



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

(21) **PI0614834-4 A2**



* B R P I 0 6 1 4 8 3 4 A 2 *

(22) Data de Depósito: 09/08/2006
(43) Data da Publicação: 19/04/2011
(RPI 2102)

(51) *Int.Cl.:*
C07D 417/04
C07D 417/14
A61K 31/427
A61K 31/426
A61K 31/4436
A61K 31/455
A61P 3/04
A61P 25/00

(54) Título: **COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS COMPREENDEM E USOS DESTAS**

(30) Prioridade Unionista: 18/08/2005 EP 05107586.9

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

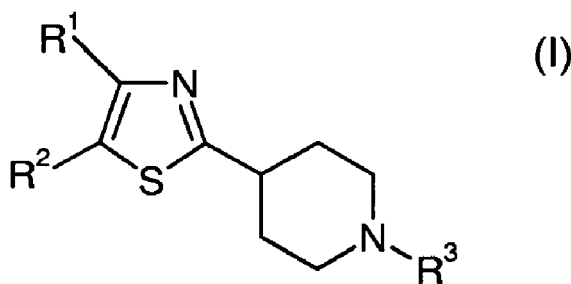
(72) Inventor(es): Matthias Heinrich Nettekoven, Olivier Roche

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006065167 de 09/08/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/020213 de 22/02/2007

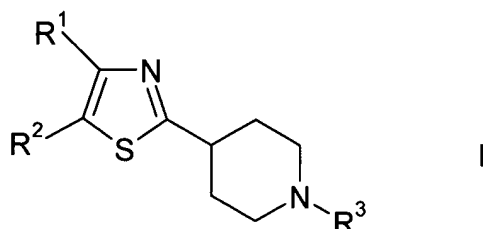
(57) Resumo: COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS COMPREENDEM E USOS DESTAS. A presente invenção refere-se aos compostos da fórmula I em que R¹, R² e R³ são tais como definidos nas reivindicações. Ela refere-se ainda aos seus sais farmacêuticamente aceitáveis, bem como às composições farmacêuticas que compreendem estes compostos e aos métodos para a sua preparação. Os compostos são de utilidade para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de H3.



COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, COMPOSIÇÕES**FARMACÊUTICAS QUE OS COMPREENDEM E USOS DESTAS**

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

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



10

em que

R¹ é selecionado a partir do grupo que consiste de fenil não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir do grupo 15 que consiste de alquila inferior, halogênio, halogenalquila inferior, alcoxila inferior, halogenalcoxila lower, ciano, pirrolil e hidroxialquila inferior,

tetraidronaftalenil não-substituído ou substituído com de 20 um a quatro grupos selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila inferior, halogênio, halogenalquila inferior, alcoxila inferior, halogenalcoxila inferior, ciano, pirrolil e hidroxialquila inferior;

benzo[1,3]dioxolil,

benzo[1,4]dioxepinil,

cicloalquila,

piridil não-substituído ou substituído com um ou dois

5 grupos selecionados independentemente a partir do grupo
que consiste de alquila inferior, halogênio,
haloalquila inferior, alcoxila inferior,
haloalcoxila inferior, ciano, pirrolil e
hidroxialquila inferior,

10 pirazinil não-substituído ou substituído com um ou dois

grupos selecionados independentemente a partir do grupo
que consiste de alquila inferior, halogênio,
haloalquila inferior, alcoxila inferior,
haloalcoxila inferior, ciano, pirrolil e

15 hidroxialquila inferior,

tienil não-substituído ou substituído com um ou dois

grupos selecionados independentemente a partir do grupo
que consiste de alquila inferior, halogênio,
haloalquila inferior, alcoxila inferior,
20 haloalcoxila inferior, ciano, pirrolil e
hidroxialquila inferior, e

-CO-NR⁴R⁵, em que

R⁴ é hidrogênio ou alquila inferior,

R⁵ é fenil não-substituído ou substituído com um ou

25 dois grupos selecionados independentemente a partir
do grupo que consiste de alquila inferior,
halogênio, alcoxila inferior e hidroxialquila

inferior, ou

R⁴ e R⁵ em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão vinculados formam um anel heterocíclico de 4-, 5-, 6- ou 7-elementos saturados ou parcialmente insaturados que contém opcionalmente um outro heteroátomo selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, sendo o dito anel heterocíclico saturado não-substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila inferior, halogênio, halogenialquila, hidroxila, hidroxialquila inferior, alcoxila inferior, oxo, fenil, benzil, piridil, dialquilamino, carbamoil, alquilsulfonil inferior, e halogenialquilacarbonilamino inferior, ou sendo condensado com um anel de fenil, sendo o dito anel de fenil não-substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, alcoxila inferior e halogênio;

R² é hidrogênio ou alquila inferior;

R³ é C₃-C₈-alquila ou cicloalquila;

e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

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

A histamina (2-(4-imidazolil)etilamina) é um dos

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

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

Os receptores de H3 ficam predominantemente localizados no sistema nervoso central (CNS). Como um auto-receptor, os receptores de H3 inibem constitutivamente a síntese e secreção de histamina proveniente de neurônios histaminérgicos (Arrang et al., *Nature* 1983, 302, 832-837; Arrang et al., *Neuroscience* 1987, 23, 149-157). Como hetero-

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

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

A administração de ligantes de H3R - como antagonistas, agonistas inversos, agonistas ou agonistas parciais - pode influenciar os níveis de histamina ou a

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

Constitui, portanto, um objetivo da presente invenção proporcionar antagonistas respectivamente agonistas inversos receptores de H3 seletivos, que atuam diretamente. Esses antagonistas/agonistas inversos são de utilidade como substâncias terapeuticamente ativas, com particularidade no tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de H3.

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

O termo "alquila inferior" ou "C₁-C₈-alquila", isoladamente ou em combinação, significa um grupo de alquila de cadeia normal ou cadeia ramificada com de 1 a 8 átomos de carbono, preferentemente um grupo de alquila de cadeia normal ou ramificada com de 1 a 6 átomos de carbono e particularmente preferido um grupo de alquila de cadeia normal ou ramificada com de 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos de grupos de C₁-C₈-alquila de cadeia normal e ramificada são metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, tert-butil, os pentilos isoméricos, os hexilos isoméricos, os heptilos isoméricos e os octilos isoméricos, preferentemente metil e etil, e com maior preferência metil.

O termo "cicloalquila" ou "C₃₋₇-cicloalquila" indica um grupo carbocíclico saturado que contém de 3 a 7 átomos de carbono, tais como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, cicloexilo ou cicloeptilo. Especialmente preferidos são ciclopropilo, ciclopentilo e cicloexilo, com o ciclopentilo sendo particularmente preferido.

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

O termo "alquilsulfonil" ou "alquilsulfonil inferior" refere-se ao grupo R'-S(O)₂-, em que R' é alquila

inferior e o termo "alquila inferior" tem o significado dado anteriormente. Exemplos de grupos de alquilsulfonil são, por exemplo, metilsulfonil ou etilsulfonil.

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

O termo "halogenalquila inferior" ou "halogênio-C₁₋₈-alquila" refere-se aos grupos de alquila inferior tais como definidos anteriormente, em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo de alquila inferior é substituído por
10 um átomo de halogênio, preferentemente fluoro ou cloro, com maior preferência fluoro. Entre os grupos de alquila inferior halogenado preferidos encontram-se trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo e clorometilo, com o trifluorometilo sendo especialmente preferido.

15 O termo "halogenalcoxilo inferior" ou "halogênio-C₁₋₈-alcoxilo" refere-se aos grupos de alcoxilo inferior tais como definidos anteriormente, em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo de alcoxilo inferior é substituído por um átomo de halogênio, preferentemente fluoro
20 ou cloro, com maior preferência fluoro. Entre os grupos de alquila inferior halogenado preferidos encontram-se trifluorometoxilo, difluorometoxilo, fluorometoxilo e clorometoxilo, com o trifluorometoxilo sendo especialmente preferido.

25 O termo "hidroxialquila inferior" ou "hidroxi-C₁₋₈-alquila" refere-se aos grupos de alquila inferior tais como definidos anteriormente em que pelo menos um dos átomos de

hidrogênio do grupo de alquila inferior é substituído por um grupo hidroxila. Exemplos de grupos de hidroxialquila inferior são hidroximetilo ou hidroxietilo.

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

O termo "forma um anel heterocíclico saturado de
10 4-, 5-, 6- ou 7-elementos opcionalmente contendo um outro heteroátomo selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre" refere-se a um anel N-heterocíclico saturado, que poderá opcionalmente conter um outro átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, tal como azetidínil, pirrolidínil,
15 imidazolidínil, pirazolidínil, oxazolidínil, isoxazolidínil, tiazolidínil, isotiazolidínil, piperidínil, piperazínil, morfolinínil, tiomorfolinínil, ou azepanil. Um "anel heterocíclico parcialmente não-saturado de 4-, 5-, 6- ou 7-
20 elementos" significa um anel heterocíclico tal como definido anteriormente que contém uma aglutinação dupla, por exemplo, 2,5-diidropirrolil ou 3,6-diidro-2H-piridínil. O anel heterocíclico pode ser não-substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, alcoxil inferior e oxo. O anel
25 heterocíclico também pode ser condensado com um anel de fenil, sendo o dito anel de fenil não-substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados

independentemente a partir de alquila inferior, alcóxil inferior e halogênio. Um exemplo para esse anel heterocíclico condensado é 3,4-diidro-1H-isoquinolina.

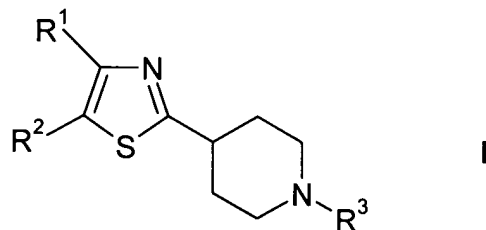
O termo "sais farmacologicamente aceitáveis" refere-se àqueles sais que retêm a eficiência e propriedades biológicas das bases livres ou ácidos livres, que não são biologicamente ou de outro modo indesejáveis. Os sais são formados com ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e assemelhados, preferentemente ácido clorídrico; e ácidos orgânicos, tais como ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxílico, ácido maléico, ácido malônico, ácido salicílico, ácido succínico, 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. Além disso, estes sais podem ser preparados a partir da adição de uma base inorgânica ou uma base orgânica para o ácido livre. Os sais derivados de uma base inorgânica incluem, sendo que não ficam a eles limitados, sais de sódio, potássio, lítio, amônio, cálcio, magnésio e assemelhados. Os sais derivados de bases orgânicas incluem, sendo que não se fica limitado aos mesmos, sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas incluindo aminas substituídas que se apresentam naturalmente, aminas cíclicas e resinas de permuta iônica básicas, tais como

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 são os sais de cloridrato.

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

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

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



em que

- 5 R¹ é selecionado a partir do grupo que consiste de
 fenil não-substituído ou substituído com um ou dois
 grupos selecionados independentemente a partir do grupo
 que consiste de alquila inferior, halogênio,
 halogenálquila inferior, alcoxila inferior,
 10 halogenálcoxila lower, ciano, pirrolil e hidroxialquila
 inferior,
 tetraidronaftalenil não-substituído ou substituído com de
 um a quatro grupos selecionados independentemente a
 partir do grupo que consiste de alquila inferior,
 15 halogênio, halogenálquila inferior, alcoxila inferior,
 halogenálcoxila inferior, ciano, pirrolil e
 hidroxialquila inferior;
 benzo[1,3]dioxolil,
 benzo[1,4]dioxepinil,
 20 cicloalquila,
 piridil não-substituído ou substituído com um ou dois
 grupos selecionados independentemente a partir do grupo
 que consiste de alquila inferior, halogênio,
 halogenálquila inferior, alcoxila inferior,

haloalcoxila inferior, ciano, pirrolil e
hidroalquila inferior,
pirazinil não-substituído ou substituído com um ou dois
grupos selecionados independentemente a partir do grupo
5 que consiste de alquila inferior, halogênio,
haloalquila inferior, alcoxila inferior,
haloalcoxila inferior, ciano, pirrolil e
hidroalquila inferior,
tienil não-substituído ou substituído com um ou dois
10 grupos selecionados independentemente a partir do grupo
que consiste de alquila inferior, halogênio,
haloalquila inferior, alcoxila inferior,
haloalcoxila inferior, ciano, pirrolil e
hidroalquila inferior, e
15 -CO-NR⁴R⁵, em que
R⁴ é hidrogênio ou alquila inferior,
R⁵ é fenil não-substituído ou substituído com um ou
dois grupos selecionados independentemente a partir
do grupo que consiste de alquila inferior,
20 halogênio, alcoxila inferior e hidroalquila
inferior, ou
R⁴ e R⁵ em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual
eles estão vinculados formam um anel heterocíclico
de 4-, 5-, 6- ou 7-elementos saturados ou
25 parcialmente insaturados que contém opcionalmente
um outro heteroátomo selecionado a partir de
nitrogênio, oxigênio ou enxofre,

sendo o dito anel heterocíclico saturado
não-substituído ou substituído por um, dois ou três
grupos selecionados independentemente a partir do
grupo que consiste de alquila inferior, halogênio,
5 halogenalquila, hidroxila, hidroxialquila inferior,
alcoxila inferior, oxo, fenil, benzil, piridil,
dialquilamino, carbamoil, alquilsulfonil inferior,
e halogenalquilacarbonilamino inferior, ou
sendo condensado com um anel de fenil, sendo o dito
10 anel de fenil não-substituído ou substituído por
um, dois ou três grupos selecionados
independentemente a partir de alquila inferior,
alcoxila inferior e halogênio;

R^2 é hidrogênio ou alquila inferior;

15 R^3 é C_3 - C_8 -alquila ou cicloalquila;

e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Em uma concretização, a invenção refere-se aos
compostos da fórmula I, em que R^1 é selecionado a partir do
grupo que consiste de

20 fenil não-substituído ou substituído com um ou dois
grupos selecionados independentemente a partir do grupo
que consiste de alquila inferior, halogênio,
halogenalquila inferior, alcoxila inferior,
halogenalcoxila inferior, ciano, pirrolil e
25 hidroxialquila inferior,
tetraidronaftalenil não-substituído ou substituído com de
um a quatro grupos selecionados independentemente a

partir do grupo que consiste de alquila inferior, halogênio, halogenalquila inferior, alcoxila inferior, halogenalcoxila inferior, ciano, pirrolil e hidroxialquila inferior;

5 benzo[1,3]dioxolil,

benzo[1,4]dioxopinil,

cicloalquila,

piridil não-substituído ou substituído com um ou dois

grupos selecionados independentemente a partir do grupo

10 que consiste de alquila inferior, halogênio,

halogenalquila inferior, alcoxila inferior,

halogenalcoxila inferior, ciano, pirrolil e

hidroxialquila inferior,

pirazinil não-substituído ou substituído com um ou dois

15 grupos selecionados independentemente a partir do grupo

que consiste de alquila inferior, halogênio,

halogenalquila inferior, alcoxila inferior,

halogenalcoxila inferior, ciano, pirrolil e

hidroxialquila inferior, e

20 tienil não-substituído ou substituído com um ou dois

grupos que são selecionados independentemente a partir do

grupo que consiste de alquila inferior, halogênio,

halogenalquila inferior, alcoxila inferior, halogenalcoxila

inferior, ciano, pirrolil e hidroxialquila inferior.

25 Os compostos preferidos da fórmula I da presente invenção são compostos da fórmula I, em que R¹ é fenil não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados

independentemente a partir do grupo que consiste de alquila inferior, halogênio, halogenálquila inferior, alcoxila inferior, halogenálcoxila inferior, ciano, pirrolil e hidroxialquila inferior.

5 De maior preferência são os compostos da fórmula I, em que R^1 é fenil substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila inferior, halogênio, halogenálquila inferior, alcoxila inferior, halogenálcoxila inferior, ciano, pirrolil
10 e hidroxialquila inferior.

Especialmente preferidos são os compostos da fórmula I, em que R^1 é fenil substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de halogênio, alcoxila inferior, halogenálcoxila inferior e pirrolil, com esses compostos, em que R^1 é fenil
15 substituído com um ou dois grupos selecionados a partir de alcoxila inferior ou halogenálcoxila inferior, sendo os mais preferidos.

De acordo com outra concretização, a invenção
20 refere-se aos compostos da fórmula I tal como descrita anteriormente neste contexto, em que R^1 é $-CO-NR^4R^5$ e em que R^4 é hidrogênio ou alquila inferior,
 R^5 é fenil não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir do grupo
25 que consiste de alquila inferior, halogênio, alcoxila inferior e hidroxialquila inferior, ou R^4 e R^5 em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles

estão vinculados formam um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 4-, 5-, 6- ou 7-elementos opcionalmente que contém opcionalmente um outro heteroátomo selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre,

5

sendo o ditto anel heterocíclico saturado não-substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila inferior, halogênio,

10

halogenalquila, hidroxila, hidroxialquila inferior, alcoxila inferior, oxo, fenil, benzil, piridil, dialquilamino, carbamoil, alquilsulfonyl inferior, e halogenalquilacarbonilamino inferior, ou

15

sendo condensado com um anel de fenil, sendo o dito anel de fenil não-substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, alcoxila inferior e halogênio.

Especialmente preferidos são aqueles compostos da fórmula I, em que R^1 é $-CO-NR^4R^5$ e em que R^4 e R^5 em

20

conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão vinculados formam um anel heterocíclico saturado ou parcialmente insaturado de 4-, 5-, 6- ou 7-elementos que contém opcionalmente um outro heteroátomo selecionado a

25

partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, sendo o dito anel heterocíclico não-substituído ou substituído por um, dois ou três grupos selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila inferior, halogênio, halogenalquila,

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

Ainda com maior preferência, R^4 e R^5 em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão vinculados formam um anel heterocíclico selecionado a partir do grupo que consiste de morfolina, piperidina, azepano, pirrolidina, azetidina e 3,4-diidro-1H-isoquinolina, em que o anel é não-substituído ou substituído por alquila inferior.

Igualmente preferidos são os compostos da fórmula I, em que R^1 é $-CO-NR^4R^5$ e em que R^4 é hidrogênio e R^5 é fenil não-substituído ou substituído com um ou dois grupos que são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila inferior, halogênio, alcoxila inferior e hidroxialquila inferior, com aqueles compostos em que R^5 é fenil substituído por halogênio ou alcoxila inferior sendo especialmente preferidos.

Além disso, são preferidos os compostos da fórmula I de acordo com a presente invenção em que R^2 é hidrogênio.

São igualmente preferidos os compostos da fórmula I em que R^2 é alquila inferior, com aqueles compostos em que R^2 é metil sendo especialmente preferidos.

Um outro grupo de compostos preferidos da fórmula I são aqueles em que R³ é C₃-C₈-alquila.

Especialmente preferidos são os compostos da fórmula I, em que R³ é isopropil ou isobutil.

5 Igualmente preferidos são os compostos da fórmula I, em que R³ é cicloalquila, com aqueles compostos em que R³ é ciclopentil sendo especialmente preferidos.

10 Exemplos dos compostos da fórmula I preferidos são os seguintes:

1-isopropil-4-(4-fenil-tiazol-2-il)-piperidina,

1-ciclopentil-4-(4-fenil-tiazol-2-il)-piperidina,

4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isobutil-piperidina,

15 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina,

1-ciclopentil-4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,

4-(4-cicloexil-tiazol-2-il)-1-isobutil-piperidina,

4-(4-cicloexil-tiazol-2-il)-1-ciclopentil-piperidina,

20 1-isobutil-4-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,

1-isopropil-4-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,

1-ciclopentil-4-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,

2 4-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-1-isobutil-piperidina,

4-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina

1-ciclopentil-4-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,

- 5 1-isobutil-4-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
1-isopropil-4-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
1-ciclopentil-4-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
2-[2-(1-isobutil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-3-metil-pirazina,

- 10 2-[2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-3-metil-pirazina,

1-isobutil-4-[4-(2-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,

- 15 1-ciclopentil-4-[4-(2-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,

4-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isobutil-piperidina,

4-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina,

4-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-1-ciclopentil-piperidina,

4-[4-(3-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isobutil-piperidina,

- 20 4-[4-(3-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina,

1-ciclopentil-4-[4-(3-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,

1-ciclopentil-4-(5-metil-4-fenil-tiazol-2-il)-piperidina,

4-[4-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-1-

isopropil-piperidina,

4-[2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-benzotrilo,

1-isopropil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-
piperidina,

5 1-isopropil-4-[4-(3-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,

1-isopropil-4-(4-p-tolil-tiazol-2-il)-piperidina,

4-[4-(4-difluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-
piperidina,

4-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-tiazol-2-il]-1-

10 isopropil-piperidina,

4-[4-(3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-tiazol-2-il]-

1-isopropil-piperidina,

3-[2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-benzotrilo,

1-isopropil-4-[4-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-tiazol-2-il]-

15 piperidina,

1-isopropil-4-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-
piperidina,

1-isopropil-4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-
piperidina,

20 4-[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-
piperidina,

4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-tiazol-2-il)-1-isopropil-
piperidina,

4-[4-(4-bromo-fenil)-5-metil-tiazol-2-il]-1-isopropil-

piperidina,

1-isopropil-4-(4-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-piperidina,

1-isopropil-4-(4-tiofen-2-il-tiazol-2-il)-piperidina,

4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina,

5 4-[4-(2,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-
piperidina,

4-[2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-
benzonitrilo,

1-ciclopentil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-
10 piperidina,

1-ciclopentil-4-[4-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-
naftalen-2-il)-tiazol-2-il]-piperidina,

1-ciclopentil-4-[4-(3-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,

1-ciclopentil-4-[4-(4-difluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-
15 piperidina,

1-ciclopentil-4-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-tiazol-
2-il]-piperidina,

1-ciclopentil-4-[4-(3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-
il)-tiazol-2-il]-piperidina,

20 3-[2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-
benzonitrilo,

1-ciclopentil-4-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-
piperidina,

1-ciclopentil-4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-

piperidina,

1-ciclopentil-4-[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-

piperidina,

4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-tiazol-2-il)-1-ciclopentil-

5 piperidina,

4-[4-(4-bromo-fenil)-5-metil-tiazol-2-il]-1-ciclopentil-

piperidina,

4-[2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-piridina,

1-ciclopentil-4-(4-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-piperidina,

10 1-ciclopentil-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-

piperidina,

1-ciclopentil-4-[4-(2,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-

piperidina,

4-[4-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-1-

15 ciclopentil-piperidina,

(4-cloro-fenil)-amida de ácido 2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico,

[2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona,

20 [2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(3-metil-

piperidin-1-il)-metanona,

3 [2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(2-metil-piperidin-1-il)-metanona,

azepan-1-il-[2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-

metanona,

[2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(3,4-diidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona,

5 fenilamida de ácido 2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico,

(4-cloro-fenil)-amida de ácido 2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico,

(3-metoxi-fenil)-amida de ácido 2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico,

10 e os seus sais farmacêuticamente aceitável.

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

1-isopropil-4-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,

1-ciclopentil-4-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,

15 4-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina

1-ciclopentil-4-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,

1-ciclopentil-4-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,

20 4-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina,

4-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-1-ciclopentil-piperidina,

1-isopropil-4-[4-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,

4-[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-

piperidina,

4-[4-(2,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-

piperidina,

1-ciclopentil-4-[4-(4-difluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-

5 piperidina,

4-[4-(4-bromo-fenil)-5-metil-tiazol-2-il]-1-ciclopentil-

piperidina,

1-ciclopentil-4-[4-(2,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-

piperidina,

10 e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

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

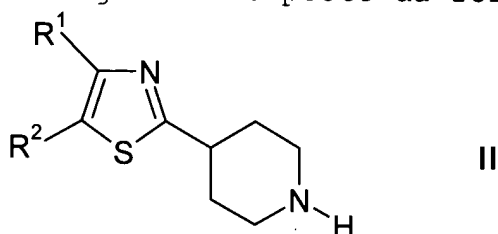
Os compostos da fórmula I podem formar sais de adição ácida com ácidos, tais como ácidos farmacêuticamente aceitáveis convencionais, por exemplo cloridrato, bromidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, salicilato, sulfato,
20 piruvato, citrato, lactato, mandelato, tartarato e metanossulfato. São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

Será apreciado que os compostos da fórmula geral
25 I desta invenção podem ser derivados nos grupos funcionais para proporcionarem derivados 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 metabolicamente instáveis que são capazes de produzir os compostos de origem da fórmula geral I *in vivo*.

5 Um outro aspecto da presente invenção compreende o processo para a manufatura de compostos da fórmula I tal como definida anteriormente, processo esse que compreende:

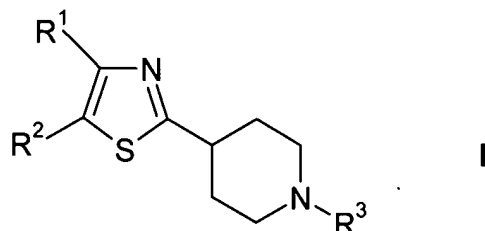
fazer reagir um composto da fórmula II



10 em que R¹ e R² são tais como definidos anteriormente neste contexto, preferentemente seu sal de bromidrato, com um aldeído ou cetona da fórmula III



em que R' é C₁-C₇-alquila e R'' é C₁-C₆-alquila ou
 15 hidrogênio ou em que R' e R'' formam em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão vinculados um anel de cicloalquila, para obter-se um composto da fórmula I



em que R¹, R² e R³ são tais como definidos anteriormente,
 20 e, se desejado, converter o composto obtido em um sal farmacologicamente

aceitável.

Compostos intermediários preferidos da fórmula II são os seguintes:

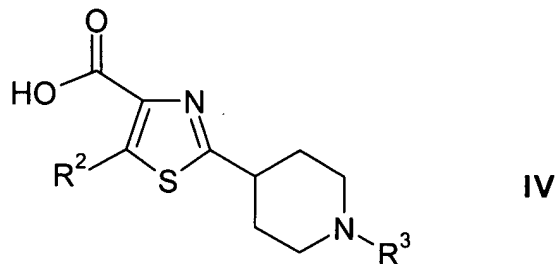
- bromidrato de 4-(feniltiazol-2-il)-piperidina,
- 5 bromidrato de 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-
piperidina,
- bromidrato de 4-(4-cicloexil-tiazol-2-il)-piperidina,
- bromidrato de 4-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
- bromidrato de 4-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-
10 piperidina,
- bromidrato de 4-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
- bromidrato de 2-metil-3-(2-piperidin-4-il-tiazol-4-il)-
pirazina,
- bromidrato de 4-[4-(2-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-
15 piperidina,
- bromidrato de 4-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
- bromidrato de 4-[4-(3-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
- bromidrato de 4-(5-metil-4-fenil-tiazol-2-il)-piperidina,
- bromidrato de 4-[4-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-tiazol-
20 2-il]-piperidina,
- bromidrato de 4-(2-piperidin-4-il-tiazol-4-il)-benzonitrilo,
- bromidrato de 4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-
piperidina,
- bromidrato de 4-[4-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-
25 naftalen-2-il)-tiazol-2-il]-piperidina,
- bromidrato de 4-[4-(3-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
- bromidrato de 4-(4-p-tolil-tiazol-2-il)-piperidina,

- bromidrato de 4-[4-(4-difluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
- bromidrato de 4-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-tiazol-2-il]-piperidina,
- 5 bromidrato de 4-[4-(3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-tiazol-2-il]-piperidina,
- bromidrato de 3-(2-piperidin-4-il-tiazol-4-il)-benzonnitrilo,
- bromidrato de 4-[4-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
- 10 bromidrato de 4-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
- bromidrato de 4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
- bromidrato de 4-[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
- 15 bromidrato de 4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-tiazol-2-il)-piperidina,
- bromidrato de 4-[4-(4-bromo-fenil)-5-metil-tiazol-2-il]-piperidina,
- 20 dibromidrato de 4-(2-piperidin-4-il-tiazol-4-il)-piperidina,
- bromidrato de 4-(4-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-piperidina,
- bromidrato de 4-(4-tiofen-2-il-tiazol-2-il)-piperidina,
- bromidrato de 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
- 25 bromidrato de 4-[4-(2,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina, e
- bromidrato de 4-[4-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-

il]-piperidina.

Um outro aspecto da presente invenção compreende um processo para a manufatura de compostos da fórmula I tal como definida anteriormente, em que R^1 é $-\text{CO}-\text{NR}^4\text{R}^5$, processo
5 esse que compreende:

a) acoplar um composto da fórmula IV

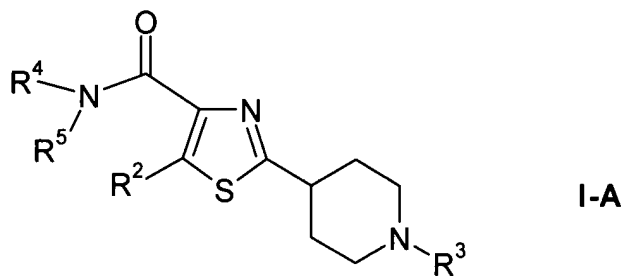


em que R^2 e R^3 são tais como definidos anteriormente neste contexto, com uma amina da fórmula V



em que R^4 e R^5 são tais como definidos anteriormente neste contexto,

para obter um composto da fórmula I-A



15 em que R^1 a R^5 são tais como definidos anteriormente, e se desejado, converter o composto obtido em um sal farmacologicamente aceitável.

De uma maneira mais detalhada, os compostos da

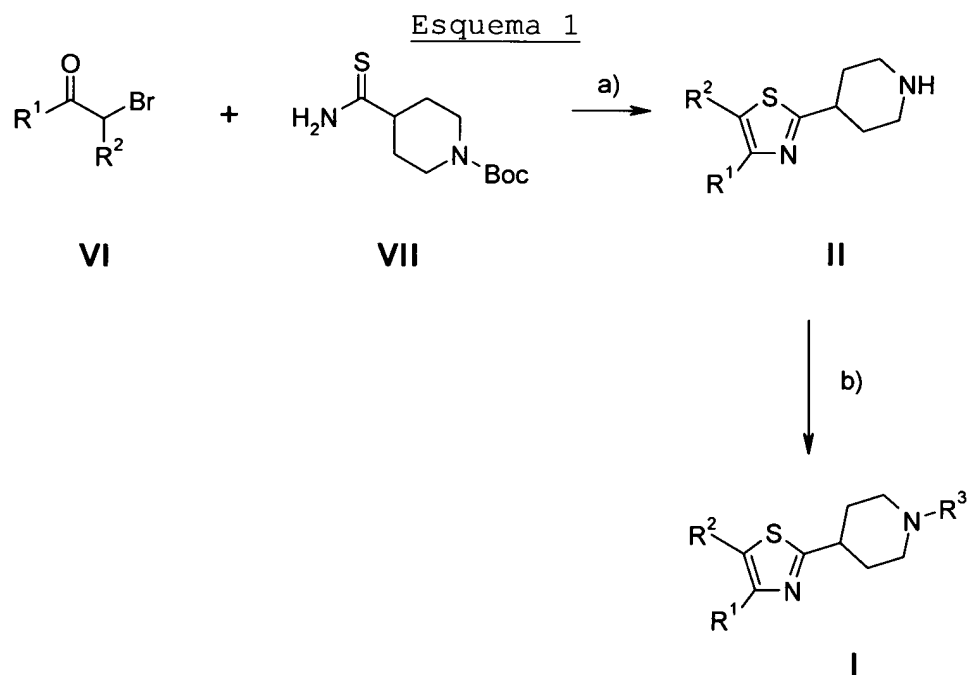
fórmula I podem ser manufaturados pelos métodos fornecidos adiante, pelos métodos apresentados nos exemplos ou por meio de métodos análogos. Condições de reação apropriadas para as etapas de reação individuais são conhecidas de uma pessoa versada na técnica. Materiais de partida são ou encontrados disponíveis comercialmente ou podem ser preparados por métodos análogos aos métodos dados adiante, pelos métodos descritos nas referências citadas no texto ou nos exemplos, ou por métodos conhecidos na técnica.

10 A preparação dos compostos da fórmula I da presente invenção pode ser realizada por vias sintéticas sucessivas ou convergentes. Sínteses da invenção encontram-se expostas no esquema seguinte. As proficiências requeridas para a realização da reação e purificação dos produtos resultantes são conhecidas daqueles versados na técnica. Os substituintes e índices usados na descrição seguinte dos processos têm o significado fornecido anteriormente, a não ser que indicado de forma contrária.

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

a) 4-*tert*-Butil éster de ácido tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico VII (que se encontra disponível comercialmente, CAS Registry No. 214834-18-1) pode ser convertido para tiazóis II pela variação de diversos procedimentos descritos na técnica. Entretanto, achou-se conveniente fazer reagir VII com α -bromo cetonas (que se encontram ou disponíveis comercialmente, descritas

anteriormente na literatura ou facilmente acessíveis sinteticamente por meio de vários caminhos descritos na literatura) na presença ou ausência de um solvente e com a presença ou ausência de uma base. Não existe qualquer restrição particular quanto à natureza do solvente a ser empregado, a partir do momento em que ele não tenha efeito adverso na reação ou nos reagentes envolvidos e que ele possa dissolver os reagentes, pelo menos em uma certa extensão. Exemplos para solventes adequados incluem: etanol, metanol, dioxana, dimetilformamida e assemelhados. Não existe qualquer restrição particular quanto à natureza da base a ser empregada neste estágio, e qualquer base comumente usada neste tipo de reação pode ser igualmente empregada neste contexto. Exemplos de tais bases incluem trietilamina e diisopropiletilamina, e assemelhadas. A reação pode realizar-se sobre uma ampla gama de temperaturas, e a temperatura de reação exata não é da maior importância para a invenção. Achou-se ser conveniente realizar a reação com aquecimento a partir da temperatura ambiente até refluxo. O tempo requerido para a reação também pode variar amplamente, na dependência de muitos fatores, com particularidade a temperatura de reação e a natureza dos reagentes. Entretanto, um período desde 0,5 h até vários dias será usualmente suficiente para produzir os derivados de tiazol **II** ou os seus sais respectivos.

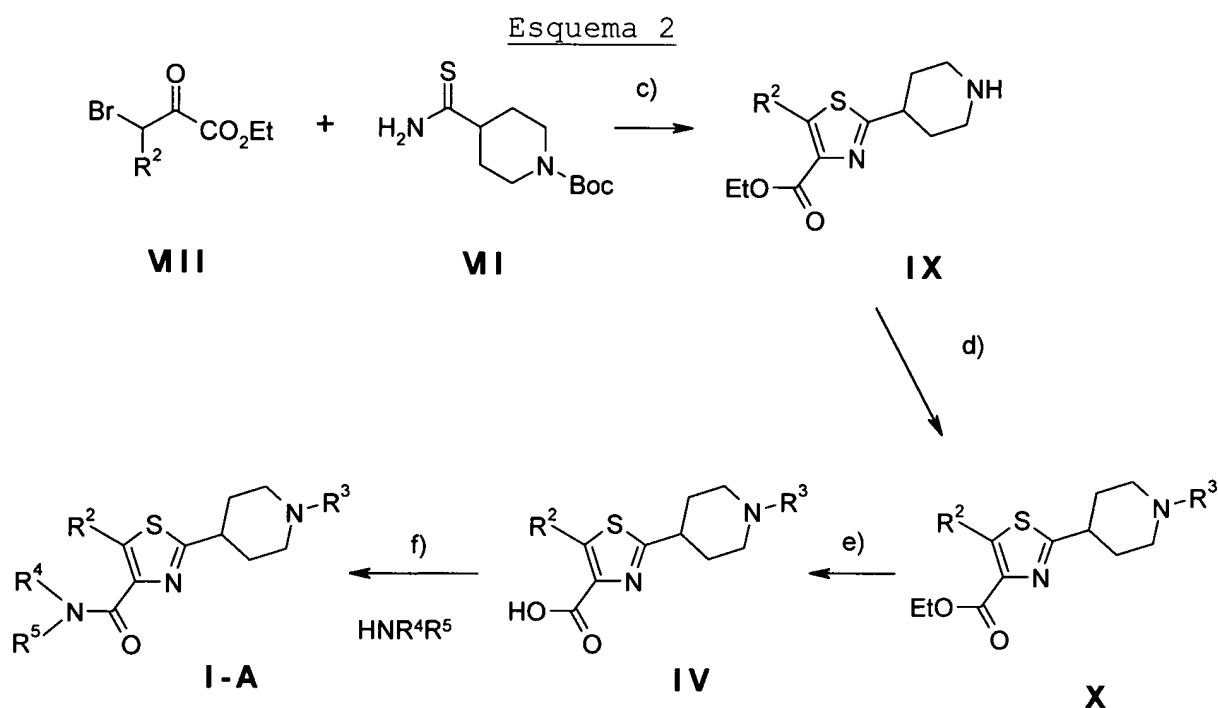


b) A alquilação de derivados de piperidina **II** pode ser realizada por vários métodos que são conhecidos daqueles versados na técnica (para as condições de reação descritas na literatura que afetam essas reações vide, por exemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999). Para a aaminação redutora agentes tais como complexo py-BH₃, NaBH(OAc)₃, NaCNBH₃ podem ser empregados sob condições ácidas (por exemplo, aditivo de ácido acético, Ti(iPrO)₄, ZnCl₂) ou sob condições básicas (nenhum aditivo) em um solvente tal como diclorometano (DCM), dicloroetano (DCE), tetraidrofurano (THF), etanol ou as suas misturas sob temperaturas ambiente ou elevadas. Achou-se conveniente fazer reagir derivados de piperidina **II** com uma quantidade excessiva de aldeído

ou cetona apropriada (disponível comercialmente) na presença de uma quantidade excessiva de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ sob condições ácidas (ácido acético). Nos casos onde se fizeram reagir as piperidinas **II** com cetonas a temperatura de reação foi mudada da temperatura ambiente (usada nos casos onde as piperidinas **II** foram levadas a reagir com aldeídos) para 40°C .

Os compostos da fórmula I, em que R^1 é $-\text{CO}-\text{NR}^4\text{R}^5$, são preparados a partir de etil bromopiruvatos (**VIII**)

10 seguindo-se o método descrito no esquema 2.



c) *tert*-Butil éster de ácido 4-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico **VII** (que se encontra disponível comercialmente) pode ser levado a reagir com um etil bromopiruvato **VIII** para se obterem os derivados de tiazol **IX**. Não existe qualquer restrição particular

quanto à natureza do solvente a ser empregado, a partir do momento em que ele não tenha efeito adverso na reação ou nos reagentes envolvidos e que ele possa dissolver os reagentes, pelo menos em uma certa extensão. Exemplos para solventes adequados incluem: etanol, metanol, dioxana e assemelhados. A reação pode ser realizada sobre uma ampla gama de temperaturas, e a temperatura de reação precisa não é da maior importância para a invenção. Achou-se conveniente realizar a reação com aquecimento desde a temperatura ambiente até refluxo.

d) A amina redutora da piperidina pode ser realizada tal como descrita na etapa b) anterior. Os inventores acharam conveniente fazer reagir as piperidinas **IX** com uma quantidade em excesso do aldeído ou cetona apropriada (disponível comercialmente) na presença de uma quantidade excessiva de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ sob condições ácidas (ácido acético). Nos casos onde se faz reagir uma piperidina **IX** com cetonas a temperatura de reação foi mudada da temperatura ambiente (usada nos casos onde se fez reagir a piperidinas **II** com aldeídos) para 40°C .

e) Os ésteres da fórmula **X** podem ser submetidos a reações consecutivas como clivagem da metade de éster de **X** sob várias condições de reação a fim de acessar derivados ácidos **IV**. Entretanto, achou-se conveniente fazer reagir os ésteres **X** sob condições ácidas na presença ou ausência de um solvente. Não existe qualquer restrição particular sobre a natureza dos ácidos a serem

empregados, desde que eles afetem a reação desejada. Exemplos para ácidos adequados incluem ácido acético, HCl e assemelhados. Não existe qualquer restrição particular sobre a natureza do solvente a ser empregado, a partir do momento em que ele não tenha efeito adverso na reação ou nos reagentes envolvidos e que ele possa dissolver os reagentes, pelo menos em uma determinada extensão. Exemplos para solventes adequados ou suas misturas incluem: água, THF, dioxana e assemelhados. A reação pode ser realizada sobre uma ampla gama de temperaturas, e a temperatura de reação precisa não é da maior importância para a invenção. Achou-se conveniente realizar a reação com aquecimento desde a temperatura ambiente até refluxo. O tempo requerido para a reação também pode variar amplamente, na dependência de muitos fatores, com particularidade a temperatura de reação e a natureza dos reagentes. Entretanto, um período desde 0,5 h até vários dias será usualmente suficiente para produzir os derivados ácidos **IV**.

f) O acoplamento dos ácidos carboxílicos com aminas encontra-se amplamente descrito na literatura e os procedimentos são conhecidos daqueles versados na técnica (para as condições de reação descritas na literatura que afetam essas reações vide, por exemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999). Os

ácidos carboxílicos **IV** podem ser convenientemente transformados para a amida respectiva através de acoplamento com uma amina HNR^4R^5 (**V**, seja disponível comercialmente ou acessível por vários métodos descritos nas referências ou por métodos conhecidos na técnica; tal como for apropriado) pelo emprego do uso de reagentes de acoplamento. Por exemplo, agentes de acoplamento tais como *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI), *N,N'*-dicicloexilcarbodiimida (DCC), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazol[4,5-*b*]piridínio-3-óxido hexafluorofosfato (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametil-urônio (TBTU) e assemelhados podem ser igualmente empregados para afetar essa transformação. Achou-se conveniente realizar a reação em um solvente tal como dimetilformamida (DMF) e na presença de uma base. Não existe qualquer restrição particular sobre a natureza do solvente a ser empregado, a partir do momento em que ele não tenha efeito adverso na reação ou nos reagentes envolvidos e que ele possa dissolver os reagentes, pelo menos em uma certa extensão. Exemplos para solventes adequados ou suas misturas incluem: DMF, diclorometano (DCM), dioxana e assemelhados. Não existe qualquer restrição particular quanto à natureza da base usada neste estágio, e qualquer base comumente usada neste tipo de reação pode

ser igualmente empregada neste contexto. Exemplos de tais bases incluem trietilamina e diisopropiletilamina e assemelhadas. A reação pode ser realizada sobre uma ampla gama de temperaturas, e a temperatura de reação precisa não é da maior importância para a invenção. Achou-se conveniente realizar a reação com aquecimento desde a temperatura ambiente até refluxo. O tempo requerido para a reação também pode variar amplamente, na dependência de muitos fatores, com particularidade a temperatura de reação e a natureza dos reagentes. Entretanto, um período desde 0,5 h até vários dias será usualmente suficiente para produzir os derivados de amida **I-A**.

Conforme 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 de H3.

Neste contexto, a expressão "enfermidades associadas com a modulação de receptores de H3" significa enfermidades que podem ser tratadas e/ou prevenidas pela modulação de receptores de H3. Exemplos dessas enfermidades compreendem obesidade, síndrome metabólica (síndrome X), enfermidades neurológicas incluindo doença de Alzheimer, demência, disfunção de memória relacionada com a idade, debilitação cognitiva suave, déficit cognitivo, distúrbio de hiperatividade de déficit de atenção, epilepsia, dor

neuropática, dor inflamatória, enxaqueca, doença de Parkinson, esclerose múltipla, choque, vertigem, esquizofrenia, depressão, vício, enjôo de movimento e distúrbios do sono incluindo narcolepsia, e outras 5 enfermidades incluindo asma, alergia, respostas aéreas induzidas por alergia, congestão, enfermidade pulmonar obstrutiva crônica e distúrbios gastrintestinais.

Em um aspecto preferível, a expressão "enfermidades associadas com a modulação de receptores de H3" 10 refere-se a obesidade, síndrome metabólica (síndrome X), e outros distúrbios de alimentação, em que a obesidade é especialmente preferida.

Portanto, a invenção refere-se a composições farmacêuticas que compreendem um composto tal como definido 15 anteriormente e um carreador e/ou adjuvante farmacêuticamente aceitável.

Além disso, a invenção refere-se aos compostos tais como definidos anteriormente para o uso como substâncias 20 terapêuticamente ativas, particularmente como substâncias terapêuticamente ativas para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação dos receptores de H3.

Em uma outra concretização, a invenção refere-se a um método para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades 25 que estão associadas com a modulação de receptores de H3, método esse que compreende administrar uma quantidade terapêuticamente ativa de um composto da fórmula **I a um ser**

humano ou animal. Prefere-se um método para o tratamento e/ou prevenção de obesidade.

A invenção refere-se ainda ao uso de compostos da fórmula **I** tal como definida anteriormente para o
5 tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de H3.

Além disso, a invenção refere-se ao uso de compostos da fórmula **I** tal como definida anteriormente para a preparação de medicamentos para o tratamento e/ou prevenção
10 de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de H3. Prefere-se o uso de compostos da fórmula **I** tal como definida anteriormente para a preparação de medicamentos para o tratamento e/ou prevenção de obesidade.

Além disso, a presente invenção refere-se ao uso
15 de um composto da fórmula **I** para a manufatura de um medicamento para o tratamento e prevenção de obesidade em um paciente que também está recebendo tratamento com um inibidor de lípases e com particularidade em que o inibidor de lípases é.

20 Constitui um outro objetivo da presente invenção proporcionar um método para o tratamento ou prevenção de obesidade e distúrbios relacionados com obesidade que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de acordo com a fórmula **I** em
25 combinação ou associação com uma quantidade terapeuticamente efetiva de outras drogas para o tratamento de obesidade ou distúrbios alimentares, de maneira tal que em conjunto eles

proporcionam alívio efetivo. Outras drogas que são adequadas incluem, sendo que não se fica limitado às mesmas, agentes anoréticos, inibidores de lípases, inibidores de reapreensão de serotonina seletivos (SSRI) e agentes que estimulam o metabolismo da gordura do corpo. Combinações ou associações dos agentes mencionados anteriormente podem abranger administração separada, sucessiva ou simultânea.

O termo "inibidor de lípases" refere-se aos compostos que são capazes de inibir a ação de lípases, por exemplo, lípases gástricas e pancreáticas.

Por exemplo, orlistat e lipstatin conforme descritos na patente U.S. N° 4.598.089, são potentes inibidores de lípases. O lipstatin é um produto de origem microbiana natural, e o orlistat é o resultado de uma hidrogenação de lipstatin. Outros inibidores de lípases incluem uma classe de compostos comumente referidos como panciclina. As panciclinas são análogos de orlistat (Mutoh et al., 1994). O termo "inibidor de lípases" refere-se também a inibidores de lípases de aglutinação de polímeros, por exemplo, descritos no Pedido de Patente Internacional W099/34786 (Geltex Pharmaceuticals Inc.). Estes polímeros são caracterizados pelo fato de que eles foram substituídos com um ou mais grupos que inibem as lípases. O termo "inibidor de lípases" também compreende os sais farmacologicamente aceitáveis destes compostos. O termo "inibidor de lípases" refere-se preferentemente a tetraidrolipstatin. A administração de uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto de acordo

com a fórmula I em combinação ou associação com uma quantidade terapeuticamente efetiva de tetraidrolipstatin é especialmente preferida.

O tetraidrolipstatin (orlistat) é um composto conhecido de utilidade para o controle ou prevenção de obesidade e hiperlipidemia. Vide a patente U.S. N° 4.598.089, concedida em 1 de julho de 1986, que também expõe processos para produzir orlistat e a patente U.S. N° 6.004.996, a qual expõe composições farmacêuticas apropriadas. Outras composições farmacêuticas adequadas encontram-se descritas, por exemplo, por exemplo, nos Pedidos de Patente Internacionais WO 00/09122 e WO 00/09123. Processos adicionais adequados para a preparação de orlistat encontram-se expostos nas publicações dos Pedidos de Patente Internacionais Nos. 185.359, 189.577, 443.449 e 524.495.

Agentes anoréticos adequados de uso em combinação com um composto da presente invenção incluem, sendo que não se fica limitado aos mesmos, APD356, aminorex, anfecloral, anfetamina, axoquina, benzfetamina, bupropion, clorfentermina, clobenzorex, cloforex, clominorex, clortermina, CP945598, ciclexedrina, CYT009-GhrQb, dexfenfluramina, dextroanfetamina, dietilpropion, difemetoxidina, N-etilanfetamina, fenbutrazato, fenfluramina, fenisorex, fenproporex, fludorex, fluminorex, furfurilmetilanfetamina, levamfetamina, levofacetoperana, mazindol, mefenorex, metamfepramona, metanfetamina, metreleptin, norpseudofedrina, pentorex, fendimetrazina,

fenmetrazina, fentermina, fenilpropanolamina, picilorex, rimonabant, sibutramina, SLV319, SNAP 7941, SR147778 (Surinabant), extrato de planta esteróide (por exemplo, P57) e TM30338 e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

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

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

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

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

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

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

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

O termo "agente anti-diabético" refere-se a compostos selecionados a partir do grupo que consiste de 1) agonistas de PPAR γ tais como pioglitazona (actos) or
25 rosiglitazona (avandia), e assemelhados; 2) biguanidas tais como metformina (glucofage), e assemelhadas; 3) sulfoniluréias tais como glibenclamida, glimepirida (amaril),

glipizida (glucotrol), gliburida (DiaBeta), e assemelhados;
4) nonsulfonilurías, tais como nateglinida (starlix),
repaglimida (prandin), e assemelhados; 5) agonistas de
PPAR α/γ tais como GW-2331, e assemelhados; 6) DPP-IV-
5 inibidores tais como LAF-237 (vildagliptin), MK-0431, BMS-
477118 (saxagliptin) ou GSK23A e assemelhados; 7) ativadores
de Glucokinase, tais como os compostos expostos na, por
exemplo, WO 00/58293 A1, e assemelhados; 8) inibidores de α -
Glucosidase, tais como acarbose (precose) ou miglitol
10 (gliset), e outros assemelhados.

Também um objetivo da invenção é o método tal
como descrito anteriormente para a administração simultânea,
separada ou sucessiva de um composto de acordo com a fórmula
I e uma quantidade terapeuticamente efetiva de um agente
15 anti-diabético.

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

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

O termo "agente de abaixamento de lipídeos" refere-se a compostos selecionados a partir do grupo que consiste de 1) seqüestrantes de ácido de bÍlis, tais como colestiramina (questran), colestipol (colestid), e assemelhados; 2) HMG-CoA inibidores de reductase, tais como atorvastatin (lipitor), cerivastatin (baycol), fluvastatin (lescol), pravastatin (pravachol), simvastatin (zocor) e assemelhados; 3) inibidores de absorção de colesterol tais como ezetimibe, e assemelhados; 4) inibidores de CETP, tais como torcetrapib, JTT 705, e assemelhados; 5) PPAR α -agonistas tais como beclofibrato, gemfibrozil (lopid), fenofibrato (lipidil), bezafibrato (bezalip), e assemelhados; 6) inibidores de síntese de lipoproteÍnas, tais como niacina, e assemelhados; e 7) agonistas receptores de niacina, tais como ácido nicotínico, e assemelhados.

Também um objetivo da invenção é o método tal como descrito anteriormente para a administração simultânea, separada ou sucessiva de um composto de acordo com a fórmula **I** e uma quantidade terapeuticamente efetiva de um agente de abaixamento de lipídeos.

Também constitui um objetivo da presente invenção o uso de um composto da fórmula **I** na manufatura de um medicamento para o tratamento e prevenção de dislipidemias em um paciente que também está recebendo tratamento com um agente de abaixamento de lipídeos.

Constitui um outro objetivo preferido proporcionar um método de tratamento ou prevenção de

hipertensão em um ser humano que compreende a administração de uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto de acordo com a fórmula **I** em combinação ou associação com uma quantidade terapêuticamente efetiva de um agente anti-

5 hipertensivo.

O termo "agente anti-hipertensivo" ou "agente de abaixamento de pressão sanguínea" refere-se a compostos selecionados a partir do grupo que consiste de 1) Inibidores de Angiotensin-converting Enzyme (ACE) incluindo benazepril
10 (lotensin), captopril (capoten), enalapril (vasotec), fosinopril (monopril), lisinopril (prinivil, zestril), moexipril (univasc), perindopril (coversum), quinapril (accupril), ramipril (altace), trandolapril (mavik), e outros assemelhados; 2) Antagonistas Receptores de Angiotensin II
15 Receptor, incluindo candesartan (atacand), eprosartan (teveten), irbesartan (avapro), losartan (cozaar), telmisartan (micadisc), valsartan (diovan), e outros assemelhados; 3) Bloqueadores Adrenérgicos (periféricos ou centrais) tais como os bloqueadores beta-adrenérgicos
20 incluindo acebutolol (sectrol), atenolol (tenormin), betaxolol (kerlone), bisoprolol (zebeta), carteolol (cartrol), metoprolol (lopressor; toprol-XL), nadolol (corgard), penbutolol (levatol), pindolol (visken), propranolol (inderal), timolol (blockadren) e assemelhados;
25 bloqueadores adrenérgicos alfa/beta, incluindo carvedilol (coreg), labetalol (normodyne), e outros assemelhados; bloqueadores adrenérgicos alfa-1, incluindo prazosin

(minipress), doxazosin (cardura), terazosin (hytrin), phenoxybenzamine (dibenzylin), e outros assemelhados; bloqueadores adrenérgicos-neuronais periféricos, incluindo guanadrel (hylorel), guanethidine (ismelin), reserpine
5 (serpasil), e outros assemelhados; bloqueadores adrenérgicos alfa-2, incluindo a-metildopa (aldomet), clonidine (catapres), guanabenz (wytensin), guanfacine (tenex), e outros assemelhados; 4) Dilatadores de Vasos Sanguíneos (Vasodilatadores) incluindo hydralazine (apresoline),
10 minoxidil (lonitren), clonidine (catapres), e outros assemelhados; 5) Bloqueadores de Canal de Cálcio, incluindo amlodipine (norvasc), felodipine (plendil), isradipine (dynacirc), nicardipine (cardine sr), nifedipine (procardia, adalat), nisoldipine (sular), diltiazem (cardizem), verapamil
15 (isoptil), e outros assemelhados; 6) Diuréticos, tais como tiazidas e agentes semelhantes a tiazidas, incluindo hidroclorotiazida (hydrodiuril, microzide), clorotiazida (diuril), clortalidona (hygroton), indapamida (lozol), metolazona (mykrox), e outros assemelhados; diuréticos de
20 alça, tais como bumetanida (bumex) e furosemida (lasix), ácido etacrínico (edecrin), torsemida (demadex), e outros assemelhados; diuréticos de moderação de potássio, incluindo amiloride (midamor), triamterene (dyrenium), spironolactona (aldactone), e a tiamenidina (symcor) e outros assemelhados;
25 7) Inibidores de Hidroxilase de Tirosina, incluindo metirosina (demser), e outros assemelhados; 8) Inibidores de Endopeptidase Neutra, incluindo BMS-186716 (omapatrilat), UK-

79300 (candoxatril), ecadotril (sinorphan), BP-1137 (fasidotril), UK-79300 (sapatrilat) e outros assemelhados; e 9) Antagonistas de Endotélio, incluindo tezosentan (RO0610612), A308165, e outros assemelhados.

5 Também um objetivo da invenção é o método tal como descrito anteriormente para a administração simultânea, separada ou sucessiva de um composto de acordo com a fórmula **I** e uma quantidade terapeuticamente efetiva de um agente anti-hipertensivo.

10 O uso de um composto da fórmula **I** na manufatura de um medicamento para o tratamento e prevenção de hipertensão em um paciente que também está recebendo tratamento com agente anti-hipertensivo, também constitui um objetivo da presente invenção.

15 Os compostos da fórmula **I** e os seus sais farmacologicamente aceitáveis possuem propriedades farmacológicas valiosas. Especificamente, constatou-se que os compostos da presente invenção são bons agonistas de receptores de histamina 3 (H3R) e/ou agonistas inversos.

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

Ensaio de aglutinação com ^3H -(R) α -metil-histamina

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

Incubou-se uma quantidade apropriada de membrana

(60 a 80 μg proteína/cavidade) com concentrações crescentes de ^3H -(R) α -metil-histamina dicloridrato (0,10 a 10 nM). Aglutinação não específica foi determinada utilizando-se um excesso de 200 vezes de (R) α -Metil-histamina diidrobrometo
5 frio (concentração final de 500 nM). A incubação foi realizada sob temperatura ambiente (em placas de cavidades profundas com agitação durante três horas). O volume final em cada cavidade foi de 250 μl . A incubação foi seguida por rápida filtração em filtros GF/B (pré-umedecidos com 100 μl de
10 0,5% PEI em Tris 50 mM com agitação a 200 rpm durante duas horas). A filtração foi realizada utilizando-se um colhedor de células e as placas de filtro foram então lavadas cinco vezes com amortecedor de lavagem esfriado com gelo que continha 0,5 M NaCl. Depois da colheita, as placas foram
15 secadas a 55°C durante 60 minutos, então adicionou-se fluido de cintilação (Microscint 40, 40 microl em cada cavidade) e a quantidade de radioatividade foi determinada em Packard top-counter depois de agitação das placas durante duas horas a 200 rpm sob temperatura ambiente.

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

Medição indireta de afinidade de agonistas inversos de H3R: doze concentrações crescentes (variáveis de
25 10 μM a 0,3 nM) dos compostos selecionados foram sempre testadas em experiências de aglutinação de competição utilizando-se membrana da linha de células HR3-CHO humanas.

Uma quantidade apropriada de proteína, por exemplo, aproximadamente 500 cpm de aglutinação de RAMH sob Kd, foram incubadas durante 1 hora sob temperatura ambiente em 250 μ l volume final em placas de 96 cavidades na presença de ^3H -
 5 (R) α -metil-histamina (1 nM concentração final = Kd). Aglutinação não específica foi determinada utilizando-se um excesso de 200 vezes de diidrobrometo de (R) α -metil-histamina frio.

Todos os compostos foram testados sob uma única
 10 concentração em duplicatas. Os compostos que mostraram uma inibição de [^3H]-RAMH de mais de 50% foram testados novamente para se determinar IC_{50} em uma experiência de diluição em série. Calcularam-se K_i 's a partir de IC_{50} com base na equação de Cheng-Prusoff (Cheng, Y, Prusoff, WH (1973)
 15 Biochem Pharmacol 22, 3099-3108).

Os compostos da presente invenção exibem valores de K_i dentro da faixa de cerca de 1 nM até cerca de 1000 nM, preferentemente de cerca de 1 nM até cerca de 100 nM, e ainda com maior preferência cerca de 1 nM até cerca de 30 nM. A
 20 tabela seguinte mostra valores medidos para alguns compostos selecionados da presente invenção.

	K_i (nM)
Exemplo 9	28
Exemplo 52	123
Exemplo 68	156

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, parentérica ou tópica. Eles podem ser administrados, por exemplo, de forma 5 peroral, por exemplo, na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas de gelatina dura e macia, soluções, emulsões ou suspensões, de forma retal, por exemplo, na forma de supositórios, de forma parenteral, por exemplo, na forma de soluções de injeção ou soluções de infusão, ou 10 topicamente, por exemplo, na forma de unguentos, cremes ou óleos.

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

20 Materiais carreadores que são adequados são não apenas materiais carreadores inorgânicos, mas também materiais carreadores orgânicos. Assim, por exemplo, lactose, amido de milho ou seus derivados, talco, ácido esteárico ou os seus sais poderão ser utilizados como 25 materiais carreadores para comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas e cápsulas de gelatina dura. Materiais carreadores adequados para cápsulas de gelatina macia são,

por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras e polióis semi-sólidos e líquidos (entretanto, na dependência da natureza do ingrediente ativo, nenhum excipiente será requerido no caso das cápsulas de gelatina macia). Os materiais carreadores que são adequados para a produção de soluções e xaropes compreendem, por exemplo, água, polióis, sacarina, açúcar invertido e outros assemelhados. Os materiais portadores que são adequados para soluções injetáveis compreendem, por exemplo, água, álcoois, polióis, glicerol e óleos vegetais.

Os materiais portadores que são adequados para supositórios compreendem, por exemplo, óleos naturais ou endurecidos, ceras, gorduras e polióis semilíquidos ou líquidos. Os materiais carreadores que são adequados para preparados tópicos compreendem glicerídeos, glicerídeos semi-sintéticos e sintéticos, óleos hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, álcoois graxos líquidos, esteróis, polietileno glicóis e derivados de celulose.

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

A dosagem dos compostos da fórmula (I) poderá variar dentro de amplos limites, dependentes da enfermidade a ser controlada, da idade e da condição individual do

paciente, bem como da modalidade de administração e será, naturalmente, ajustada aos requisitos individuais em cada caso particular. Para pacientes adultos, entra em consideração uma dosagem diária de cerca de 1 a 1000 mg, especialmente cerca de 1 a 100 mg. Na dependência da dosagem é conveniente administrar a dosagem diária em várias unidades de dosagem.

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

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

15

EXEMPLOS

Exemplo 1

1-Isopropil-4-(4-fenil-tiazol-2-il)-piperidina

a) Etapa 1: Bromidrato 4-(4-fenil-tiazol-2-il)-piperidina
(Intermediário 1)

20

Uma mistura de 1 g (4,1 mmol) de *tert*-butil éster de ácido 4-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico (disponível comercialmente) e 0,816 g (4,1 mmol) de 2-bromo-1-fenil-etanona (disponível comercialmente) em 10 ml metanol foi submetida a agitação a 70°C durante 22 horas. Depois de evaporação para secagem o resíduo foi suspenso em dietil éter e filtrado. O resíduo lavado com dietil éter e secado sob

25

vácuo para proporcionar 1,279 g (96%) do composto do título na forma cristalina branca. (m/e): 245,2 (MH⁺(-HBr); 100%).

b) Etapa 2: 1-Isopropil-4-(4-fenil-tiazol-2-il)-piperidina

Uma mistura de 24,5 mg (0,1 mmol) bromidrato 4-
 5 (4-fenil-tiazol-2-il)-piperidina, excesso de acetona e excesso de triacetoxiboroidreto de sódio em 1 ml de THF e 20 μ l de ácido acético foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 16 horas. Depois da adição de 0,2 ml de água, 0,2 ml de metanol e 0,15 ml de NEt₃ a mistura foi
 10 purificada por HPLC de preparação em eluição de fase inversa com um gradiente de acetonitrilo / água (0,1% NEt₃) para proporcionar depois de evaporação do produto frações 12,8 mg (45%) do composto do título. (m/e): 287,3 (MH⁺; 100%).

De acordo com o procedimento descrito na etapa 1
 15 para a síntese do intermediário 1 os outros intermediários 2 a 33 foram preparados a partir de diferentes materiais de partida tais como estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1

Intermediário	Nome	Materiais de partida	MW	MH ⁺ (-HBr) encontrado [100%]
2	4-[4-(3,4-difluorofenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato	<i>tert</i> -butil éster de ácido 4-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico (disponível comercialmente) e 2-bromo-1-(3,4-difluorofenil)etanona (disponível	361,25	281,1

		comercialmente)		
3	4-(4-cicloexil-tiazol-2-il)-piperidina; bromidrato	<i>tert</i> -butil éster de ácido 4-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico (disponível comercialmente) e 2-bromo-1-cicloexil-etanona (Tetrahedron 26, 5611, 1970)	331,32	251,2
4	4-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato	<i>tert</i> -butil éster de ácido 4-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico (disponível comercialmente) e 2-bromo-1-(4-metoxi-fenil)-etanona (disponível comercialmente)	355,30	275,2
5	4-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato	<i>tert</i> -butil éster de ácido 4-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico (disponível comercialmente) e 2-bromo-1-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-etanona (disponível comercialmente)	292,38	293,2
6	4-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato	<i>tert</i> -butil éster de ácido 4-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico (disponível comercialmente) e 2-bromo-1-(2-metoxi-fenil)-etanona (disponível comercialmente)	355,30	275,2
7	2-metil-3-(2-piperidin-4-il-tiazol-4-il)-pirazina; bromidrato	<i>tert</i> -butil éster de ácido 4-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico (disponível comercialmente) e 2-bromo-1-(3-metil-pirazin-2-il)-etanona (WO	341,27	261,1

		2004/014884)		
8	4-[4-(2-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato	<i>tert</i> -butil éster de ácido 4-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico (disponível comercialmente) e 2-bromo-1-(2-trifluorometil-fenil)-etanona (disponível comercialmente)	393,27	313
9	4-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato	<i>tert</i> -butil éster de ácido 4-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico (disponível comercialmente) e 2-bromo-1-(4-cloro-fenil)-etanona (disponível comercialmente)	359,72	279,1
10	4-[4-(3-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato	<i>tert</i> -butil éster de ácido 4-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico (disponível comercialmente) e 2-bromo-1-(3-fluoro-fenil)-etanona (disponível comercialmente)	343,26	263
11	4-(5-metil-4-fenil-tiazol-2-il)-piperidina; bromidrato	<i>tert</i> -butil éster de ácido 4-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico (disponível comercialmente) e 2-bromo-1-fenil-propan-1-one (disponível comercialmente)	339,30	259,1
12	4-[4-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato	<i>tert</i> -butil éster de ácido 4-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico (disponível comercialmente) e 2-bromo-1-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etanona	411,26	331

		(disponível comercialmente)		
13	4-(2-piperidin-4-il-tiazol-4-il)-benzotrila; bromidrato	<i>tert</i> -butil éster de ácido 4-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico (disponível comercialmente) e 4-(2-bromo-acetil)-benzotrila (disponível comercialmente)	350,29	270
14	4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato	<i>tert</i> -butil éster de ácido 4-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico (disponível comercialmente) e 2-bromo-1-(4-trifluorometil-fenil)-etanona (disponível comercialmente)	393,27	313,1
15	4-[4-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato	<i>tert</i> -butil éster de ácido 4-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico (disponível comercialmente) e 2-bromo-1-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)-etanona (disponível comercialmente)	435,48	355,1
16	4-[4-(3-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato	<i>tert</i> -butil éster de ácido 4-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico (disponível comercialmente) e 2-bromo-1-(3-metoxi-fenil)-etanona (disponível comercialmente)	355,3	275
17	4-(4-p-tolil-tiazol-2-il)-piperidina; bromidrato	<i>tert</i> -butil éster de ácido 4-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico (disponível comercialmente) e	339,3	258,9

		2-bromo-1-(4-metil-fenil)-etanona (disponível comercialmente)		
18	4-[4-(4-difluorometoxifenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato	<i>tert</i> -butil éster de ácido 4-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico (disponível comercialmente) e 2-bromo-1-(4-difluorometoxifenil)-etanona (disponível comercialmente)	391,28	311
19	4-[4-(2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato	<i>tert</i> -butil éster de ácido 4-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico (disponível comercialmente) e 2-bromo-1-(2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-etanona (disponível comercialmente)	383,31	303,1
20	4-[4-(3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato	<i>tert</i> -butil éster de ácido 4-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico (disponível comercialmente) e 2-bromo-1-(3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-etanona (disponível comercialmente)	397,34	317
21	3-(2-piperidin-4-il-tiazol-4-il)-benzonitrila; bromidrato	<i>tert</i> -butil éster de ácido 4-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico (disponível comercialmente) e 3-(2-bromo-acetil)-benzonitrila (disponível comercialmente)	350,29	270,1
22	4-[4-(4-pirrolidin-1-il-	<i>tert</i> -butil éster de ácido 4-	394,38	313,7

	fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato	tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico (disponible comercialmente) e 2-bromo-1-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-etanona (disponible comercialmente)		
23	4-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato	<i>tert</i> -butil éster de ácido 4-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico (disponible comercialmente) e 2-bromo-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-etanona (disponible comercialmente)	409,27	329,4
24	4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato	<i>tert</i> -butil éster de ácido 4-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico (disponible comercialmente) e 2-bromo-1-(3-trifluorometil-fenil)-etanona (disponible comercialmente)	393,27	313,1
25	4-[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato	<i>tert</i> -butil éster de ácido 4-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico (disponible comercialmente) e 2-bromo-1-(3,4-dimetoxi-fenil)-etanona (disponible comercialmente)	385,33	305,3
26	4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-tiazol-2-il)-piperidina; bromidrato	<i>tert</i> -butil éster de ácido 4-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico (disponible comercialmente) e 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-bromo-etanona (disponible comercialmente)	369,29	288,8

27	4-[4-(4-bromo-fenil)-5-metil-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato	<i>tert</i> -butil éster de ácido 4-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico (disponível comercialmente) e 2-bromo-1-(4-bromo-fenil)-propan-1-ona (disponível comercialmente)	418,2	339
28	4-(2-piperidin-4-il-tiazol-4-il)-pyridine; dibromidrato	<i>tert</i> -butil éster de ácido 4-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico acid (disponível comercialmente) e 2-bromo-1-piridin-4-il-etanona (disponível comercialmente)	407,18	246,1
29	4-(4-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-piperidina; bromidrato	<i>tert</i> -butil éster de ácido 4-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico (disponível comercialmente) e 2-bromo-1-tiofen-3-il-etanona (disponível comercialmente)	331,3	250,9
30	4-(4-tiofen-2-il-tiazol-2-il)-piperidina; bromidrato	<i>tert</i> -butil éster de ácido 4-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico (disponível comercialmente) e 2-bromo-1-tiofen-2-il-etanona (disponível comercialmente)	331,3	250,9
31	4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato	<i>tert</i> -butil éster de ácido 4-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico (disponível comercialmente) e 2-bromo-1-(3,4-dicloro-fenil)-etanona (disponível comercialmente)	394,17	315

32	4-[4-(2,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato	<i>tert</i> -butil éster de ácido 4-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico (disponível comercialmente) e 2-bromo-1-(2,4-dimetoxi-fenil)-etanona (disponível comercialmente)	385,33	305,1
33	4-[4-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato	<i>tert</i> -butil éster de ácido 4-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico (disponível comercialmente) e 2-bromo-1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etanona (disponível comercialmente)	461,27	381,1

De acordo com o procedimento descrito para a síntese do Exemplo 1 sintetizaram-se outros derivados de tiazol a partir dos respectivos intermediários listados na Tabela 1 e os respectivos aldeídos ou cetonas mencionados na Tabela 2. Nos casos onde se fizeram reagir os intermediários de tiazol com cetonas a temperatura de reação foi mudada da temperature ambiente (usada nos casos onde se fizeram reagir intermediarios de tiazol com aldeídos) para 40°C. Os exemplos encontram-se compilados na Tabela 2 e compreendem do Exemplo 2 ao Exemplo 64.

Tabela 2

Exemplo No.	Nome	Materiais de partida	MW	MH ⁺ encontrado (100%)
2	1-ciclopentil-4-(4-fenil-tiazol-2-il)-piperidina	4-(4-fenil-tiazol-2-il)-piperidina; bromidrato (Intermediário 1) e ciclopentanona (disponível comercialmente)	312,5	312,2
3	4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isobutil-piperidina	4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato (Intermediário 2) e 2-metil-propionaldeído (disponível comercialmente)	336,4	337,3
4	4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina	4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato (Intermediário 2) e acetona (disponível comercialmente)	322,4	323,2
5	1-ciclopentil-4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina	4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato (Intermediário 2) e ciclopentanona (disponível comercialmente)	348,5	349,2
6	4-(4-cicloexil-tiazol-2-il)-1-isobutil-piperidina	4-(4-cicloexil-tiazol-2-il)-piperidina; bromidrato (Intermediário 3) e 2-metil-propionaldeído (disponível comercialmente)	306,5	307,3

7	4-(4-cicloexil-tiazol-2-il)- 1-ciclopentil-piperidina	4-(4-cicloexil-tiazol-2-il)- piperidina; bromidrato (Intermediário 3) e ciclopentanona (disponível comercialmente)	318,5	319,1
8	1-isobutil-4-[4-(4-metoxi- fenil)-tiazol-2-il]- piperidina	4-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2- il]-piperidina; bromidrato (Intermediário 4) e 2-metil-propionaldeído (disponível comercialmente)	330,5	331,2
9	1-isopropil-4-[4-(4- metoxi-fenil)-tiazol-2-il]- piperidina	4-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2- il]-piperidina; bromidrato (Intermediário 4) e acetona (disponível comercialmente)	316,5	317,2
10	1-ciclopentil-4-[4-(4- metoxi-fenil)-tiazol-2-il]- piperidina	4-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2- il]-piperidina; bromidrato (Intermediário 4) e ciclopentanona (disponível comercialmente)	342,5	343,2
11	4-[4-(2-fluoro-4-metoxi- fenil)-tiazol-2-il]-1- isobutil-piperidina	4-[4-(2-fluoro-4-metoxi- fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato (Intermediário 5) e 2-metil-propionaldeído (disponível comercialmente)	348,5	349,3
12	4-[4-(2-fluoro-4-metoxi- fenil)-tiazol-2-il]-1- isopropil-piperidina	4-[4-(2-fluoro-4-metoxi- fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato (Intermediário 5) e acetona (disponível comercialmente)	334,5	335,3
13	1-ciclopentil-4-[4-(2-	4-[4-(2-fluoro-4-metoxi-	360,5	361,2

	fluoro-4-metoxi-fenil)- tiazol-2-il]-piperidina	fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato (Intermediário 5) e ciclopentanona (disponível comercialmente)		
14	1-isobutil-4-[4-(2-metoxi- fenil)-tiazol-2-il]- piperidina	4-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2- il]-piperidina; bromidrato (Intermediário 6) e 2-metil-propionaldeído (disponível comercialmente)	330,5	331,2
15	1-isopropil-4-[4-(2- metoxi-fenil)-tiazol-2-il]- piperidina	4-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2- il]-piperidina; bromidrato (Intermediário 6) e acetona (disponível comercialmente)	316,5	317,2
16	1-ciclopentil-4-[4-(2- metoxi-fenil)-tiazol-2-il]- piperidina	4-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2- il]-piperidina; bromidrato (Intermediário 6) e ciclopentanona (disponível comercialmente)	342,5	343,2
17	2-[2-(1-isobutil-piperidin- 4-il)-tiazol-4-il]-3-metil- pirazina	2-metil-3-(2-piperidin-4-il- tiazol-4-il)-pirazina; bromidrato (Intermediário 7) e 2-metil-propionaldeído (disponível comercialmente)	316,5	317,2
18	2-[2-(1-ciclopentil- piperidin-4-il)-tiazol-4-il]- 3-metil-pirazina	2-metil-3-(2-piperidin-4-il- tiazol-4-il)-pirazina; bromidrato (Intermediário 7) e ciclopentanona (disponível comercialmente)	328,5	329,3
19	1-isobutil-4-[4-(2-	4-[4-(2-trifluorometil-fenil)-	368,5	369,1

	trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina	tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato (Intermediário 8) e 2-metil-propionaldeído (disponível comercialmente)		
20	1-ciclopentil-4-[4-(2-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina	4-[4-(2-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato (Intermediário 8) e ciclopentanona (disponível comercialmente)	380,5	381,3
21	4-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isobutil-piperidina	4-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato (Intermediário 9) e 2-metil-propionaldeído (disponível comercialmente)	334,9	335,3
22	4-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina	4-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato (Intermediário 9) e acetona (disponível comercialmente)	320,9	321,1
23	4-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-1-ciclopentil-piperidina	4-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato e ciclopentanona (disponível comercialmente)	346,9	347,1
24	4-[4-(3-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isobutil-piperidina	4-[4-(3-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato (Intermediário 10) e 2-metil-propionaldeído (disponível comercialmente)	318,5	319,2
25	4-[4-(3-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina	4-[4-(3-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato (Intermediário 10) e	304,4	305,2

		acetona (disponível comercialmente)		
26	1-ciclopentil-4-[4-(3-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina	4-[4-(3-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato (Intermediário 10) e ciclopentanona (disponível comercialmente)	330,5	331,2
27	1-ciclopentil-4-(5-metil-4-fenil-tiazol-2-il)-piperidina	4-(5-metil-4-fenil-tiazol-2-il)-piperidina; bromidrato (Intermediário 11) e ciclopentanona (disponível comercialmente)	326,5	327,2
28	4-[4-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina	4-[4-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato (Intermediário 12) e acetona (disponível comercialmente)	372,4	373,1
29	4-[2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-benzonitrila	4-(2-piperidin-4-il-tiazol-4-il)-benzonitrila; bromidrato (Intermediário 13) e acetona (disponível comercialmente)	311,5	312,3
30	1-isopropil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina	4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato (Intermediário 14) e acetona (disponível comercialmente)	354,4	355,3
31	1-isopropil-4-[4-(3-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina	4-[4-(3-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato (Intermediário 16) e acetona (disponível	316,5	317,2

		comercialmente)		
32	1-isopropil-4-(4-p-tolil-tiazol-2-il)-piperidina	4-(4-p-tolil-tiazol-2-il)-piperidina; bromidrato (Intermediário 17) e acetona (disponível comercialmente)	300,5	301,3
33	4-[4-(4-difluorometoxifenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina	4-[4-(4-difluorometoxifenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato (Intermediário 18) e acetona (disponível comercialmente)	352,4	353,2
34	4-[4-(2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina	4-[4-(2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)-tiazol-2-il]-piperidina (Intermediário 19); bromidrato e acetona (disponível comercialmente)	344,5	345,2
35	4-[4-(3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina	4-[4-(3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato (Intermediário 20) e acetona (disponível comercialmente)	358,5	359,2
36	3-[2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-benzotrila	3-(2-piperidin-4-il-tiazol-4-il)-benzotrila; bromidrato (Intermediário 21) e acetona (disponível comercialmente)	311,5	312,3
37	1-isopropil-4-[4-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina	4-[4-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato (Intermediário	355,5	356,4

		22) e acetona (disponível comercialmente)		
38	1-isopropil-4-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina	4-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato (Intermediário 23) e acetona (disponível comercialmente)	370,4	371,2
39	1-isopropil-4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina	4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato (Intermediário 24) e acetona (disponível comercialmente)	354,4	355,3
40	4-[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina	4-[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato (Intermediário 25) e acetona (disponível comercialmente)	346,5	347,2
41	4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-tiazol-2-il)-1-isopropil-piperidina	4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-tiazol-2-il)-piperidina; bromidrato (Intermediário 26) e acetona (disponível comercialmente)	330,5	331,2
42	4-[4-(4-bromo-fenil)-5-metil-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina	4-[4-(4-bromo-fenil)-5-metil-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato (Intermediário 27) e acetona (disponível comercialmente)	379,4	379,2

43	1-isopropil-4-(4-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-piperidina	4-(4-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-piperidina; bromidrato (Intermediário 29) e acetona (disponível comercialmente)	292,5	293,2
44	1-isopropil-4-(4-tiofen-2-il-tiazol-2-il)-piperidina	4-(4-tiofen-2-il-tiazol-2-il)-piperidina; bromidrato (Intermediário 30) e acetona (disponível comercialmente)	292,5	293,2
45	4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina	4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato (Intermediário 31) e acetona (disponível comercialmente)	355,3	355,2
46	4-[4-(2,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina	4-[4-(2,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato (Intermediário 32) e acetona (disponível comercialmente)	346,5	347,1
47	4-[2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-benzonitrila	4-(2-piperidin-4-il-tiazol-4-il)-benzonitrila; bromidrato (Intermediário 13) e ciclopentanona (disponível comercialmente)	337,5	338,3
48	1-ciclopentil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina	4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato (Intermediário 14) e ciclopentanona (disponível comercialmente)	380,5	381,3
49	1-ciclopentil-4-[4-	4-[4-(5,5,8,8-tetrametil-	422,7	423,3

	(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)-tiazol-2-il]-piperidina	5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato (Intermediário 15) e ciclopentanona (disponível comercialmente)		
50	1-ciclopentil-4-[4-(3-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina	4-[4-(3-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato (Intermediário 16) and ciclopentanona (disponível comercialmente)	342,5	343,1
51	1-ciclopentil-4-[4-(4-difluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina	4-[4-(4-difluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato (Intermediário 18) e ciclopentanona (disponível comercialmente)	378,5	379,3
52	1-ciclopentil-4-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-tiazol-2-il]-piperidina	4-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato (Intermediário 19) e ciclopentanona (disponível comercialmente)	370,5	371,1
53	1-ciclopentil-4-[4-(3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-tiazol-2-il]-piperidina	4-[4-(3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato (Intermediário 20) e ciclopentanona (disponível comercialmente)	384,5	385,2
54	3-[2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-benzonitrila	3-(2-piperidin-4-il-tiazol-4-il)-benzonitrila; bromidrato (Intermediário 21) e	337,5	338,3

		ciclopentanona (disponível comercialmente)		
55	1-ciclopentil-4-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina	4-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato (Intermediário 23) e ciclopentanona (disponível comercialmente)	396,5	397,3
56	1-ciclopentil-4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina	4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato (Intermediário 24) e ciclopentanona (disponível comercialmente)	380,5	381,3
57	1-ciclopentil-4-[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina	4-[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato (Intermediário 25) e ciclopentanona (disponível comercialmente)	372,5	373,1
58	4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-tiazol-2-il)-1-ciclopentil-piperidina	4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-tiazol-2-il)-piperidina; bromidrato (Intermediário 26) e ciclopentanona (disponível comercialmente)	356,5	357,2
59	4-[4-(4-bromo-fenil)-5-metil-tiazol-2-il]-1-ciclopentil-piperidina	4-[4-(4-bromo-fenil)-5-metil-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato (Intermediário 27) e ciclopentanona (disponível comercialmente)	405,4	405,3
60	4-[2-(1-ciclopentil-	4-(2-piperidin-4-il-tiazol-4-il)-	313,5	314,2

	piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-pyridine	pyridine; dibromidrato (Intermediário 28) e ciclopentanona (disponível comercialmente)		
61	1-ciclopentil-4-(4-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-piperidina	4-(4-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-piperidina; bromidrato (Intermediário 29) e ciclopentanona (disponível comercialmente)	318,5	319,2
62	1-ciclopentil-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina	4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato (Intermediário 31) e ciclopentanona (disponível comercialmente)	381,4	381
63	1-ciclopentil-4-[4-(2,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina	4-[4-(2,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato (Intermediário 32) e ciclopentanona (disponível comercialmente)	372,5	373,1
64	4-[4-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-1-ciclopentil-piperidina	4-[4-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromidrato (Intermediário 33) e ciclopentanona (disponível comercialmente)	448,5	449,2

Exemplo 65

(4-Cloro-fenil)-amida de ácido 2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico

- 5 a) Etapa 1: Etil éster de ácido 2-piperidin-4-il-tiazol-4-carboxílico

Uma mistura de 10 g (41 mmol) de *tert*-butil éster de ácido 4-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico (disponível comercialmente) e 7,98 g (41 mmol) de etil bromopiruvato (disponível comercialmente) em 120 ml de etanol
5 foi submetida a agitação a 70°C durante 90 minutos. A mistura foi evaporada para secagem, adicionou-se Na₂CO₃ aquoso e o resíduo foi extraído com etil acetato. As fases orgânicas foram lavadas com NaCl aquoso, secadas com MgSO₄ e evaporadas para secagem. O resíduo foi purificado em eluição
10 de sílica com DCM/MeOH/25% NH₃ em água 100/20/1 para proporcionar depois da evaporação frações do produto 7,28 g (74%) do composto do título na forma de um sólido castanho claro.

b) Etapa 2: Etil éster de ácido 2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
15

Uma mistura de 2 g (8,3 mmol) etil éster de ácido 2-piperidin-4-il-tiazol-4-carboxílico, 0,67 g acetona, 1,2 ml de ácido acético e 2,47 g (11,6 mmol) de triacetoxiboroidreto de sódio em 20 ml de THF foi submetida a
20 agitação a 40°C durante 18 horas. Depois de evaporação para secagem o resíduo foi extraído com 3 x 250 ml de etil acetato e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com 2xNaHCO₃, NaCl aquoso, secadas com MgSO₄ e evaporadas para proporcionarem 1,9 g (83%) do composto do título na forma de
25 um sólido cor de laranja. (m/e): 283,0 (MH⁺; 100%).

c) Etapa 3: Ácido 2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-4-

carboxílico; cloridrato

Uma mistura de 1,9 g (6,7 mmol) etil éster de ácido 2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico e 5,7 ml de HCl aquoso (37%) em 13 ml de água foi submetida a
5 agitação a 95°C durante 21 horas. A mistura foi evaporada para secagem e usada sem qualquer outra purificação na etapa consecutiva. (m/e): 255,3 (MH(-HCl)⁺; 100%).

d) Etapa 4: (4-Cloro-fenil)-amida de ácido 2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico

10 Uma mistura de 29,1 mg (0,1 mmol) de ácido 2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico; cloridrato, 35,3 mg (0,11 mmol) 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil urônio tetrafluoroborato, 14,03 mg (0,11 mol) 4-cloroanilina e 140 µl (0,5 mmol) N-etildiisopropilamina em 1
15 ml de DMF foi levada a reagir sob temperatura ambiente durante um período de tempo prolongado. A mistura foi tratada com 50 µl de trietilamina e submetida a purificação por HPLC de preparação em eluição de material de fase inversa com um gradiente de acetonitrila/água/trietilamina (0,05%).
20 As frações de produto foram evaporadas para secagem para proporcionarem 10,6 mg (29%) do composto do título. MS (m/e): 364,1 (MH⁺, 100%).

Exemplo 66

25 [2-(1-Ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona

a) Etapa 1: Etil éster de ácido 2-(1-ciclopentil-piperidin-4-

il)-tiazol-4-carboxílico

De acordo com um procedimento descrito para a síntese do Exemplo 65b (etapa 2, etil éster de ácido (2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico) o composto do título foi sintetizado a partir de etil éster de ácido 2-piperidin-4-il-tiazol-4-carboxílico e ciclopentanona (disponível comercialmente). MS (m/e): 309,3 (MH⁺, 100%).

b) Etapa 2: ácido 2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico

De acordo com o procedimento descrito para a síntese do Exemplo 65c (etapa 3, ácido (2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico) o composto do título foi sintetizado a partir de etil éster de ácido 2-piperidin-4-il-tiazol-4-carboxílico. MS (m/e): 281,0 (MH⁺, 100%).

c) Etapa 3: [2-(1-Ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona

De acordo com o procedimento descrito para a síntese do Exemplo 65d (etapa 4, ácido 2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico (4-cloro-fenil)-amida) o composto do título foi sintetizado a partir de ácido 2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico e de 2-metilpirrolidina. MS (m/e): 348,4 (MH⁺, 100%).

De acordo com o procedimento descrito para a síntese do Exemplo 66 sintetizaram-se mais derivados de tiazol amida a partir de ácido 2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico e a respectiva amina mencionada na

Tabela 3. Os exemplos encontram-se compilados na Tabela 3 e compreendem do Exemplo 67 ao Exemplo 73.

Tabela 3

Exemplo No.	Nome	Materiais de partida	MW	MH ⁺ encontrado (100%)
67	[2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(3-metil-piperidin-1-il)-metanona	Ácido 2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico e 3-metil-piperidina (disponível comercialmente)	361,6	362,3
68	[2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(2-metil-piperidin-1-il)-metanona	Ácido 2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico e 2-metil-piperidina (disponível comercialmente)	361,6	362,3
69	azepan-1-il-[2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-metanona	Ácido 2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico e azepano (disponível comercialmente)	361,6	362,3
70	[2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(3,4-diidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona	Ácido 2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico e 3,4-diidro-1H-isoquinolina (disponível comercialmente)	395,6	396,3
71	Fenilamida de ácido 2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico	Ácido 2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico e anilina (disponível comercialmente)	355,5	356,3
72	(4-cloro-fenil)-amida de	Ácido 2-(1-ciclopentil-	389,9	390,2

	ácido 2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico	piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico e 4-cloroanilina (disponível comercialmente)		
73	(3-metoxi-fenil)-amida de ácido 2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico	Ácido 2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico e 3-metoxianilina (disponível comercialmente)	385,5	386,3

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
Polyethylene glycol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
Óxido de ferro (amarelo)	0,8 mg	1,6 mg
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 proporcionarem núcleos de 120 ou de 350 mg, respectivamente. Os núcleos são laqueados com uma solução / suspensão do revestimento de película
5 mencionado anteriormente.

Exemplo B

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

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

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

Exemplo C

Soluções para injeção podem ter a composição exposta em seguida:

Composto da fórmula (I)	3,0 mg
Gelatina	150,0 mg
Fenol	4,7 gm
Carbonato de sódio	para um pH final de 7,0
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 parcialm. 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.

10

Exemplo E

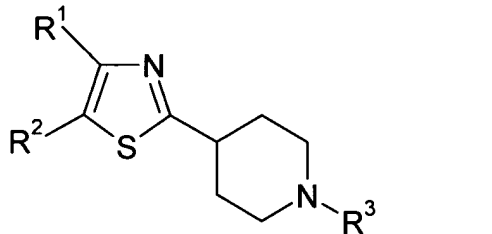
Sachês contendo os seguintes ingredientes podem ser manufaturados de uma maneira convencional:

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
Polyvinylpyrrolidone K 30	10,0 mg
Estearato de magnésio	10,0 mg
Aditivos aromatizantes	1,0 mg

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

REIVINDICAÇÕES

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



5 em que

R¹ é selecionado a partir do grupo que consiste de fenil não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila inferior, halogênio, halogenálquila inferior, alcoxila inferior, halogenálcoxila inferior, ciano, pirrolil e hidroxi-
 10 alquila inferior, tetraidronaftalenil não-substituído ou substituído com de um a quatro grupos selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila inferior, halogênio, halogenálquila inferior, alcoxila inferior, halogenálcoxila inferior, ciano, pirrolil e hidroxi-
 15 alquila inferior; benzo[1,3]dioxolil, benzo[1,4]dioxepinil, cicloalquila, piridil não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila inferior, halogênio, halogenálquila inferior, alcoxila in-
 20 alquila inferior, alcoxila inferior, halogenálcoxila inferior, ciano, pirrolil e hidroxi-
 25 alquila inferior;

ferior, halogenalcóxila inferior, ciano, pirrolil e hidroxialquila inferior,
pirazinil não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila inferior, halogênio, halogenalquila inferior, alcóxila inferior, halogenalcóxila inferior, ciano, pirrolil e hidroxialquila inferior,
tienil não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila inferior, halogênio, halogenalquila inferior, alcóxila inferior, halogenalcóxila inferior, ciano, pirrolil e hidroxialquila inferior, e
 R^2 é hidrogênio ou alquila inferior;
 R^3 é C_3 - C_8 -alquila ou cicloalquila;
e os seus sais farmacêticamente aceitáveis.

2 - Compostos da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizados pelo fato de** que R^1 é selecionado a partir do grupo que consiste de fenil não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila inferior, halogênio, halogenalquila inferior, alcóxila inferior, halogenalcóxila inferior, ciano, pirrolil e hidroxialquila inferior,
tetraidronaftalenil não-substituído ou substituído com de um a quatro grupos selecionados indepen-

dentemente a partir do grupo que consiste de alquila inferior, halogênio, halogenalquila inferior, alcoxila inferior, halogenalcoxila inferior, ciano, pirrolil e hidroxialquila inferior;

5 benzo[1,3]dioxolil,
benzo[1,4]dioxopinil,
cicloalquila,
piridil não-substituído ou substituído com um ou
dois grupos selecionados independentemente a
10 partir do grupo que consiste de alquila inferior,
halogênio, halogenalquila inferior, alcoxila inferior,
halogenalcoxila inferior, ciano, pirrolil
e hidroxialquila inferior,
pirazinil não-substituído ou substituído com um ou
15 dois grupos selecionados independentemente a
partir do grupo que consiste de alquila inferior,
halogênio, halogenalquila inferior, alcoxila inferior,
halogenalcoxila inferior, ciano, pirrolil
e hidroxialquila inferior, e
20 tienil não-substituído ou substituído com um ou
dois grupos que são selecionados independentemente a
partir do grupo que consiste de alquila inferior, halogênio,
halogenalquila inferior, alcoxila inferior, halogenalcoxila inferior,
ciano, pirrolil e hidroxialquila inferior,
25 la inferior.

3 - Compostos da fórmula I, de acordo com as reivindicações 1 ou 2, **caracterizados pelo fato de** que R¹ é fenil não-substituído ou substituído com um ou

dois grupos selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila inferior, halogênio, halogenalquila inferior, alcoxila inferior, halogenalcoxila inferior, ciano, pirrolil e hidroxialquila inferior.

5 or.

4 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizados pelo fato de** que R^1 é fenil substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de alquila inferior, halogênio, halogenalquila inferior, alcoxila inferior, halogenalcoxila inferior, ciano, pirrolil e hidroxialquila inferior.

10

5 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R^1 é fenil substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de halogênio, alcoxila inferior, halogenalcoxila inferior e pirrolil.

20

6 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizados pelo fato de** que R^2 é hidrogênio.

7 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizados pelo fato de** que R^2 é alquila inferior.

25

8 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizados pelo fato de** que R^3 é C_3 - C_8 -alquila.

9 - Compostos da fórmula I, de acordo com

qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizados pelo fato de** que R³ é isopropil ou isobutil.

10 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizados pelo fato de** que R³ é cicloalquila,

11 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 e 10, **caracterizados pelo fato de** que R³ é ciclopentil

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

1-isopropil-4-(4-fenil-tiazol-2-il)-piperidina,

1-ciclopentil-4-(4-fenil-tiazol-2-il)-piperidina,

4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isobutil-piperidina,

4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina,

1-ciclopentil-4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,

4-(4-cicloexil-tiazol-2-il)-1-isobutil-piperidina,

4-(4-cicloexil-tiazol-2-il)-1-ciclopentil-piperidina,

1-isobutil-4-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,

1-isopropil-4-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,

- 1-ciclopentil-4-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-
piperidina,
- 4-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-1-isobutil-
piperidina,
- 5 4-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-1-
isopropil-piperidina
- 1-ciclopentil-4-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-tiazol-2-
il]-piperidina,
- 1-isobutil-4-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-
10 piperidina,
- 1-isopropil-4-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-
piperidina,
- 1-ciclopentil-4-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-
piperidina,
- 15 2-[2-(1-isobutil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-3-metil-
pirazina,
- 2-[2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-3-
metil-pirazina,
- 1-isobutil-4-[4-(2-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-
20 piperidina,
- 1-ciclopentil-4-[4-(2-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-
il]-piperidina,
- 4-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isobutil-
piperidina,

- 4-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-
piperidina,
- 4-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-1-ciclopentil-
piperidina,
- 5 4-[4-(3-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isobutil-
piperidina,
- 4-[4-(3-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-
piperidina,
- 1-ciclopentil-4-[4-(3-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-
10 piperidina,
- 1-ciclopentil-4-(5-metil-4-fenil-tiazol-2-il)-
piperidina,
- 4-[4-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-1-
isopropil-piperidina,
- 15 4-[2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-
benzonnitrilo,
- 1-isopropil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-
piperidina,
- 1-isopropil-4-[4-(3-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-
20 piperidina,
- 1-isopropil-4-(4-p-tolil-tiazol-2-il)-piperidina,
- 4-[4-(4-difluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-
piperidina,
- 4-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-tiazol-2-il]-1-
25 isopropil-piperidina,

- 4-[4-(3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina,
3-[2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-benzonitrilo,
- 5 1-isopropil-4-[4-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
1-isopropil-4-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
1-isopropil-4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-
10 piperidina,
4-[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina,
4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-tiazol-2-il)-1-isopropil-piperidina,
- 15 4-[4-(4-bromo-fenil)-5-metil-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina,
1-isopropil-4-(4-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-piperidina,
1-isopropil-4-(4-tiofen-2-il-tiazol-2-il)-piperidina,
4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-
20 piperidina,
4-[4-(2,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina,
4-[2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-benzonitrilo,

- 1-ciclopentil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
- 1-ciclopentil-4-[4-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-2-il)-tiazol-2-il]-piperidina,
- 5 1-ciclopentil-4-[4-(3-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
- 1-ciclopentil-4-[4-(4-difluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
- 1-ciclopentil-4-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-tiazol-2-il]-piperidina,
- 10
- 1-ciclopentil-4-[4-(3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-tiazol-2-il]-piperidina,
- 3-[2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-benzonitrilo,
- 15 1-ciclopentil-4-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
- 1-ciclopentil-4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
- 1-ciclopentil-4-[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
- 20
- 4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-tiazol-2-il)-1-ciclopentil-piperidina,
- 4-[4-(4-bromo-fenil)-5-metil-tiazol-2-il]-1-ciclopentil-piperidina,

4-[2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-
piridina,

1-ciclopentil-4-(4-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-piperidina,

1-ciclopentil-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-
5 piperidina,

1-ciclopentil-4-[4-(2,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-
piperidina,

4-[4-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-1-
ciclopentil-piperidina,

10 e os seus sais farmacêuticamente aceitável.

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

1-isopropil-4-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-
15 piperidina,

1-ciclopentil-4-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-
piperidina,

4-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-1-
isopropil-piperidina

20 1-ciclopentil-4-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-tiazol-2-
il]-piperidina,

1-ciclopentil-4-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-
piperidina,

4-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-
25 piperidina,

4-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-1-ciclopentil-
piperidina,

1-isopropil-4-[4-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-tiazol-2-
il]-piperidina,

5 4-[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-
piperidina,

4-[4-(2,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-
piperidina,

1-ciclopentil-4-[4-(4-difluorometoxi-fenil)-tiazol-2-
10 il]-piperidina,

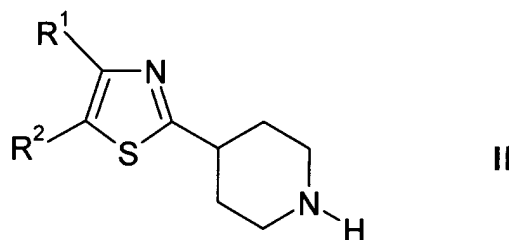
4-[4-(4-bromo-fenil)-5-metil-tiazol-2-il]-1-
ciclopentil-piperidina,

1-ciclopentil-4-[4-(2,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-
piperidina,

15 e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

14 - Processo para a manufatura de compos-
tos, conforme descrito em qualquer uma das reivindica-
ções 1 a 13, **caracterizado pelo fato de** que esse pro-
cesso compreende:

20 fazer reagir um composto da fórmula II



em que R¹ e R² são tais como definidos na reivindi-
cação 1, com um aldeído ou cetona da fórmula III

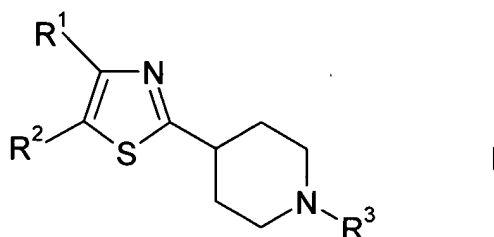
R'R''C=O

III

em que R' é C₁-C₇-alquila e R'' é C₁-C₆-alquila ou hidrogênio ou em que R' e R'' formam em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão vinculados um anel de

5 cicloalquila,

para obter-se um composto da fórmula I



em que R¹, R² e R³ são tais como definidos na reivindicação 1,

10 e, se desejado,

converter o composto obtido em um sal farmacologicamente aceitável.

15 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, **caracterizados por** serem manufaturados pelos processos de acordo com a reivindicação 14.

16 - Composições farmacêuticas, **caracterizadas pelo fato de** compreenderem um composto conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, e um carreador e/ou adjuvante farmacologicamente aceitáveis.

20

17 - Composições farmacêuticas, de acordo com a reivindicação 16, **caracterizadas pelo fato de** serem para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de

25

H3.

18 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, **caracterizados pelo fato de serem para o uso como substâncias terapêuticamente ati-**
5 **vas.**

19 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, **caracterizados por** serem para o uso como substâncias terapêuticamente ativas para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão
10 associadas com a modulação de receptores de H3.

20 - Uso de compostos, conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, **caracterizado por** ser para a preparação de medicamentos para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão as-
15 sociadas com a modulação de receptores de H3.

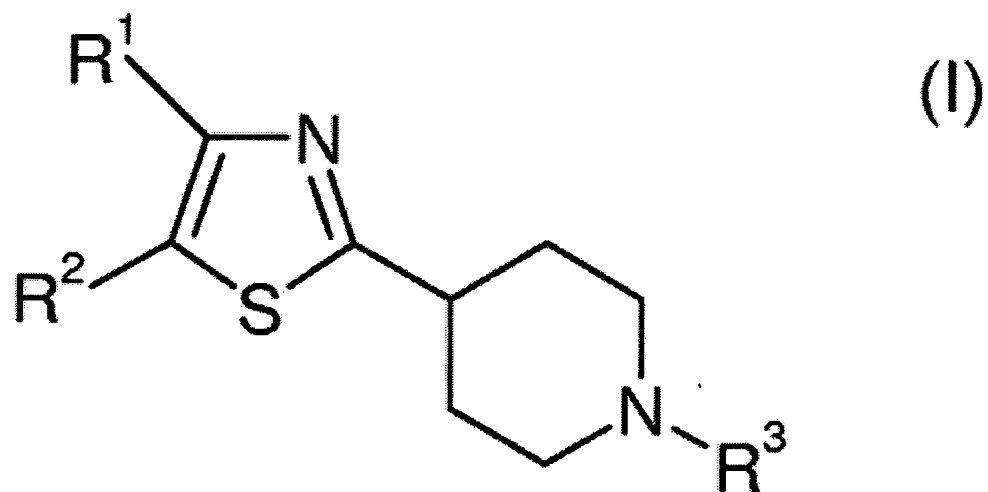
21 - Uso, de acordo com a reivindicação 20, **caracterizado por** ser para o tratamento e/ou prevenção de obesidade.

22 - Uso de um composto da fórmula I, conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a
20 13, **caracterizado por** ser para a manufatura de um medicamento para o tratamento ou prevenção de obesidade em um paciente que também está recebendo tratamento com um inibidor de lípases.

23 - Uso de um composto da fórmula I, conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a
25 15, **caracterizado por** ser para a manufatura de um medicamento para o tratamento ou prevenção de diabetes do

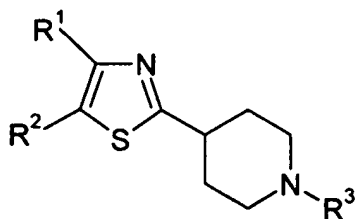
tipo II em um paciente que também está recebendo tratamento com um agente anti-diabético.

24 - Uso de um composto da fórmula I, conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a 5 13, **caracterizado por** ser para a manufatura de um medicamento para o tratamento ou prevenção de dislipidemias em um paciente que também está recebendo tratamento com um agente de abaixamento de lipídeos.



RESUMOCOMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS COMPREENDEM E USOS DESTAS

A presente invenção refere-se aos compostos da fórmula I



em que R¹, R² e R³ são tais como definidos nas reivindicações. Ela refere-se ainda aos seus sais farmacêuticamente aceitáveis, bem como às composições farmacêuticas que compreendem estes compostos e aos métodos para a sua preparação. Os compostos são de utilidade para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de H3.