B14) e 3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzaldeído (intermediário E9)	[M+H] ⁺ 480,3

Exemplo 189

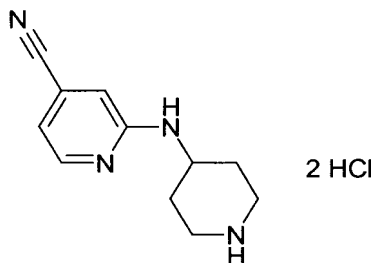
2-[1-(3-Etoxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-ilamino]-isonicotinonitrila

5 Etapa 1: Éster terc-butílico de ácido 4-(4-ciano-

piridin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico

Aqueceu-se uma solução de 2-cloro-isonicotinonitrila (2,00 g, 14,43 mmol, 1,0 equiv; disponível comercialmente) e éster *terc*-butílico de ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico (3,18 g, 15,88 mmol, 1,1 equiv; disponível comercialmente) em DMAc (10 ml) por irradiação de microondas para 150°C durante 30 min. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o material bruto purificado com cromatografia de coluna em eluição de sílica com heptano/etil acetato (1:1) para proporcionar 0,30 g (7%) do composto do título. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,25-1,42 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,93-1,97 (m, 2H), 2,83-2,93 (m, 2H), 3,71-3,81 (m, 1H), 3,97-4,02 (m, 2H), 4,77 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,66 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), MS (ISP): 303,0 [M+H]⁺.

Etapla 2: Dicloridrato de 2-(piperidin-4-ilamino)-isonicotinonitrila (Intermediário B15)



Submeteu-se a agitação uma solução de éster *terc*-butílico de ácido 4-(4-ciano-piridin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (0,30 g, 1,00 mmol) em 4 M HCl em dioxana (15 ml) sob temperatura ambiente durante 1 h. O solvente foi removido sob pressão

reduzida e o produto bruto usado na etapa consecutiva sem outra purificação supondo-se desproteção quantitativa e formação do sal de dicloridrato. MS (ISP): 203,1 [M+H]⁺.

5 Etapa 3: 2-[1-(3-Etoxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-ilamino]-isonicotinonitrila

A uma solução de dicloridrato de 2-(piperidin-4-ilamino)-isonicotinonitrila (43,0 mg, 0,18 mmol, 1,0 equiv; intermediário B15) em etanol (2 ml),
10 ácido acético (54,1 mg, 0,9 mmol, 5,0 equiv) e trietilamina (36,4 mg, 0,36 mmol, 2,0 equiv) foi adicionado 3-etoxi-4-metil-benzaldeído (36,1 mg, 0,22 mmol, 1,2 equiv; intermediário E10) e a mistura submetida a agitação a 50°C. Depois de 1 h, adicionou-se
15 se cianoboroidreto de sódio (13,8 mg, 0,22 mmol, 1,2 equiv), dissolvido em etanol (0,5 ml), e a mistura foi submetida a agitação a 50°C durante a noite. Remoção do solvente sob pressão reduzida e purificação por HPLC de preparação em eluição de fase inversa com um gradiente
20 de acetonitrila/água proporcionou 1,8 mg (3%) do composto do título. MS (ISP): 351,5 [M+H]⁺.

Exemplo 190

2-[1-(3-Etoxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-ilamino]-isonicotinamida

25 O composto do título foi isolado como um subproduto na síntese de 2-[1-(3-etoxi-4-metil-benzil)-

piperidin-4-ilamino]-isonicotinonitrila (exemplo 189) depois da purificação por HPLC de preparação em eluição de fase inversa com um gradiente de acetonitrila/água com um rendimento de 10,5 mg (16%). MS (ISP): 369,3

5 [M+H]⁺.

Exemplo 191

2-[1-(4-Cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-isonicotinonitrila

O composto do título foi preparado em analogia à síntese de 2-[1-(3-etoxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-ilamino]-isonicotinonitrila (exemplo 189) a partir de dicloridrato de 2-(piperidin-4-ilamino)-isonicotinonitrila (intermediário B15) e 4-cloro-3-etoxi-benzaldeído (intermediário E2) com um rendimento de 3,8 mg (6%). MS (ISP): 371,1 [M+H]⁺.

15

Exemplo 192

2-[1-(4-Cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-isonicotinamida

O composto do título foi preparado em analogia à síntese de 2-[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-isonicotinonitrila (exemplo 191) depois da purificação por HPLC de preparação em eluição de fase inversa com um gradiente de acetonitrila/água com um rendimento de 15,2 mg (22%). MS (ISP): 389,5

25 [M+H]⁺.

Exemplo 193

2-[1-(3,5-Diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-isonicotinonitrila

O composto do título foi preparado em analogia à síntese de 2-[1-(3-etoxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-ilamino]-isonicotinonitrila (exemplo 189) a partir de dicloridrato de 2-(piperidin-4-ilamino)-isonicotinonitrila (intermediário B15) e 3,5-diisopropoxi-benzaldeído (intermediário E4) com um rendimento de 3,6 mg (5%). MS (ISP): 409,5 [M+H]⁺.

Exemplo 194

2-[1-(3,5-Diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-isonicotinamida

O composto do título foi isolado como um subproduto na síntese de 2-[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-isonicotinonitrila (exemplo 193) depois da purificação por HPLC de preparação em eluição de fase inversa com um gradiente de acetonitrila/água com um rendimento de 11,4 mg (15%). MS (ISP): 427,5 [M+H]⁺.

Exemplo 195

2-[1-(3,5-Dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-ilamino]-isonicotinonitrila

O composto do título foi preparado em analogia à síntese de 2-[1-(3-etoxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-ilamino]-isonicotinonitrila (exemplo 189) a partir de dicloridrato de 2-(piperidin-4-ilamino)-isonicotinonitrila (intermediário B15) e 3,5-dietoxi-4-

fluoro-benzaldeído (intermediário E5) com um rendimento de 4,3 mg (6%). MS (ISP): 399,3 [M+H]⁺.

Exemplo 196

2- [1- (3,5-Dietoxi-4-fluoro-benzil) -piperidin-4-
5 ilamino] -isonicotinamida

O composto do título foi isolado como um subproduto na síntese de 2- [1- (3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil) -piperidin-4-ilamino] -isonicotinonitrila (exemplo 195) depois da purificação por HPLC de
10 preparação em eluição de fase inversa com um gradiente de acetonitrila/água com um rendimento de 19,1 mg (26%). MS (ISP): 417,5 [M+H]⁺.

Exemplo 197

6- [1- (4-Metoxi-3-propoxi-benzil) -piperidin-4-ilamino] -
15 4-trifluorometil-nicotinamida

A uma solução de dicloridrato de éster metílico de ácido 6-(piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometil-nicotínico (56,42 mg, 0,15 mmol, 1,0 equiv; intermediário B7) em etanol (2 ml), ácido
20 acético (72,1 mg, 1,2 mmol, 8,0 equiv) e N-etil diisopropilamina (77,6 mg, 0,6 mmol, 4,0 equiv) adicionou-se 4-metoxi-3-propoxi-benzaldeído (35,0 mg, 0,18 mmol, 1,2 equiv; intermediário E11) e a mistura foi submetida a agitação a 55°C. Depois de 1 h,
25 adicionou-se cianoboroidreto de sódio (47,1 mg, 0,75 mmol, 5,0 equiv), dissolvido em etanol (0.5 ml), e a mistura foi submetida a agitação a 55°C durante a noite. Os solventes foram removidos sob pressão

reduzida e o resíduo recolhido em DMAc (0,5 ml). Adicionaram-se cinaeto de potássio (30,0 mg, 0,47 mmol, 3,1 equiv) e uma solução conc. de NH₄OH (1 ml) e a mistura de reação foi aquecida por irradiação de microondas para 100°C durante 8 h. Remoção do solvente sob pressão reduzida e purificação por HPLC de preparação em eluição de fase invertida com um gradiente de acetonitrila/água proporcionou 26,5 mg (38%) do composto do título. MS (ISP): 468,4 [M+H]⁺.

10

Exemplo 198

6-[1-(3-Isobutoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-nicotinamida

O composto do título foi preparado em analogia à síntese de 6-[1-(4-metoxi-3-propoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-nicotinamida (exemplo 197) a partir de dicloridrato de éster metílico de ácido 6-(piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometil-nicotínico (intermediário B7) e 3-isobutoxi-4-metoxi-benzaldeído (intermediário E12) com um rendimento de 15,1 mg (21%). MS (ISP): 482,4 [M+H]⁺.

20

Exemplo 199

6-[1-(4-Cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-nicotinamida

O composto do título foi preparado em analogia à síntese de 6-[1-(4-metoxi-3-propoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-nicotinamida (exemplo 197) a partir de dicloridrato de éster metílico de ácido 6-(piperidin-4-ilamino)-4-

25

trifluorometil-nicotínico (intermediário B7) e 4-cloro-3-etoxi-benzaldeído (intermediário E2) com um rendimento de 13,1 mg (19%). MS (ISP): 458,3 [M+H]⁺.

Exemplo 200

5 6-[1-(3,5-Dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-nicotinamida

O composto do título foi preparado em analogia à síntese de 6-[1-(4-metoxi-3-propoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-nicotinamida
 10 (exemplo 197) a partir de dicloridrato de éster metílico de ácido 6-(piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometil-nicotínico (intermediário B7) e 3,5-dietoxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário E5) com um rendimento de 2,3 mg (3%). MS (ISP): 485,3 [M+H]⁺.

15 **Exemplo 201**

Ácido 6-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-nicotínico

A uma solução de dicloridrato de éster metílico de ácido 6-(piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometil-nicotínico (56,42 mg, 0,15 mmol, 1,0 equiv;
 20 intermediário B7) em etanol (2 ml), ácido acético (72,1 mg, 1,2 mmol, 8,0 equiv) e N-etil diisopropilamina (77,6 mg, 0,6 mmol, 4,0 equiv) adicionou-se 3-etoxi-4-hidroxi-benzaldeído (30,0 mg, 0,18 mmol, 1,2 equiv;
 25 disponível comercialmente) e a mistura foi submetida a agitação a 55°C. Depois de 1 h, adicionou-se cianoboroidreto de sódio (47,1 mg, 0,75 mmol, 5,0 equiv), dissolvido em etanol (0,5 ml), e a mistura foi

submetida a agitação a 55°C durante a noite. A solução de 10 M NaOH (0.5 ml) foi adicionada e a mistura de reação aquecida para por irradiação de microondas por 100°C durante 15 min. Remoção do solvente sob pressão
5 reduzida e purificação por HPLC de preparação em eluição de fase inversa com um gradiente de acetonitrila/água proporcionou 4,3 mg (7%) do composto do título. MS (ISP): 440,3 [M+H]⁺.

Exemplo 202

10 Ácido 6-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-nicotínico

O composto do título foi preparado em analogia à síntese de ácido 6-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-nicotínico (exemplo 201) a partir de dicloridrato de
15 éster metílico de ácido 6-(piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometil-nicotínico (intermediário B7) e 3-etoxi-4-metoxi-benzaldeído (disponível comercialmente) com um rendimento de 15,3 mg (22%). MS (ISP): 454,2 [M+H]⁺.

20

Exemplo 203

Ácido 6-[1-(4-metoxi-3-propoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-nicotínico

O composto do título foi preparado em analogia à síntese de ácido 6-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-nicotínico (exemplo 201) a partir de dicloridrato de
25 éster metílico de ácido 6-(piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometil-nicotínico (intermediário B7) e 4-

metoxi-3-propoxi-benzaldeído (intermediário E11) com um rendimento de 16,4 mg (23%). MS (ISP): 468,3 [M+H]⁺.

Exemplo 204

5 Ácido 6-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-nicotínico

O composto do título foi preparado em analogia à síntese de ácido 6-[1-(3-etoxi-4-hidroxibenzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-nicotínico (exemplo 201) a partir de dicloridrato de
10 éster metílico de ácido 6-(piperidin-4-ilamino)-4-trifluorometil-nicotínico (intermediário B7) e 3-isobutoxi-4-metoxi-benzaldeído (intermediário E12) com um rendimento de 9,0 mg (12%). MS (ISP): 482,3 [M+H]⁺.

Exemplo 205

15 Amida de ácido 5-[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirazina-2-carboxílico

O composto do título foi preparado em analogia à síntese de 6-[1-(4-metoxi-3-propoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-nicotinamida
20 (exemplo 197) a partir de dicloridrato de éster metílico de ácido 5-(piperidin-4-ilamino)-pirazina-2-carboxílico (intermediário B14) e 4-cloro-3-etoxi-benzaldeído (intermediário E2) com um rendimento de 12,1 mg (21%). MS (ISP): 390,3 [M+H]⁺.

25

Exemplo 206

6-[1-(4-Cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-N-(2-hidroxi-etil)-nicotinamida

A uma mistura de ácido 6-[1-(4-cloro-3,5-

dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotínico (65,09 mg, 0,15 mmol, 1,0 equiv; exemplo 70) e 2-amino-ethanol (46,4 mg, 0,25 mmol, 1,67 equiv; disponível comercialmente) em DMF seco (2,0 ml) e *N*-etil diisopropilamina (0,3 ml) adicionou-se HATU (68.44 mg, 0.18 mmol, 1.2 quiv; disponível comercialmente) e a reação foi submetida a agitação a 60°C durante a noite. Remoção do solvente sob pressão reduzida e purificação por HPLC de preparação em eluição de fase inversa com um gradiente de acetonitrila/água proporcionou 30,1 mg (42%) do composto do título. MS (ISP): 477,3 [M+H]⁺.

Exemplos 207 até 217

De acordo com o procedimento descrito para a síntese do exemplo 207 sintetizaram-se outros derivados de nicotinamida a partir de ácido 6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotínico (exemplo 70) e a amina respectiva conforme indicado na Tabela 5. Os resultados estão compilados na Tabela 5 e compreendem do exemplo 207 ao exemplo 217.

Tabela 5

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ achado
207	487,04	6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-N-ciclobutil-nicotinamida	ácido 6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotínico (exemplo 70) e ciclobutilamina (disponível comercialmente)	487,4
208	490,99	ácido ({6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-piridina-3-carbonil}-amino)-acético	ácido 6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotínico (exemplo 70) e ácido amino-acético (disponível comercialmente)	491,5
209	491,03	6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-N-(2-metoxi-etil)-nicotinamida	ácido 6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotínico (exemplo 70) e 2-metoxi-etilamina (disponível comercialmente)	491,3

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ achado
210	503,04	{6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-piridin-3-il}-morfolin-4-il-metanona	ácido 6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotínico (exemplo 70) e morfolina (disponível comercialmente)	503,3
211	503,04	{6-[1-(4-Cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-piridin-3-il}-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona	ácido 6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotínico (exemplo 70) e (R)-pirrolidin-3-ol (disponível comercialmente)	503,3
212	507,03	6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-nicotinamida	ácido 6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotínico (exemplo 70) e 2-(2-hidroxi-etilamino)-etanol (disponível comercialmente)	507,4

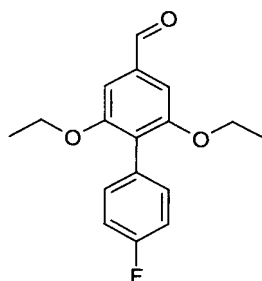
No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ achado
213	514,98	6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-nicotinamida	ácido 6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotínico (exemplo 70) e 2,2,2-trifluoro-etilamina (disponível comercialmente)	515,4
214	518,06	N-(2-acetilamino-etil)-6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinamida	ácido 6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotínico (exemplo 70) e N-(2-amino-etil)-acetamida (disp. comercialmente)	518,5
215	544,10	amida de ácido 1-{6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-piperidina-3-carbonil}-piperidina-4-carboxílico	ácido 6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotínico (exemplo 70) e amida de ácido piperidina-4-carboxílico (disponível comercialmente)	544,4

No	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ achado
216	544,10	1-(4-{6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-piridina-3-carbonal}-piperazin-1-il)-etanona	ácido 6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotínico (exemplo 70) e 1-piperazin-1-il-etanona (disponível comercialmente)	544,4
217	545,08	ácido 1-{6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-piridina-3-carbonil}-piperidina-4-carboxílico	ácido 6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotínico (exemplo 70) e ácido piperidina-4-carboxílico (disponível comercialmente)	545,4

Exemplo 218

(3-Cloro-isoquinolin-1-il) - [1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil) - piperidin-4-il] - amina

- 5 Etapa 1: 2,6-Dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-carbaldeído
(Intermediário E22)



Dissolveu-se 3,5-dietoxi-4-iodo-
benzaldeído (14,05 g, 43,89 mmol, 1,0 equiv;
intermediário E13) sob Ar em tolueno (180 ml) e água
5 (20 ml) e tratou-se sucessivamente com ácido 4-
fluorofenil borônico (12,28 g, 87,78 mmol, 2,0 equiv),
K₃PO₄ (50,12 g, 236,12 mmol, 5,38 equiv),
tricicloexilfosfina (2,80 g, 9,66 mmol, 0,22 equiv), e
acetato de paládio(II) (1,08 g, 4,83 mmol, 0,11 equiv).
10 A mistura de reação foi aquecida para 100°C durante 18
h sob exclusão cuidadosa usion de oxigênio, quando GC
indicou a ausência do composto iodo de partida. A
mistura de reação foi vazada em gelo moído/NH₄Cl,
extraída com etil acetato (2 x 200 ml) e as fases
15 orgânicas combinadas lavadas com uma solução sat. de
NaCl (2 x 100 ml) e água (2 x 100 ml). A fase orgânica
foi submetida a secagem sobre Na₂SO₄, concentrada por
evaporação sob pressão reduzida e o material bruto
purificado por eluição em cromatografia de coluna de
20 sílica com uma mistura de hexano/etil acetato (9:1).
Recristalização a partir de hexano/etil acetato
proporcionou 10,44 g (83%) do composto do título na
forma de cristais brancos. MS (EI): 288,2 [M]⁺.

Etapa 2: (3-Cloro-isoquinolin-1-il)-[1-(2,6-dietoxi-4'-

fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina

O composto do título foi preparado em analogia à síntese de 6-[1-(3-etoxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinonitrila (exemplo 38 /
 5 etapa 3) a partir de dicloridrato de (3-cloro-isoquinolin-1-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário B13) e 2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-carbaldeído (intermediário E22) com um rendimento de 8,9 mg (11%).
 MS (ISP): 534,5 [M+H]⁺.

10

Exemplo 219

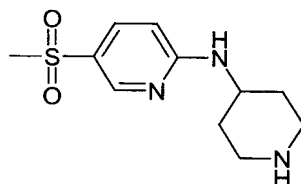
Éster metílico de ácido 5-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-pirazina-2-carboxílico

O composto do título foi preparado em analogia à síntese de 6-[1-(3-etoxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinonitrila (exemplo 38 /
 15 etapa 3) a partir de dicloridrato de éster metílico de ácido 5-(piperidin-4-ilamino)-pirazina-2-carboxílico (intermediário B14) e 2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-carbaldeído (intermediário E22) com um rendimento de
 20 5,8 mg (7%). MS (ISP): 509,4 [M+H]⁺.

Os intermediários de piridina piperidina B16 a B21 foram preparados seguindo-se precedentes da literatura ou como descrito adiante.

25 **Síntese de Intermediários de Piridina Piperidina B16 a B21 para serem usados na Tabela 6**

Intermediário B16

(5-Metanossulfonil-piridin-2-il)-piperidin-4-il-amina

Etapa 1: Éster *terc*-butílico de ácido 4-(5-metanossulfonil-piridin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico

5 A uma solução submetida a agitação de 2-bromo-5-metanossulfonil-piridina (0,24 g, 1,0 mmol, 1,0 equiv; preparada como descrita em EP 1298 116 A1 (Pfizer Products Inc., USA)) e éster *terc*-butílico de ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico (0,23 g, 1,1 mmol, 1,1 equiv) em acetonitrila (6,0 ml) adicionou-se

10 *N*-etil diisopropilamina (0,87 ml, 0,66 g, 5,0 mmol, 5,0 equiv) gota a gota sob temperatura ambiente e a dmistura de reação aquecida para refluxo durante 19 h. A mistura de reação foi vazada em gelo moído e extraída

15 duas vezes com etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e água, submetidas a secagem sobre MgSO₄, filtradas e concentrdas por evaporação sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de

20 coluna em eluição de sílica com um gradiente de diclorometano/metanol para proporcionar 0,25 g (70%) do composto do título na forma de um óleo castanho claro. MS (ISP): 356,1 [M+H]⁺.

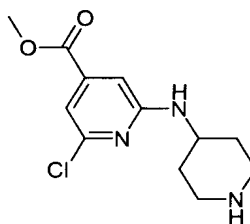
Etapa 2: (5-Metanossulfonil-piridin-2-il)-piperidin-4-il-amina

25

A uma solução submetida a agitação de éster *terc*-butílico de ácido 4-(5-metanossulfonil-piridin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (1,00 g, 2,8 mmol, 1,0 equiv) em etanol (18 ml) adicionou-se 4 M HCl em dioxana (3,52 ml, 14,1 mmol, 5,0 equiv) gota a gota e a mistura de reação foi submetida a agitação a 50°C durante 2 h. Ela foi então refrigerada para a temperatura ambiente, vazada em água gelada e o pH ajustado para 9-10 mediante adição de uma solução sat. de carbonato de potássio. A solução foi extraída seis vezes com uma mistura de diclorometano/isopropanol (4:1). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas por evaporação sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cristalização a partir de heptano para proporcionar 0,53 g (74%) do composto do título na forma de um sólido incolor. MS (ISP): 256,2 [M+H]⁺.

Intermediário B17

Este metílico de ácido 2-cloro-6-(piperidin-4-ilamino)-isonicotínico



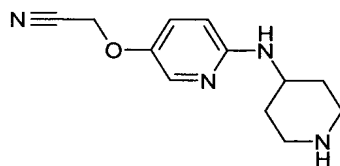
Etapa 1: Éster metílico de ácido 2-(1-*terc*-butoxicarboxil-piperidin-4-ilamino)-6-cloro-isonicotínico

Uma suspensão submetida a agitação de éster metílico de ácido 2,6-dicloro-isonicotínico (4,52

g, 21,9 mmol 1,0 equiv), éster *terc*-butílico de ácido 4-amino-piperidina-1-carboxílico (4,39 g, 21,9 mmol, 1,0 equiv), acetato de paládio(II) (0,50 g, 2,2 mmol, 0,1 equiv) e *rac*-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (1,39 g, 2,2 mmol, 0,1 equiv) em tolueno (150 ml) foi tratada sob temperatura ambiente com carbonato de cézio (9,39 g, 28,5 mmol, 1,3 equiv) e então aquecida para 80°C. Depois de 6 h, a mistura de reação foi vazada em gelo moído e extraída duas vezes com etil acetate. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e água, submetidas a secagem sobre MgSO₄, filtradas e concentradas por evaporação sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna em eluição de sílica com um gradiente de diclorometano/metanol para proporcionar 5,40 g (67%) do composto do título na forma de um sólido amarelo claro. MS (ISP): 370,1 [M+H]⁺.

Etapa 2: Éster metílico de ácido 2-Cloro-6-(piperidin-4-ilamino)-isonicotínico acid metil ester

O composto do título foi preparado em analogia à síntese de (5-metanossulfonil-piridin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário B16 / etapa 2) a partir de éster metílico de ácido 2-(1-*terc*-butoxicarbonil-piperidin-4-ilamino)-6-cloro-isonicotínico por clivagem do grupo BOC with 4 M HCl em dioxana e etanol sob temperatura ambiente. MS (ISP): 270,1 [M+H]⁺.

Intermediário B18[6-(Piperidin-4-ilamino)-piridin-3-iloxi]-acetonitrila

Etapa 1: Éster *terc*-butílico de ácido 4-(5-benziloxi-
 5 piridin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico

Uma suspensão submetida a agitação de 5-
 benziloxi-2-cloro-piridina (12,4 g, 56,4 mmol, 1,0
 equiv; preparada conforme descrita em WO 9728 128 A1
 (Zeneca Ltd., UK)), éster *terc*-butílico de ácido4-
 10 amino-piperidina-1-carboxílico (11,31 g, 56,4 mmol, 1,0
 equiv), acetato de paládio(II) (0,51 g, 2,3 mmol, 0,04
 equiv) e *rac*-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno
 (1,44 g, 2,3 mmol, 0,04 equiv) em tolueno (250 ml) foi
 tratada sob temperatura ambiente com KO*terc*-Bu (6,71 g,
 15 67,7 mmol, 1,2 equiv) e subsequentemente aquecida para
 70°C. Depois de 7 h, a mistura de reação foi vazada em
 gelo moído e filtrada sobre dicálcio e extraída duas
 vezes com tolueno. As camadas orgânicas combinadas
 foram submetidas a secagem sobre MgSO₄, filtradas e
 20 concentradas por evaporação sob pressão reduzida. O
 produto bruto foi purificado por cromatografia de
 coluna em eluição de sílica com um gradiente de
 diclorometano/metanol para proporcionar 18,73 g (87%)
 do composto do título na forma de um sólido amarelo
 25 claro. MS (ISP): 384,1 [M+H]⁺.

Etapa 2: Éster *terc*-butílico de ácido 4-(5-hidroxi-piridin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico

A uma solução de éster *terc*-butílico de ácido 4-(5-benziloxi-piridin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (18,2 g, 47,5 mmol, 1,0 equiv) em metanol (200 ml) adicionou-se 10% Pd em carbono ativado (2,53 g, 2,38 mmol 0,05 equiv) sob uma atmosfera de Ar. O vaso de reação foi evacuado duas vezes e ventilado com gás hidrogênio e a mistura de reação bem agitada foi subsequentemente hidrogenada sob temperatura ambiente e 1 bar H₂ durante 3 h. Depois de filtração sobre dicálcio a mistura de reação bruta foi concentrada por evaporação sob pressão reduzida e purificada por cromatografia de coluna em eluição de sílica com um gradiente de diclorometano/metanol para proporcionar 10,50 g (75%) do composto do título na forma de um sólido amarelo claro. MS (ISP): 294,2 [M+H]⁺.

Etapa 3: Éster *terc*-butílico de ácido 4-(5-*terc*-butoxi-carboniloxi-piridin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico

A uma suspensão submetida a agitação mecanicamente de éster *terc*-butílico de ácido 4-(5-hidroxi-piridin-2-ilamino)-piperidina-1-carboxílico (9,86 g, 33,6 mmol, 1,0 equiv) e bicarbonato de sódio (28,52 g, 33,6 mmol, 1,0 equiv) em uma mistura de água e dioxana (1:1) (500 ml) sob temperatura ambiente adicionou-se di-*terc*-butil-dicarbonato (37,43 g, 168

mmol, 5,0 equiv) em várias partes pequenas e a mistura foi submetida a agitação durante 24 h. The mistura de reação heterogênea foi subsequentemente vazada em água fria, cuidadosamente acidulada com 25% HCl para ajustar
5 o pH para cerca de 3 e extraída duas vezes com etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e água, submetidas a secagem sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas por evaporação sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por
10 cromatografia de coluna em eluição de sílica com um gradiente de diclorometano/metanol para proporcionar 13,64 g (100%) do composto do título na forma de um sólido amarelo claro. MS (ISP): 394,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 4: Éster *terc*-butílico de ácido 4-[*terc*-
15 butoxicarbonil-(5-*terc*-butoxicarboniloxi-piridin-2-il)-amino]-piperidina-1-carboxílico

A uma suspensão bem submetida a agitação de éster *terc*-butílico de ácido 4-(5-*terc*-butoxicarboniloxi-piridin-2-ilamino)-piperidina-1-
20 carboxílico (9,58 g, 24,3 mmol, 1,0 equiv) e *N,N*-dimetil-piridin-4-il-amina (1,52 g, 12,2 mmol, 0,5 equiv) em acetonitrila (200 ml) sob temperatura ambiente adicionou-se di-*terc*-butil-dicarbonato (23,86 g, 107 mmol, 4,4 equiv) em diversas pequenas partes e
25 prosseguiu-se com a agitação durante 44 h. A mistura de reação foi então vazada em água fria e extraída duas vezes com etil acetato. As camadas orgânicas

combinadas foram lavadas com salmoura e água, submetidas a secagem sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas por evaporação sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de
5 coluna em eluição de sílica com um gradiente de heptano/etil acetato para proporcionar 6,17 g (51%) do composto do título na forma de um sólido amarelo. MS (ISP): 494,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 5: Éster *terc*-butílico de ácido 4-[*terc*-butoxi-carbonil-(5-hidroxi-piridin-2-il)-amino]-piperidina-1-carboxílico
10

A uma solução de éster *terc*-butílico de ácido 4-[*terc*-butoxicarbonil-(5-*terc*-butoxicarboniloxi-piridin-2-il)-amino]-piperidina-1-carboxílico (6,75 g,
15 13,7 mmol, 1,0 equiv) em uma mistura de THF/metanol (1:1) (100 ml) a 3°C adicionou-se gota a gota uma solução de 1 M LiOH (34,2 ml, 34,5 mmol, 2,5 equiv) e depois da adição concluída a mistura foi aquecida até à temperatura ambiente. Depois de 18 h, a mistura de
20 reação foi vazada em água fria e extraída três vezes com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e água, submetidas a secagem sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas por evaporação sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado
25 por cromatografia de coluna em eluição de sílica com um gradiente de diclorometano/metanol para proporcionar 4,31 g (80%) do composto do título na forma de uma

espuma cor de laranja. MS (ISP): = 394,1 [M+H]⁺.

Etapa 6: Éster *terc*-butílico de ácido 4-[*terc*-butoxi-carbonil-(5-cianometoxi-piridin-2-il)-amino]-piperidina-1-carboxílico

5 A uma solução submetida a agitação de éster *terc*-butílico de ácido 4-[*terc*-butoxicarbonil-(5-hidroxi-piridin-2-il)-amino]-piperidina-1-carboxílico (0,79 g, 2,0 mmol, 1,0 equiv) em acetonitrila (20 ml) adicionou-se carbonato de potássio (0,84 g, 6,0 mmol, 10 3,0 equiv), seguido por bromoacetonitrila (0,21 ml, 0,37 g, 3,0 mmol, 1,5 equiv). Depois de agitação sob temperatura ambiente durante 16 h, a mistura de reação foi vazada em água gelada e extraída duas vezes com etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram 15 lavadas com água, submetidas a secagem sobre MgSO₄, filtradas e concentradas por evaporação sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna em eluição de sílica com um gradiente de diclorometano/metanol para proporcionar 20 0,93 g (100%) do composto do título na forma de um óleo castanho claro. MS (ISP): 433,3 [M+H]⁺.

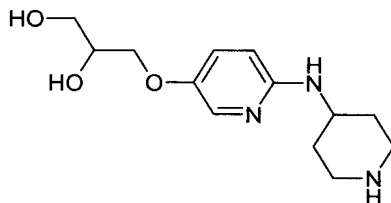
Etapa 7: [6-(Piperidin-4-ilamino)-piridin-3-iloxi]-acetonitrila

25 A uma solução submetida a agitação de éster *terc*-butílico de ácido 4-[*terc*-butoxicarbonil-(5-cianometoxi-piridin-2-il)-amino]-piperidina-1-

carboxílico (0,90 g, 2,1 mmol, 1,0 equiv) em diclorometano (15 ml) adicionou-se ácido trifluoro acético a 90% (1,69 ml, 2,37 g, 19 mmol, 9,0 equiv) gota a gota e a mistura de reação submetida a agitação
 5 sob temperatura ambiente durante 16 h. Ela foi então vazada em água gelada e o pH ajustado para 9-10 mediante adição de uma solução sat. de carbonato de potássio. A solução foi extraída três vezes com uma
 10 mistura de diclorometano/isopropanol (4:1). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas por evaporação sob pressão reduzida para proporcionarem 0,15 g (30%) do composto do título na forma de um óleo amarelo. MS (ISP): 233,0 [M+H]⁺.

Intermediário B19

15 rac-3-[6-(Piperidin-4-ilamino)-piridin-3-iloxi]-propano-1,2-diol



Etapa 1: Éster *terc*-butílico de ácido *rac*-4-{*terc*-butoxicarbonil-[5-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-piridin-2-il]-amino}-piperidina-1-carboxílico
 20

A uma solução submetida a agitação de éster *terc*-butílico de ácido 4-[*terc*-butoxicarbonil-(5-hidroxi-piridin-2-il)-amino]-piperidina-1-carboxílico (intermediário B18 / etapa 5) (0,79 g, 2,0 mmol, 1,0
 25 equiv) em DMF (20 ml) adicionou-se carbonato de

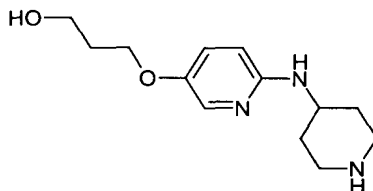
potássio (0,62 g, 4,4 mmol, 2,2 equiv), seguido por 2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil éster de ácido rac-tolueno-4-sulfônico (0,65 g, 2,2 mmol, 1,1 equiv; disponível comercialmente). A mistura de reação foi
5 aquecida para 100°C durante 16 h e então vazada em água gelada e extraída duas vezes com éter. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, submetidas a secagem sobre MgSO₄, filtradas e concentradas por evaporação sob pressão reduzida. O produto bruto foi
10 purificado por cromatografia de coluna em eluição de sílica com um gradiente de diclorometano/metanol para proporcionar 0,99 g (97%) do composto do título na forma de um óleo amarelo claro. MS (ISP): 508,3 [M+H]⁺.

Etapa 2: rac-3-[6-(Piperidin-4-ilamino)-piridin-3-
15 iloxi]-propano-1,2-diol

O composto do título foi preparado em analogia ao procedimento descrito para (5-metanossulfonil-piridin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário B16 / etapa 2) a partir de éster *terc*-butílico de ácido rac-4-{*terc*-butoxicarbonil-[5-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-piridin-2-il]-amino}-
20 piperidina-1-carboxílico por clivagem do BOC e do grupo de isopropilideno com 4 M HCl em dioxana e etanol sob temperatura ambiente seguida por cromatografia de
25 permuta iônica em Q-Sepharose Fast Flow. MS (ISP): 268,2 [M+H]⁺.

Intermediário B20

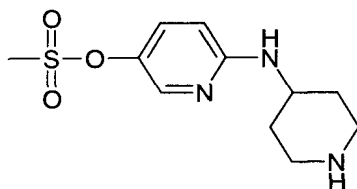
3- [6- (Piperidin-4-ilamino) -piridin-3-iloxi] -propan-1-ol



O composto do título foi preparado em
 5 analogia ao procedimento descrito para éster *terc*-
 butílico de ácido *rac*-4-{*terc*-butoxicarbonil-[5-(2,2-
 dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-piridin-2-il]-amino}-
 piperidina-1-carboxílico (intermediário B19 / etapa 1)
 a partir de éster *terc*-butílico de ácido 4-[*terc*-
 10 butoxicarbonil-(5-hidroxi-piridin-2-il)-amino]-
 piperidina-1-carboxílico (intermediário B18 / etapa 5)
 por reação com *rac*-2-(3-bromopropoxi)-tetraidro-2*H*-
 piran (disponível comercialmente) e carbonato de
 potássio em DMF sob temperatura ambiente, seguido por
 15 clivagem de BOC e THP com 4 M HCl em dioxana e etanol a
 70°C em analogia à síntese de (5-metanossulfonil-
 piridin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário B16 /
 etapa 2). MS (ISP): 252,1 [M+H]⁺.

Intermediário B21

20 6- (Piperidin-4-ilamino) -piridin-3-il éster de ácido
metanossulfônico



Etapas 1: 4-[*terc*-Butoxicarbonil-(5-metanossulfoniloxy)-

piridin-2-il)-amino]-piperidina-1-carboxílico acid
terc-butyl ester

A uma solução submetida a agitação de
éster terc-butílico de ácido 4-[terc-butoxicarbonil-(5-
5 hidroxipiridin-2-il)-amino]-piperidina-1-carboxílico
(0,60 g, 1,5 mmol, 1,0 equiv; intermediário B18 / etapa
5) e carbonato de potássio (0,64 g, 4,6 mmol, 3,1
equiv) em DMF (15 ml) adicionou-se lentamente cloreto
de metanossulfonil (0,18 ml, 0,27 g, 2,3 mmol, 1,5
10 equiv). Depois de agitação sob temperatura ambiente
durante 20 h, a mistura de reação foi vazada em água
gelada e extraída duas vezes com dietil éter. As
camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água,
submetidas a secagem sobre MgSO_4 , filtradas e
15 concentradas por evaporação sob pressão reduzida. O
produto bruto foi purificado por cromatografia de
coluna em eluição de sílica com um gradiente de
diclorometano/metanol para proporcionar 0,39 g (55%) do
composto do título na forma de um sólido castanho
20 claro. MS (ISP): 472,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: 6-(Piperidin-4-ilamino)-piridin-3-il éster de
ácido metanossulfônico

O composto do título foi preparado em
analogia ao procedimento descrito para (5-
25 metanossulfonil-piridin-2-il)-piperidin-4-il-amina
(intermediário B16 / etapa 2) a partir de éster terc-
butílico de ácido 4-[terc-butoxicarbonil-(5-

metanossulfoniloxi-piridin-2-il)-amino]-piperidina-1-carboxílico por clivagem do grupo BOC com 4 M HCl em dioxana e etanol a 70°C. MS (ISP): 272,1 [M+H]⁺.

Exemplo 220

5 [1-(3,5-Dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-(5-metanossulfonil-piridin-2-il)-amina

A uma solução de (5-metanossulfonil-piridin-2-il)-piperidin-4-il-amina (0,12 g, 0,5 mmol, 1,0 equiv; intermediário B16) e 3,5-dietoxi-4-fluoro-
 10 benzaldeído (0,11 g, 0,5 mmol, 1,0 equiv; intermediário E5) em etanol (5 ml) sob uma atmosfera de Ar adicionou-se *N*-etil diisopropilamina (0,19 ml, 0,15 g, 1,2 mmol, 2,3 equiv) e ácido acético glacial (0,05 ml, 0,06 g, 1,0 mmol, 2,0 equiv) e a mistura foi aquecida para 50°C
 15 durante 2 h. Depois de refrigeração para 35°C, adicionou-se cianoborodreto de sódio (0,16 g, 2,5 mmol, 5,1 equiv) e a mistura de reação aquecida novamente para 50°C durante 1,5 h. Ela foi então vazada em gelo moído, o pH da fase aquosa ajustado para
 20 ~10 por adição de uma solução sat. de carbonato de sódio e a mistura extraída duas vezes com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, submetidas a secagem sobre MgSO₄, filtradas e concentradas por evaporação sob pressão
 25 reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna em eluição de sílica com um gradiente de diclorometano/metanol para proporcionar 0,16 g (71%) do composto do título na forma de uma

espuma incolor. MS (ISP): 452,1 [M+H]⁺.

Exemplos 221 até 231

De acordo com o procedimento descrito para a síntese do exemplo 220 sintetizaram-se outros

5 derivados de piridina a partir de (5-metanossulfonil-piridin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário B16), éster metílico de ácido 2-cloro-6-(piperidin-4-ilamino)-isonicotínico (intermediário B17), [6-(piperidin-4-ilamino)-piridin-3-iloxy]-acetonitrila

10 (intermediário B18), *rac*-3-[6-(piperidin-4-ilamino)-piridin-3-iloxy]-propane-1,2-diol (intermediário B19), 3-[6-(piperidin-4-ilamino)-piridin-3-iloxy]-propan-1-ol (intermediário B20) e 6-(piperidin-4-ilamino)-piridin-3-il éster de ácido metanossulfônico (intermediário

15 B21) e os respectivos intermediários de benzaldeído conforme indicados na Tabela 6. Os resultados estão compilados na Tabela 6 e compreendem do exemplo 221 ao exemplo 231.

Tabela 6

No.	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ achado
221	468,0 2	[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-metanossulfonil-piridin-2-il)-amina	(5-metanossulfonil-piridin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário B16) e 4-cloro-3,5-dietoxi-benzaldeído (intermediário E6)	[M+H] ⁺ 468,1
222	527,6 6	[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-(5-metanossulfonil-piridin-2-il)-amina	(5-metanossulfonil-piridin-2-il)-piperidin-4-il-amina (intermediário B16) e 2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-carbaldeído (intermediário E22)	[M+H] ⁺ 528,2
223	465,9 5	éster metílico de ácido 2-cloro-6-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-ilamino]-isonicotínico	éster metílico de ácido 2-cloro-6-(piperidin-4-ilamino)-isonicotínico (intermediário B17) e 3,5-dietoxi-4-fluoro-benzaldeído (intermediário E5)	[M+H] ⁺ 466,2

No.	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ achado
224	482,4 1	éster metílico de ácido 2- cloro-6-[1-(4- cloro-3,5- dietoxi-benzil)- piperidin-4- ilamino]- isonicotínico	éster metílico de ácido 2-cloro-6- (piperidin-4- ilamino)- isonicotínico (intermediário B17) e 4-cloro-3,5- dietoxi-benzaldeído (intermediário E6)	[M+H] ⁺ 482,2
225	542,0 5	éster metílico de ácido 2- cloro-6-[1-(2,6- dietoxi-4'- fluoro-bifenil- 4-ilmetil)- piperidin-4- ilamino]- isonicotínico	éster metílico de ácido 2-cloro-6- (piperidin-4- ilamino)- isonicotínico (intermediário B17) e 2,6-dietoxi-4'- fluoro-bifenil-4- carbaldeído (intermediário E22)	[M+H] ⁺ 542,2
226	504,6 0	{6-[1-(2,6- dietoxi-4'- fluoro-bifenil- 4-ilmetil)- piperidin-4- ilamino]-	[6-(piperidin-4- ilamino)-piridin-3- iloxi]-acetonitrila (intermediário B18) e 2,6-dietoxi-4'- fluoro-bifenil-4-	[M+H] ⁺ 505,3

No.	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ achado
		piridin-3- iloxi}- acetonitrila	carbaldeído (intermediário E22)	
227	480,0 0	<i>rac</i> -3-{6-[1-(4- cloro-3,5- dietoxi-benzil)- piperidin-4- ilamino]- piridin-3- iloxi}-propano- 1,2-diol	<i>rac</i> -3-[6-(piperidin- 4-ilamino)-piridin- 3-iloxi]-propano- 1,2-diol (intermediário B19) e 4-cloro-3,5- dietoxi-benzaldeído (intermediário E6)	[M+H] ⁺ 480,1
228	539,6 4	<i>rac</i> -3-{6-[1- (2,6-dietoxi-4'- fluoro-bifenil- 4-ilmetil)- piperidin-4- ilamino]- piridin-3- iloxi}-propano- 1,2-diol	<i>rac</i> -3-[6-(piperidin- 4-ilamino)-piridin- 3-iloxi]-propano- 1,2-diol (intermediário B19) e 2,6-dietoxi-4'- fluoro-bifenil-4- carbaldeído (intermediário E22)	[M+H] ⁺ 540,3

No.	MW	Nome do composto	Materiais de partida	ISP [M+H] ⁺ achado
229	523,6 5	3-{6-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-piridin-3-iloxi}-propan-1-ol	3-[6-(piperidin-4-ilamino)-piridin-3-iloxi]-propan-1-ol (intermediário B20) e 2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-carbaldeído (intermediário E22)	[M+H] ⁺ 524,2
230	464,0 0	3-{6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-piridin-3-iloxi}-propan-1-ol	3-[6-(piperidin-4-ilamino)-piridin-3-iloxi]-propan-1-ol (intermediário B20) e 4-cloro-3,5-dietoxi-benzaldeído (intermediário E6)	[M+H] ⁺ 464,2
231	543,6 6	6-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-piridin-3-il éster de ácido metanossulfônico	6-(piperidin-4-ilamino)-piridin-3-il éster de ácido metanossulfônico (intermediário B21) e 2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-carbaldeído (intermediário E22)	[M+H] ⁺ 544,3

Exemplo 232

Ácido 2-cloro-6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-
piperidin-4-ilamino]-isonicotínico

A uma solução submetida a agitação de
5 éster metílico de ácido 2-cloro-6-[1-(4-cloro-3,5-
dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-isonicotínico
(0,17 g, 0,35 mmol, 1,0 equiv; exemplo 224) em
THF/metanol (2:1) (15 ml) adicionou-se uma solução de 1
M LiOH (0,87 ml, 0,87 mmol. 2,5 equiv) gota a gota.
10 Depois de 16 h, a mistura de reação foi vazada em água
gelada, o pH da fase aquosa ajustado para 3-4 com HCl
diluído e a mistura extraída duas vezes com
diclorometano. As fases orgânicas foram lavadas com
água, submetidas a secagem sobre MgSO₄, filtradas e
15 concentradas por evaporação sob pressão reduzida. O
produto bruto foi purificado por cromatografia de
coluna em eluição de sílica com um gradiente de
diclorometano/metanol para proporcionar 0,12 g (73%) do
composto do título na forma de um sólido incolor. MS
20 (ISP): 468,3 [M+H]⁺.

Exemplo 233

Ácido 2-cloro-6-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-
ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-isonicotínico

O composto do título foi preparado em
25 analogia ao procedimento descrito para o ácido 2-cloro-
6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-
isonicotínico (exemplo 232) a partir de éster metílico
de ácido 2-cloro-6-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-

ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-isonicotínico (exemplo 225) e obtido na forma de um sólido incolor. MS (ISN): 526,1 [M-H]⁻.

Exemplo A

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

<u>Ingredientes</u>	<u>Por</u>	<u>Comprimido</u>
Núcleo:		
Composto da formula (I)	10,0 mg	200,0 mg
Celulose microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactose hídrica	60,0 mg	70,0 mg
Povidone K30	12,5 mg	15,0 mg
Glicolato de amido de sódio	12,5 mg	17,0 mg
Estearato de magnésio	1,5 mg	4,5 mg
(Peso do Núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
Revestimento de película:		
Hidroxipropil metil celulose	3,5 mg	7,0 mg
Polietileno glicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
Óxido de ferro (amarelo)	0,8 mg	1,6 mg
Bióxido de titânio	0,8 mg	1,6 mg

5 O ingrediente ativo é peneirado e misturado com celulose microcristalina e a mistura é granulada com uma solução de polivinilpirrolidona em água. O granulado é misturado com glicolato de amido de sódio e estearato de magnésio e comprimido para se

10 proporcionarem núcleos de 120 ou de 350 mg, respectivamente. Os núcleos são laqueados com uma solução / suspensão do revestimento de película

mencionado anteriormente.

Exemplo B

Cápsulas que contém os ingredientes
expostos em seguida podem ser manufaturadas de uma

5 maneira convencional:

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

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

Exemplo C

Soluções para injeção podem ter a

10 composição exposta em seguida:

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

Exemplo D

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

Conteúdo da cápsula

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

Cápsula de gelatina

Gelatina	75,0 mg
Glycerol 85 %	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg (mat seco)
Bióxido de titânio	0,4 mg
Óxido de ferro amarelo	1,1 mg

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

Exemplo E

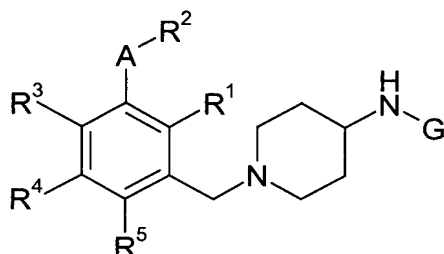
Sachês contendo os seguintes ingredientes podem ser manufaturados de uma maneira convencional:

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

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

REIVINDICAÇÕES

1 - Compostos, **caracterizados** por serem da fórmula geral I



5 em que

A é -O- ou -NH-;

R¹ é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, C₁-₇-alcoxila e halogênio;

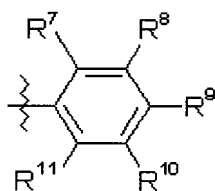
10 R² é selecionado a partir do grupo que consiste de C₂-₇-alquila, C₂-₇-alquenila, halogênio-C₁-₇-alquila, C₁-₇-alcoxila-C₁-₇-alquila, e benzila;

15 R³ é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, C₁-₇-alquila, hidroxila, C₁-₇-alcoxila, C₂-₇-alqueniloxila, hidroxila-C₁-₇-alcoxila, C₁-₇-alcoxila-C₁-₇-alcoxila, -O-C₃-₇-cicloalquila, halogênio, halogênio-C₁-₇-alquila, halogênio-C₁-₇-alcoxila,

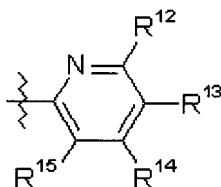
20 -C(O)OR⁶, em que R⁶ é C₁-₇-alquila, amino, pirrolila, fenila não-substituído ou fenila substituído por de um a três grupos selecionados independentemente a partir de C₁-₇-alquila, halogênio e C₁-₇-alcoxila;

- R^4 é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, hidroxila, C_{1-7} -alcoxila, amino, nitro, hidroxila- C_{1-7} -alcoxila, C_{1-7} -alcoxila- C_{1-7} -alcoxila, e -O-benzila;
- 5 ou R^3 e R^4 são ligados um ao outro para formarem um anel em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão vinculados e R^3 e R^4 em conjunto são -O- $C(CH_3)_2-CH=CH-$;
- R^5 é selecionado a partir do grupo que consiste de
- 10 hidrogênio, halogênio e C_{1-7} -alcoxila;

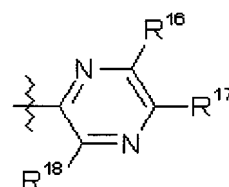
G é selecionado a partir dos grupos



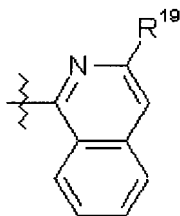
G1



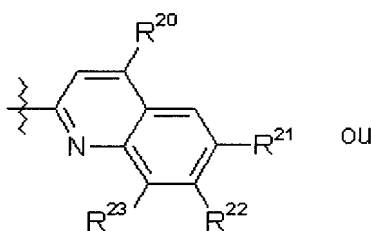
G2



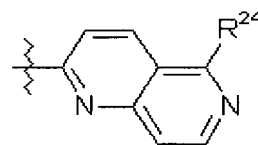
G3



G4



G5



G6

em que

- R^7 e R^{11} são hidrogênio;
- 15 R^8 e R^{10} independentemente um do outro são hidrogênio ou -NH-C(O)- R^{25} , em que R^{25} é C_{1-7} -alquila;

- R^9 é selecionado a partir do grupo que consiste de
 hidrogênio, C_{1-7} -alquila,
 halogênio, halogênio- C_{1-7} -alquila, ciano,
 $-C(O)OR^{26}$, em que R^{26} é hidrogênio ou C_{1-7} -alquila,
- 5 $-(CH_2)_m-S(O)_2-NH-R^{27}$, em que m é 0 ou 1 e R^{27} é
 selecionado a partir de C_{1-7} -alquila, heteroarila
 não-substituído e heteroarila substituído por C_{1-7} -
 7 -alquila; e
 $-NH-S(O)_2-R^{28}$, em que R^{28} é C_{1-7} -alquila; ou
- 10 R^8 e R^9 são ligados um ao outro para formarem um
 anel em conjunto com os átomos de carbono aos quais
 eles estão vinculados e R^8 e R^9 em conjunto são $-CH_2-S(O)_2-CH_2-$;
- R^{12} é selecionado a partir do grupo que consiste de
 15 hidrogênio, C_{1-7} -alquila, halogênio e amino;
- R^{13} é selecionado a partir do grupo que consiste de
 hidrogênio, C_{1-7} -alquila, halogênio,
 halogênio- C_{1-7} -alquila, ciano, nitro, fenila,
 tetrazolila, benzoimidazolila,
- 20 $-COOR^{29}$, em que R^{29} é hidrogênio ou C_{1-7} -alquila,
 hidroxila- C_{1-7} -alcoxila, ciano- C_{1-7} -alcoxila,
 $-CONHR^{30}$, em que R^{30} é selecionado a partir do grupo
 que consiste de hidrogênio,
 C_{1-7} -alquila, C_{3-7} -cicloalquila, hidroxila- C_{1-7} -
 25 alquila, C_{1-7} -alcoxila- C_{1-7} -alquila,
 halogênio- C_{1-7} -alquila, carboxila- C_{1-7} -alquila,
 $-(CH_2)_n-NH-C(O)-R^{31}$, em que n é 1 ou 2 e R^{31} é C_{1-7} -

- alquila,
- S(O)₂-R³³, em que R³³ é C₁₋₇-alquila,
- O-S(O)₂-R³⁴, em que R³⁴ é C₁₋₇-alquila, e
- CO-heterociclila, em que heterociclila é um anel
- 5 selecionado a partir de pirrolidinila, piperidinila, piperazinila e morfolinila, sendo o dito anel não-substituído ou substituído por um grupo selecionado a partir de hidroxila, carboxila, carbamoíla e C₁₋₇-alcanoíla;
- 10 R¹⁴ é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₇-alquila, C₁₋₇-alcoxila, C₁₋₇-alcoxila-C₁₋₇-alquila, ciano, carbamoíla, -COOR³⁵, em que R³⁵ é hidrogênio ou C₁₋₇-alquila, halogênio e halogênio-C₁₋₇-alquila;
- 15 R¹⁵ é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, ciano, halogênio e halogênio-C₁₋₇-alquila;
- R¹⁶ e R¹⁸ são hidrogênio;
- R¹⁷ é carbamoíla ou -COOR³², em que R³² é hidrogênio ou
- 20 C₁₋₇-alquila;
- R¹⁹ é hidrogênio ou halogênio;
- R²⁰ é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₇-alquila, C₁₋₇-alcoxila, C₁₋₇-alcoxila-C₁₋₇-alquila e halogênio;
- 25 R²¹, R²² e R²³ independentemente um do outro são hidrogênio ou halogênio;
- R²⁴ é hidrogênio ou C₁₋₇-alquila;
- e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

2 - Compostos da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizados** por A ser O.

3 - Compostos da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, **caracterizados** por
5 R¹ ser hidrogênio.

4 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizados** por R² ser selecionado a partir do grupo que consiste de C₂₋₇-alquila, C₂₋₇-alquenila e halogênio-C₁₋₇-alquila.

10 5 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizados** por R² ser selecionado a partir do grupo que consiste de etila, propila, isopropila, alila, 2-fluoroetila, butila e isobutila.

15 6 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizados** por R³ ser selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₇-alquila, hidroxila, C₁₋₇-alcoxila, halogênio, halogênio-C₁₋₇-alcoxila, -C(O)OR⁶, em que R⁶
20 é C₁₋₇-alquila, amino e pirrolil.

7 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizados** por R³ ser selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₇-alcoxila e halogênio.

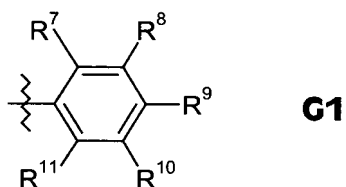
25 8 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizados** por R³ ser halogênio.

9 - Compostos da fórmula I, de acordo com

qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizados** por e R⁴ ser selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, hidroxila, C₁₋₇-alcoxila e C₁₋₇-alcoxila-C₁₋₇-alcoxila.

5 10 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizados** por R⁵ ser hidrogênio.

11 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizados**
10 por G ser



e em que

R⁷ e R¹¹ são hidrogênio;

R⁸ e R¹⁰ independentemente um do outro são hidrogênio ou
15 -NH-C(O)-R²⁵, em que R²⁵ é C₁₋₇-alquila; e

R⁹ é selecionado a partir do grupo que consiste de
hidrogênio, C₁₋₇-alquila,

halogênio, halogênio-C₁₋₇-alquila, ciano,

-C(O)OR²⁶, em que R²⁶ é hidrogênio ou C₁₋₇-alquila,

20 - (CH₂)_m-S(O)₂-NH-R²⁷, em que m é 0 ou 1 e R²⁷ é
selecionado a partir de C₁₋₇-alquila, heteroarila
não-substituído e heteroarila substituído por C₁₋₇-
alquila; e

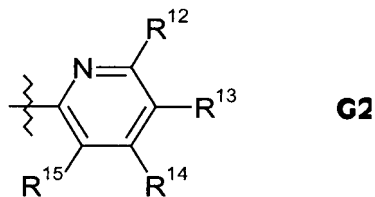
-NH-S(O)₂-R²⁸, em que R²⁸ é C₁₋₇-alquila; ou

25 R⁸ e R⁹ são ligados um ao outro para formarem um
anel em conjunto com os átomos de carbono aos quais

eles estão vinculados e R^8 e R^9 em conjunto são -
 $\text{CH}_2\text{-S(O)}_2\text{-CH}_2\text{-}$.

12 - Compostos da fórmula I, de acordo com
 qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **caracterizados**
 5 por R^7 , R^8 , R^{10} e R^{11} serem hidrogênio; e
 R^9 ser selecionado a partir do grupo que consiste de
 C_{1-7} -alquila,
 halogênio, halogênio- C_{1-7} -alquila, ciano,
 -C(O)OR^{26} , em que R^{26} é hidrogênio ou C_{1-7} -alquila,
 10 $\text{-(CH}_2)_m\text{-S(O)}_2\text{-NH-R}^{27}$, em que m é 0 ou 1 e R^{27} é
 selecionado a partir de C_{1-7} -alquila, heteroarila
 não-substituído e heteroarila substituído por C_{1-}
 $_7$ -alquila; e
 $\text{-NH-S(O)}_2\text{-R}^{28}$, em que R^{28} é C_{1-7} -alquila.

15 13 - Compostos da fórmula I, de acordo com
 qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizados**
 por G ser



e em que

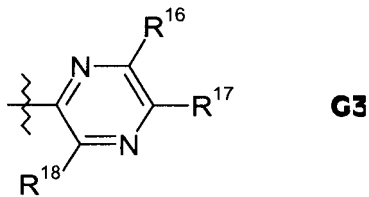
20 R^{12} é selecionado a partir do grupo que consiste de
 hidrogênio, C_{1-7} -alquila, halogênio e amino;

R^{13} é selecionado a partir do grupo que consiste de
 hidrogênio, C_{1-7} -alquila, halogênio,
 halogênio- C_{1-7} -alquila, ciano, nitro, fenila,
 25 tetrazolila, benzoimidazolila,

- COOR²⁹, em que R²⁹ é hidrogênio ou C₁₋₇-alquila, hidroxila-C₁₋₇-alcoxila, ciano-C₁₋₇-alcoxila,
- CONHR³⁰, em que R³⁰ é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₇-alquila, C₃₋₇-cicloalquila, hidroxila-C₁₋₇-alquila, C₁₋₇-alcoxila-C₁₋₇-alquila, halogênio-C₁₋₇-alquila, carboxila-C₁₋₇-alquila, -(CH₂)_n-NH-C(O)-R³¹, em que n é 1 ou 2 e R³¹ é C₁₋₇-alquila,
- S(O)₂-R³³, em que R³³ é C₁₋₇-alquila,
- O-S(O)₂-R³⁴, em que R³⁴ é C₁₋₇-alquila, e
- CO-heterociclila, em que heterociclila é um anel selecionado a partir de pirrolidinila, piperidinila, piperazinila e morfolinila, sendo o dito anel não-substituído ou substituído por um grupo selecionado a partir de hidroxila, carboxila, carbamoíla e C₁₋₇-alcanoíla;
- R¹⁴ é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₇-alquila, C₁₋₇-alcoxila, C₁₋₇-alcoxila-C₁₋₇-alquila, ciano, carbamoíla,
- COOR³⁵, em que R³⁵ é hidrogênio ou C₁₋₇-alquila, halogênio e halogênio-C₁₋₇-alquila; e
- R¹⁵ é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, ciano, halogênio e halogênio-C₁₋₇-alquila.
- 14 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10 ou 13, **caracterizados** por R¹², R¹⁴ e R¹⁵ serem hidrogênio; e R¹³ ser selecionado a partir do grupo que

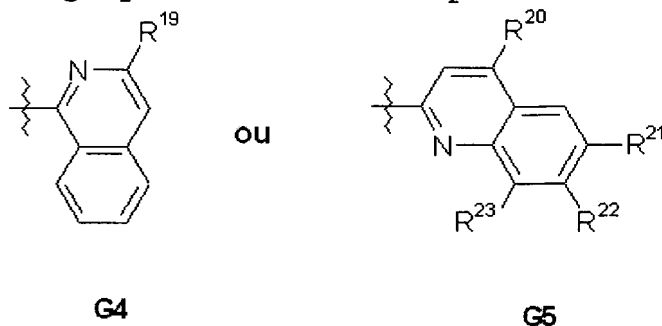
consiste de C_{1-7} -alquila, halogênio, halogênio- C_{1-7} -alquila, ciano, nitro, fenila, tetrazolila, benzoimidazolila, -COOR²⁹, em que R²⁹ é hidrogênio ou C_{1-7} -alquila, 5 -CONHR³⁰, em que R³⁰ é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-7} -alquila, C_{3-7} -cicloalquila, hidroxila- C_{1-7} -alquila, C_{1-7} -alcoxila- C_{1-7} -alquila, halogênio- C_{1-7} -alquila, carboxila- C_{1-7} -alquila, 10 - (CH₂)_n-NH-C(O)-R³¹, em que n é 1 ou 2 e R³¹ é C_{1-7} -alquila, e -CO-heterociclila, em que heterociclila é um anel selecionado a partir de pirrolidinila, piperidinila, piperazinila e morfolinila, sendo o 15 dito anel não-substituído ou substituído por um grupo selecionado a partir de hidroxila, carboxila, carbamoíla e C_{1-7} -alcanoíla.

15 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizados** 20 por G ser



e em que R¹⁶ e R¹⁸ são hidrogênio; e R¹⁷ é carbamoíla ou -COOR³², em que R³² é hidrogênio ou 25 C_{1-7} -alquila.

16 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizados** por G ser um grupo selecionado a partir de



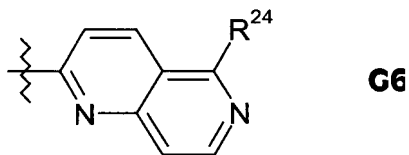
5 e em que

R^{19} é hidrogênio ou halogênio;

R^{20} é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-7} -alquila, C_{1-7} -alcoxila, C_{1-7} -alcoxila- C_{1-7} -alquila e halogênio; e

10 R^{21} , R^{22} e R^{23} independentemente uns dos outros são hidrogênio ou halogênio.

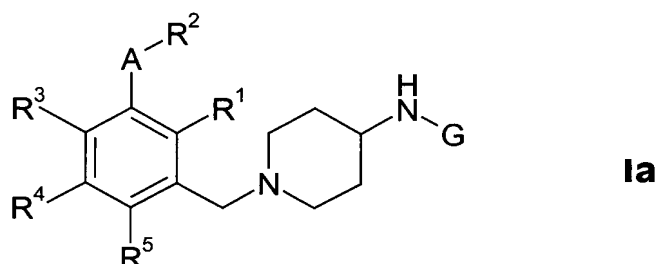
17 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizados** por G ser



15

e em que R^{24} é hidrogênio ou C_{1-7} -alquila.

18 - Compostos, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizados** por terem a fórmula



em que

A é -O- ou -NH-;

R¹ é selecionado a partir do grupo que consiste de
5 hidrogênio, C₁₋₇-alcoxila e halogênio;

R² é selecionado a partir do grupo que consiste de C₂₋₇-
7-alquila, C₂₋₇-alquenila,
halogênio-C₁₋₇-alquila, C₁₋₇-alcoxila-C₁₋₇-alquila, e
benzila;

10 R³ é selecionado a partir do grupo que consiste de
hidrogênio, C₁₋₇-alquila,
hidroxila, C₁₋₇-alcoxila, C₂₋₇-alqueniloxila,
hidroxila-C₁₋₇-alcoxila, C₁₋₇-alcoxila-C₁₋₇-alcoxila,
-O-C₃₋₇-cicloalquila,

15 halogênio, halogênio-C₁₋₇-alquila, halogênio-C₁₋₇-
alcoxila,

-C(O)OR⁶, em que R⁶ é C₁₋₇-alquila,
amino e pirrolil;

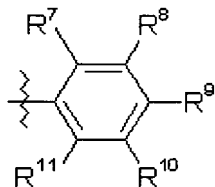
R⁴ é selecionado a partir do grupo que consiste de
20 hidrogênio, hidroxila, C₁₋₇-alcoxila, amino, nitro,
hidroxila-C₁₋₇-alcoxila, C₁₋₇-alcoxila-C₁₋₇-alcoxila,
and -O-benzila;

ou R³ e R⁴ são ligados um ao outro para formarem um
anel em conjunto com os átomos de carbono aos quais

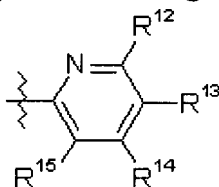
eles estão vinculados e R^3 e R^4 em conjunto são $-O-C(CH_3)_2-CH=CH-$;

R^5 é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio e C_{1-7} -alcoxila;

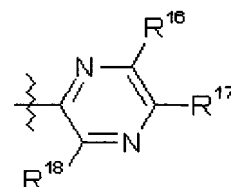
5 G é selecionado a partir do grupos



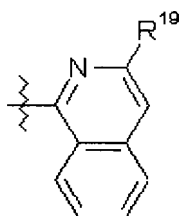
G1



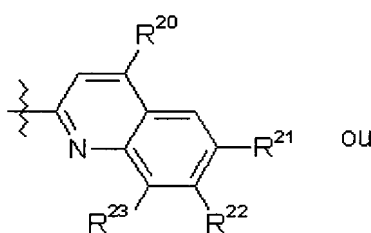
G2



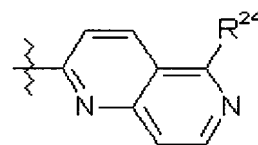
G3



G4



G5



G6

em que

R^7 e R^{11} são hidrogênio;

R^8 e R^{10} independentemente um do outro são hidrogênio ou

10 $-NH-C(O)-R^{25}$, em que R^{25} é C_{1-7} -alquila;

R^9 é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio,

halogênio, C_{1-7} -alquila,

halogênio- C_{1-7} -alquila, ciano,

15 $-C(O)OR^{26}$, em que R^{26} é hidrogênio ou C_{1-7} -alquila,

$-(CH_2)_m-S(O)_2-NH-R^{27}$, em que m é 0 ou 1 e R^{27} é selecionado a partir de C_{1-7} -alquila, heteroarila não-substituído e heteroarila substituído por C_{1-}

$\text{-C}_7\text{-alquila}$; e

$\text{-NH-S(O)}_2\text{-R}^{28}$, em que R^{28} é $\text{C}_{1-7}\text{-alquila}$; ou

R^8 e R^9 são ligados um ao outro para formarem um anel em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão vinculados e R^8 e R^9 em conjunto são

$\text{-CH}_2\text{-S(O)}_2\text{-CH}_2\text{-}$;

R^{12} é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, $\text{C}_{1-7}\text{-alquila}$, halogênio e amino;

R^{13} é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, $\text{C}_{1-7}\text{-alquila}$, halogênio, halogênio- $\text{C}_{1-7}\text{-alquila}$, ciano, nitro, fenila, tetrazolila, benzoimidazolila,

-COOR^{29} , em que R^{29} é hidrogênio ou $\text{C}_{1-7}\text{-alquila}$,

-CONHR^{30} , em que R^{30} é selecionado a partir do grupo

que consiste de hidrogênio, $\text{C}_{1-7}\text{-alquila}$, $\text{C}_{3-7}\text{-cicloalquila}$, hidroxila- $\text{C}_{1-7}\text{-alquila}$, $\text{C}_{1-7}\text{-alcoxila-}\text{C}_{1-7}\text{-alquila}$, halogênio- $\text{C}_{1-7}\text{-alquila}$, carboxila- $\text{C}_{1-7}\text{-alquila}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-NH-C(O)-R}^{31}$, em que n é 1 ou 2 e R^{31} é $\text{C}_{1-7}\text{-alquila}$, e

-CO-heterociclila , em que heterociclila é um anel selecionado a partir de pirrolidinila, piperidinila, piperazinila e morfolinila, sendo o dito anel não-substituído ou substituído por um grupo selecionado a partir de hidroxila, carboxila, carbamoíla e $\text{C}_{1-7}\text{-alcanoíla}$;

R^{14} é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, $\text{C}_{1-7}\text{-alquila}$, $\text{C}_{1-7}\text{-alcoxila}$,

C₁₋₇-alcoxila-C₁₋₇-alquila, ciano, carbamoíla,
halogênio e halogênio-C₁₋₇-alquila;

R¹⁵ é selecionado a partir do grupo que consiste de
hidrogênio, ciano, halogênio e
5 halogênio-C₁₋₇-alquila;

R¹⁶ e R¹⁸ são hidrogênio;

R¹⁷ é carbamoíla ou -COOR³², em que R³² é hidrogênio ou
C₁₋₇-alquila;

R¹⁹ é hidrogênio ou halogênio;

10 R²⁰ é selecionado a partir do grupo que consiste de
hidrogênio, C₁₋₇-alquila, C₁₋₇-alcoxila,
C₁₋₇-alcoxila-C₁₋₇-alquila e halogênio;

R²¹, R²² e R²³ independentemente um do outro são
hidrogênio ou halogênio;

15 R²⁴ é hidrogênio ou C₁₋₇-alquila;

e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

19 - Compostos da fórmula I, de acordo com a
reivindicação 1, **caracterizados** por serem selecionados
a partir do grupo que consiste de:

20 4-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-
benzonitrila,

4-[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-
benzonitrila,

N-{3-[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-
25 fenil}-acetamida,

N-{3-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-ilamino]-fenil}-acetamida,

[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-etil-fenil)-amina,

5 *C*-{4-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-fenil}-*N*-metil-metanossulfonamida,

(2,2-dioxo-2,3-diidro-1*H*-2λ6-benzo[*c*]tiofen-5-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,

10 ácido 4-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-benzóico,

4-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-*N*-(5-metil-isoxazol-3-il)-benzenossulfonamida,

N-{4-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-fenil}-metanossulfonamida,

15 [5-(1*H*-benzoimidazol-2-il)-piridin-2-il]-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,

(7-cloro-4-metoximetil-quinolin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,

20 [1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6-fluoro-quinolin-2-il)-amina,

6-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinonitrila,

[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina,

(6-cloro-piridin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,

- 5 etil éster de ácido 6-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotínico,

éster metílico de ácido 6-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotínico,

- 10 [1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-nitro-piridin-2-il)-amina,

(5-bromo-piridin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,

[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6-metil-5-nitro-piridin-2-il)-amina,

- 15 N⁶-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-3-nitro-piridina-2,6-diamina,

éster metílico de ácido 2-cloro-6-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-isonicotínico,

- 20 2-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-6-metil-5-fenil-nicotinonitrila,

2-cloro-6-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-5-fluoro-nicotinonitrila,

[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina,

[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-metil-[1,6]naftiridin-2-il)-amina,

- 5 {2-cloro-6-[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-piridin-4-il}-metanol,

éster metílico de ácido 6-[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotínico,

- 10 [1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina,

[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-amina,

[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6-metil-5-nitro-piridin-2-il)-amina,

- 15 N⁶-[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-3-nitro-piridina-2,6-diamina,

[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6-cloro-4-metoximetil-piridin-2-il)-amina,

- 20 2-[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-6-metil-nicotinonitrila,

[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(6-fluoro-quinolin-2-il)-amina,

[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-metil-[1,6]naftiridin-2-il)-amina,

6-[1-(3-etoxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinonitrila,

5 6-[1-(3-etoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinonitrila,

6-[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinonitrila,

6-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-
10 nicotinonitrila,

6-[1-(3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinonitrila,

6-[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinonitrila,

15 6-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinonitrila,

6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinonitrila,

6-[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-
20 nicotinonitrila,

6-[1-(4-amino-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinonitrila,

6- [1- (3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzil) -piperidin-4-ilamino] -nicotinonitrila,

6- [1- (3-etoxi-4-metil-benzil) -piperidin-4-ilamino] -nicotinamida,

5 6- [1- (3-etoxi-4-fluoro-benzil) -piperidin-4-ilamino] -nicotinamida,

6- [1- (4-cloro-3-etoxi-benzil) -piperidin-4-ilamino] -nicotinamida,

6- [1- (3-etoxi-4-hidroxi-benzil) -piperidin-4-ilamino] -
10 nicotinamida,

6- [1- (3-etoxi-4-metoxi-benzil) -piperidin-4-ilamino] -nicotinamida,

6- [1- (4-metoxi-3-propoxi-benzil) -piperidin-4-ilamino] -nicotinamida,

15 6- [1- (3-isobutoxi-4-metoxi-benzil) -piperidin-4-ilamino] -nicotinamida,

6- [1- (3,5-dietoxi-benzil) -piperidin-4-ilamino] -nicotinamida,

6- [1- (3,5-diisopropoxi-benzil) -piperidin-4-ilamino] -
20 nicotinamida,

6- [1- (3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil) -piperidin-4-ilamino] -nicotinamida,

6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-
nicotinamida,

6-[1-(4-amino-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-
nicotinamida,

5 6-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-
ilamino]-nicotinamida,

ácido 6-[1-(3-etoxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-
ilamino]-nicotínico,

ácido 6-[1-(3-etoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-
10 ilamino]-nicotínico,

ácido 6-[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-
ilamino]-nicotínico,

ácido 6-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-benzil)-piperidin-4-
ilamino]-nicotínico,

15 ácido 6-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-
ilamino]-nicotínico,

ácido 6-[1-(3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-
nicotínico,

ácido 6-[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-
20 ilamino]-nicotínico,

ácido 6-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-
ilamino]-nicotínico,

ácido 6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotínico,

[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-il]-amina,

5 [1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-il]-amina,

[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-il]-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-il]-amina,

[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-[5-
10 (1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-il]-amina,

[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-il]-amina,

[1-(3-etoxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-il]-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina,

15 [1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina,

[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina,

[1-(4-metoxi-3-propoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-
20 trifluorometil-piridin-2-il)-amina,

[1-(3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina,

[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina,

[1-(3,5-dietoxi-4-iodo-benzil)-piperidin-4-il]-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina,

5 [1-(3-etoxi-4-iodo-5-metoximetoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina,

[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-il]-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-amina,

éster metílico de ácido 6-[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-nicotínico,

éster metílico de ácido 6-[1-(3-etoxi-4-hidroxibenzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-nicotínico,

éster metílico de ácido 6-[1-(3-etoxi-4-metoxibenzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-nicotínico,

éster metílico de ácido 6-[1-(4-metoxi-3-propoxibenzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-nicotínico,

éster metílico de ácido 6-[1-(3-isobutoxi-4-metoxibenzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-nicotínico,

[1-(3-etoxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina,

- [1-(3-etoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina,
- [1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina,
- 5 [1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina,
- {1-[3-etoxi-4-(1-etil-propoxi)-benzil]-piperidin-4-il}-quinolin-2-il-amina,
- [1-(4-metoxi-3-propoxi-benzil)-piperidin-4-il]-
- 10 quinolin-2-il-amina,
- [1-(3-aliloxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina,
- [1-(3-butoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina,
- 15 [1-(3-isobutoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina,
- [1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina,
- [1-(3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-
- 20 amina,
- 3-isopropoxi-5-[4-(quinolin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-fenol,

[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina,

[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina,

5 [1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina,

[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina,

10 [1-(4-amino-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina,

[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina,

[1-(3-etoxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-il]-(4-metil-quinolin-2-il)-amina,

15 [1-(3-etoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-(4-metil-quinolin-2-il)-amina,

[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-metil-quinolin-2-il)-amina,

20 [1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-metil-quinolin-2-il)-amina,

3-isopropoxi-5-[4-(4-metil-quinolin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-fenol,

[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-metil-quinolin-2-il)-amina,

[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-(4-metil-quinolin-2-il)-amina,

5 [1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-metil-quinolin-2-il)-amina,

[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-metil-quinolin-2-il)-amina,

10 [1-(4-amino-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-metil-quinolin-2-il)-amina,

[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-il]-(4-metil-quinolin-2-il)-amina,

(4-cloro-quinolin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-il]-amina,

15 [1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-cloro-quinolin-2-il)-amina,

[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-cloro-quinolin-2-il)-amina,

20 [1-(4-amino-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-cloro-quinolin-2-il)-amina,

(8-cloro-quinolin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-il]-amina,

[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(8-cloro-quinolin-2-il)-amina,

4-[4-(8-cloro-quinolin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2-etoxi-fenol,

5 (8-cloro-quinolin-2-il)-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,

(8-cloro-quinolin-2-il)-{1-[3-etoxi-4-(1-etil-propoxi)-benzil]-piperidin-4-il}-amina,

(8-cloro-quinolin-2-il)-[1-(4-metoxi-3-propoxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,

[1-(3-aliloxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(8-cloro-quinolin-2-il)-amina,

[1-(3-butoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(8-cloro-quinolin-2-il)-amina,

15 (8-cloro-quinolin-2-il)-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,

(8-cloro-quinolin-2-il)-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina,

(8-cloro-quinolin-2-il)-[1-(3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-amina,

etil éster de ácido 4-[4-(8-cloro-quinolin-2-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-2,6-dietoxi-benzóico,

(8-cloro-quinolin-2-il) - [1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil) -piperidin-4-il] -amina,

[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-benzil) -piperidin-4-il] - (8-cloro-quinolin-2-il) -amina,

5 (8-cloro-quinolin-2-il) - [1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzil) -piperidin-4-il] -amina,

[1-(3-etoxi-4-metil-benzil) -piperidin-4-il] - isoquinolin-1-il-amina,

[1-(3-etoxi-4-fluoro-benzil) -piperidin-4-il] -
10 isoquinolin-1-il-amina,

[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil) -piperidin-4-il] - isoquinolin-1-il-amina,

[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil) -piperidin-4-il] - isoquinolin-1-il-amina,

15 isoquinolin-1-il- [1-(4-metoxi-3-propoxi-benzil) -piperidin-4-il] -amina,

[1-(3-aliloxi-4-metoxi-benzil) -piperidin-4-il] - isoquinolin-1-il-amina,

[1-(3-butoxi-4-metoxi-benzil) -piperidin-4-il] -
20 isoquinolin-1-il-amina,

[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-benzil) -piperidin-4-il] - isoquinolin-1-il-amina,

[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2*H*-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-il]-isoquinolin-1-il-amina,

[1-(3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-isoquinolin-1-il-amina,

5 3-isopropoxi-5-[4-(isoquinolin-1-ilamino)-piperidin-1-ilmetil]-fenol,

[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-il]-isoquinolin-1-il-amina,

[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-
10 isoquinolin-1-il-amina,

[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-isoquinolin-1-il-amina,

[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-isoquinolin-1-il-amina,

15 [1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-il]-isoquinolin-1-il-amina,

(3-cloro-isoquinolin-1-il)-[1-(3-etoxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-il]-amina,

(3-cloro-isoquinolin-1-il)-[1-(3-etoxi-4-fluoro-
20 benzil)-piperidin-4-il]-amina,

[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(3-cloro-isoquinolin-1-il)-amina,

- 4- [4- (3-cloro-isoquinolin-1-ilamino) -piperidin-1-ilmetil] -2-etoxi-fenol,
- (3-cloro-isoquinolin-1-il) - [1- (3-etoxi-4-metoxi-benzil) -piperidin-4-il] -amina,
- 5 (3-cloro-isoquinolin-1-il) - [1- (4-difluorometoxi-3-etoxi-benzil) -piperidin-4-il] -amina,
- (3-cloro-isoquinolin-1-il) - [1- (3-etoxi-4-isopropoxi-benzil) -piperidin-4-il] -amina,
- (3-cloro-isoquinolin-1-il) - [1- (3-etoxi-4-isobutoxi-benzil) -piperidin-4-il] -amina,
- 10 (3-cloro-isoquinolin-1-il) - [1- (4-metoxi-3-propoxi-benzil) -piperidin-4-il] -amina,
- [1- (3-aliloxi-4-metoxi-benzil) -piperidin-4-il] - (3-cloro-isoquinolin-1-il) -amina,
- 15 [1- (3-butoxi-4-metoxi-benzil) -piperidin-4-il] - (3-cloro-isoquinolin-1-il) -amina,
- (3-cloro-isoquinolin-1-il) - [1- (3-isobutoxi-4-metoxi-benzil) -piperidin-4-il] -amina,
- (3-cloro-isoquinolin-1-il) - [1- (8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil) -piperidin-4-il] -amina,
- 20 (3-cloro-isoquinolin-1-il) - [1- (3,5-dietoxi-benzil) -piperidin-4-il] -amina,

(3-cloro-isoquinolin-1-il) - [1- (3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil) -piperidin-4-il] -amina,

[1- (4-cloro-3,5-dietoxi-benzil) -piperidin-4-il] - (3-cloro-isoquinolin-1-il) -amina,

5 [1- (4-bromo-3,5-dietoxi-benzil) -piperidin-4-il] - (3-cloro-isoquinolin-1-il) -amina,

[1- (4-amino-3,5-dietoxi-benzil) -piperidin-4-il] - (3-cloro-isoquinolin-1-il) -amina,

éster metílico de ácido 5- [1- (3-etoxi-4-metil-benzil) -
10 piperidin-4-ilamino] -pirazina-2-carboxílico,

éster metílico de ácido 5- [1- (3-etoxi-4-fluoro-benzil) -piperidin-4-ilamino] -pirazina-2-carboxílico,

éster metílico de ácido 5- [1- (4-cloro-3-etoxi-benzil) -piperidin-4-ilamino] -pirazina-2-carboxílico,

15 éster metílico de ácido 5- [1- (3-etoxi-4-hidroxi-benzil) -piperidin-4-ilamino] -pirazina-2-carboxílico,

éster metílico de ácido 5- [1- (3-etoxi-4-metoxi-benzil) -piperidin-4-ilamino] -pirazina-2-carboxílico,

éster metílico de ácido 5- [1- (3-etoxi-4-isopropoxi-benzil) -piperidin-4-ilamino] -pirazina-2-carboxílico,
20

éster metílico de ácido 5- [1- (4-metoxi-3-propoxi-benzil) -piperidin-4-ilamino] -pirazina-2-carboxílico,

éster metílico de ácido 5-{1-[3-(2-fluoro-etoxi)-4-metoxi-benzil]-piperidin-4-ilamino}-pirazina-2-carboxílico,

5 éster metílico de ácido 5-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirazina-2-carboxílico,

éster metílico de ácido 5-[1-(8-etoxi-2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-pirazina-2-carboxílico,

10 éster metílico de ácido 5-[1-(3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirazina-2-carboxílico,

éster metílico de ácido 5-[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirazina-2-carboxílico,

éster metílico de ácido 5-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirazina-2-carboxílico,

15 éster metílico de ácido 5-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirazina-2-carboxílico,

éster metílico de ácido 5-[1-(4-bromo-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirazina-2-carboxílico,

20 éster metílico de ácido 5-[1-(4-amino-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirazina-2-carboxílico,

éster metílico de ácido 5-[1-(3,5-dietoxi-4-pirrol-1-il-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirazina-2-carboxílico,

2-[1-(3-etoxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-ilamino]-
isonicotinonitrila,

2-[1-(3-etoxi-4-metil-benzil)-piperidin-4-ilamino]-
isonicotinamida,

5 2-[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-
isonicotinonitrila,

2-[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-
isonicotinamida,

2-[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-
10 isonicotinonitrila,

2-[1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-
isonicotinamida,

2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-
ilamino]-isonicotinonitrila,

15 2-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-
ilamino]-isonicotinamida,

6-[1-(4-metoxi-3-propoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-
4-trifluorometil-nicotinamida,

6-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-
20 ilamino]-4-trifluorometil-nicotinamida,

6-[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-
trifluorometil-nicotinamida,

- 6-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-nicotinamida,
- ácido 6-[1-(3-etoxi-4-hidroxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-nicotínico,
- 5 ácido 6-[1-(3-etoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-nicotínico,
- ácido 6-[1-(4-metoxi-3-propoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-nicotínico,
- ácido 6-[1-(3-isobutoxi-4-metoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-4-trifluorometil-nicotínico,
- 10 amida de ácido 5-[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-pirazina-2-carboxílico,
- 6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-N-(2-hidroxi-etil)-nicotinamida,
- 15 6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-N-ciclobutil-nicotinamida,
- ácido ({6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-piridina-3-carbonil}-amino)-acético,
- 6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-N-(2-metoxi-etil)-nicotinamida,
- 20 {6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-piridin-3-il}-morfolin-4-il-metanona,

{6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-piridin-3-il}-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona,

6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-
5 N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-nicotinamida,

6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-
N-(2,2,2-trifluoro-etil)-nicotinamida,

N-(2-acetilamino-etil)-6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotinamida,

10 amida de ácido 1-{6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-piridina-3-carbonil}-piperidina-4-carboxílico,

1-(4-{6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-piridina-3-carbonil}-piperazin-1-il)-etanona,

15 ácido 1-{6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-piridina-3-carbonil}-piperidina-4-carboxílico,

seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

20 - Compostos da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizados** por serem selecionados a partir do grupo que consiste de:

(3-cloro-isoquinolin-1-il)-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-amina,

éster metílico de ácido 5-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-pirazina-2-carboxílico,

[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-il]-(5-
5 metanossulfonil-piridin-2-il)-amina,

[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(5-metanossulfonil-piridin-2-il)-amina,

[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-(5-metanossulfonil-piridin-2-il)-amina,

10 éster metílico de ácido 2-cloro-6-[1-(3,5-dietoxi-4-fluoro-benzil)-piperidin-4-ilamino]-isonicotínico,

éster metílico de ácido 2-cloro-6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-isonicotínico,

éster metílico de ácido 2-cloro-6-[1-(2,6-dietoxi-4'-
15 fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-isonicotínico,

{6-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-piridin-3-iloxi}-acetonitrila,

3-{6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-piridin-3-iloxi}-propano-1,2-diol,
20

3-{6-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-piridin-3-iloxi}-propano-1,2-diol,

3-{6-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-
piperidin-4-ilamino]-piridin-3-iloxi}-propan-1-ol,

3-{6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-
ilamino]-piridin-3-iloxi}-propan-1-ol,

5 6-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-
piperidin-4-ilamino]-piridin-3-il éster de ácido
metanossulfônico,

ácido 2-cloro-6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-
piperidin-4-ilamino]-isonicotínico,

10 ácido 2-cloro-6-[1-(2,6-dietoxi-4'-fluoro-bifenil-4-
ilmetil)-piperidin-4-ilamino]-isonicotínico,

e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

21 - Compostos da fórmula I, de acordo com a
reivindicação 1, **caracterizados** por serem selecionados
15 a partir do grupo que consiste de:

4-[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-
benzonitrila,

6-[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-
nicotinamida,

20 6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-
nicotinamida,

ácido 6-[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotínico,

ácido 6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-nicotínico,

5 [1-(3,5-diisopropoxi-benzil)-piperidin-4-il]-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-il]-amina,

[1-(4-cloro-3-etoxi-benzil)-piperidin-4-il]-quinolin-2-il-amina,

[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-(4-metil-quinolin-2-il)-amina,

[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-il]-isoquinolin-1-il-amina,

ácido ({6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-piridina-3-carbonil}-amino)-acético,

15 {6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-piridin-3-il}-morfolin-4-il-metanona,

ácido 1-{6-[1-(4-cloro-3,5-dietoxi-benzil)-piperidin-4-ilamino]-piridina-3-carbonil}-piperidina-4-carboxílico,

e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

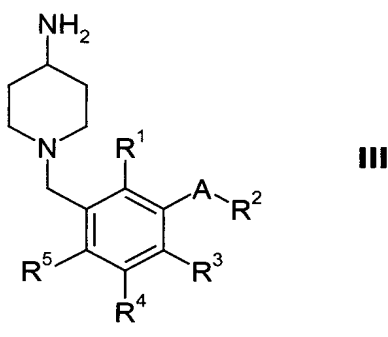
20 22 - Processo para a manufatura de compostos conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 21, processo este **caracterizado** por compreender

a) fazer reagir um composto da fórmula geral

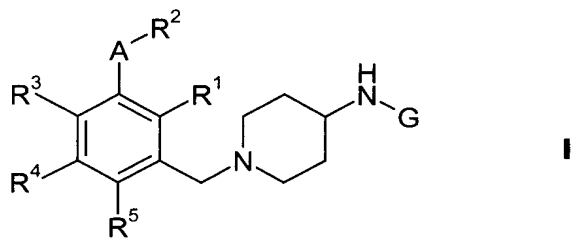
G-X

II

em que G é tal como definido na reivindicação 1 e X
 é um grupo retirante,
 5 com um composto da fórmula

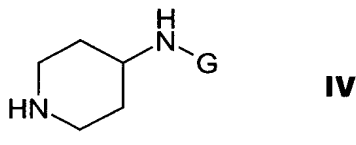


em que A e R¹ até R⁵ são tais como definidos na
 reivindicação 1, para obter-se um composto da fórmula

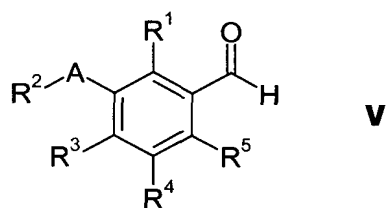


10 e, se desejado, converter o composto da fórmula I em um
 sal farmaceuticamente aceitável; ou, alternativamente,

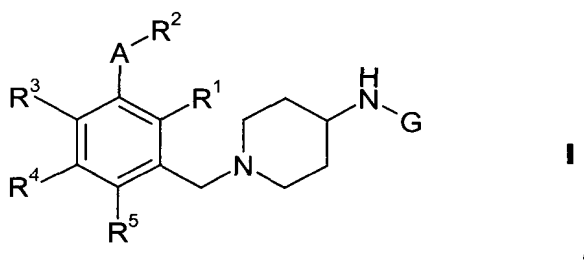
b) fazer reagir um composto da fórmula geral



em que G é tal como definido na reivindicação 1,
com um aldeído da fórmula



em que A e R¹ até R⁵ são tais como definidos na
5 reivindicação 1,
pelo emprego de um agente de redução para se obter um
composto da fórmula



e, se desejado, converter o composto da fórmula I em um
10 sal farmacêuticamente aceitável.

23 - Compostos, de acordo com qualquer uma
das reivindicações 1 a 21, **caracterizados** por serem
manufaturados de acordo com um processo de acordo com a
reivindicação 22.

15 24-composições farmacêuticas, **caracterizadas**
por compreenderem um composto conforme definido em
qualquer uma das reivindicações 1 a 21, bem como um
carreador e/ou adjuvante farmacêuticamente aceitável.

25 - Composições farmacêuticas, de acordo com a reivindicação 24, **caracterizadas** por se destinarem ao tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores SST do subtipo 5.

26 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, **caracterizados** por se destinarem ao uso como substâncias terapeuticamente ativas.

27 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, **caracterizados** por se destinarem ao uso como substâncias terapeuticamente ativas para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores SST do subtipo 5.

28- Método para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores SST do subtipo 5, **caracterizado** por o método compreender administrar uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da fórmula I conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 21 a um ser humano ou animal.

29 - Uso dos compostos da fórmula I conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 21, **caracterizado** por se destinar à preparação de medicamentos para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores SST do subtipo 5.

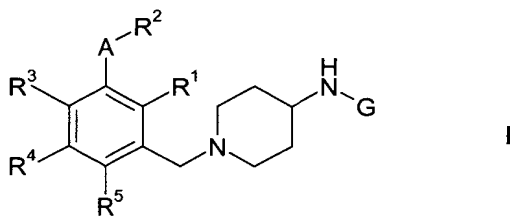
30 - Uso, de acordo com a reivindicação 29, **caracterizado** por se destinar ao tratamento e/ou prevenção de diabetes mellitus, particularmente diabetes mellitus do tipo II, glicose de jejum prejudicada, tolerância a glicose prejudicada, complicações diabéticas micro- e macrovasculares, após-transplante em diabetes mellitus do tipo I, diabetes de gestação, obesidade, enfermidades inflamatórias do intestino, tais como doença de Crohn ou colite ulcerosa, má-absorção, doenças de auto-imunização tais como artrite reumatóide, osteoartrite, psoríase e outros distúrbios da pele, e imunodeficiências.

31 - Uso, de acordo com a reivindicação 29, **caracterizado** por se destinar ao tratamento e/ou prevenção de diabetes mellitus, particularmente diabetes mellitus do tipo II, glicose de jejum prejudicada e tolerância a glicose prejudicada.

RESUMO

COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, COMPOSIÇÕES
FARMACÊUTICAS QUE OS COMPREENDEM, MÉTODO PARA O TRATA-
MENTO E/OU PREVENÇÃO DE ENFERMIDADES QUE ESTÃO ASSOCIA-
5 DAS COM A MODULAÇÃO DE RECEPTORES DE SST DO SUBTIPO 5,
E USO DESTES COMPOSTOS

A invenção relaciona-se com compostos da
fórmula



10 em que A, R¹ até R⁵ e G são tais como definidos na descrição e reivindicações, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis. A invenção refere-se ainda às composições farmacêuticas que contêm tais compostos, a um processo para a sua preparação e ao seu uso para o tratamento
15 e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de SST do subtipo 5.