

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

(21) **PI0709612-7 A2**

(22) Data de Depósito: 08/03/2007
(43) Data da Publicação: 19/07/2011
(RPI 2115)



(51) *Int.Cl.:*

C07D 401/10 2006.01
C07D 403/10 2006.01
C07D 471/04 2006.01
C07D 471/14 2006.01
A61K 31/404 2006.01
A61P 25/00 2006.01

(54) Título: **COMPOSTO DE FÓRMULA I; MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM DISTÚRBIO NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL RELACIONADO OU AFETADO PELO RECEPTOR HISTAMINA-3 EM UM PACIENTE QUE NECESSITA DESTE TRATAMENTO; MÉTODO PARA A INIBIÇÃO DO RECEPTOR H3; COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA; E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO DE FÓRMULA I**

(57) Resumo: COMPOSTO DE FÓRMULA I; MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM DISTÚRBIO NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL RELACIONADO OU AFETADO PELO RECEPTOR HISTAMINA-3 EM UM PACIENTE QUE NECESSITA DESTE TRATAMENTO; MÉTODO PARA A INIBIÇÃO DO RECEPTOR H3; COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA; E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO DE FÓRMULA I. A presente invenção proporciona um composto de fórmula I e o uso do mesmo para o tratamento de um distúrbio no sistema nervoso central relacionado ou afetado pelo receptor histamina-3.

(30) Prioridade Unionista: 15/03/2006 US 60/782,513,
15/11/2006 US 60/859,079

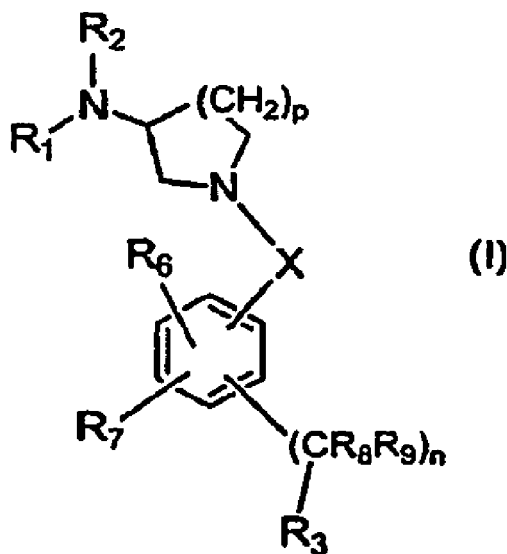
(73) Titular(es): Wyeth

(72) Inventor(es): Albert Jean Robichaud, Derek Cecil Cole, Ji-In Kim, Jonathan Laird Gross, Joseph Raymond Stock, Magda Asselin, William Ronald Solvibile

(74) Procurador(es): Trench, Rossi e Watanabe

(86) Pedido Internacional: PCT US2007005776 de 08/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/108936 de 27/09/2007





"COMPOSTO DE FÓRMULA I; MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM DISTÚRBIO NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL RELACIONADO OU AFETADO PELO RECEPTOR HISTAMINA-3 EM UM PACIENTE QUE NECESSITA DESTE TRATAMENTO; MÉTODO PARA A INIBIÇÃO DO RECEPTOR H3; COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA; E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO DE FÓRMULA I"

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O receptor de histamina-3 (H3) é um dos quatro subtipos de receptor de histamina (H1-H4), sendo que todos são membros da maior superfamília de receptores, receptor acoplado à proteína-G (GPCR). O receptor H3 é predominantemente expresso no sistema nervoso central. No cérebro, fica localizado em regiões associadas com aprendizado e memória, tal como, o córtex cerebral, hipocampo e estriado. O receptor H3 atua tanto como auto quanto heteroreceptor para regular a liberação de histamina e outros neurotransmissores. Dentro do córtex, o receptor H3 surge para modificar diretamente a liberação de GABA dos interneurônios corticais. O antagonismo do receptor H3 produz uma redução na liberação de GABA e a desinibição do sistema colinérgico cortical, resultando em níveis aumentados de acetilcolina (Bacciottini, L. et al, Behavioral Brain Research, 124, 2001, 183-194). Além da regulação direta da neurotransmissão colinérgica, o receptor H3 foi mostrado para modular a liberação de dopamina, serotonina e norepinefrina (Leurs, R., et al, Trends in Pharmacological Sciences, 19, 1998, 177-183). Uma autópsia em humanos sugere que uma redução nos níveis de histamina no cérebro pode contribuir para o

declínio cognitivo que ocorre em doença de Alzheimer, de maneira direta ou através do sistema colinérgico (Panula, P., et al, Neuroscience, 82, 1998, 993-997). Os agonistas H3 foram registrados para prejudicar a memória em várias

5 tarefas, tais como, reconhecimento de objetos, rejeição passiva (Blandina, P., et al, British Journal of Pharmacology, 119(8), 1996, 1656-1664) e memória olfativa social (Prast, H., et al, 734, 1996, 316-318), enquanto que os antagonistas H3 foram registrados para resgatar comprometimentos produzidos

10 de forma farmacológica ou genética, ou seja, Miiazaky, S., et al, Life Sciences, 61, 1997, 355-361; Meguro, K., et al, Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 50, 1995, 321-325; Fox, G. B., et. al, Behavioral Brain Research, 131, 2002, 151-161; and Komater, V. A., et al, Psychopharmacology, 167,

15 2003, 363-372.

O acúmulo de dados neuroanatômicos, neuroquímicos, farmacológicos e comportamentais sustentam o conceito que os antagonistas do receptor H3 podem aprimorar o desempenho cognitivo em condições de doença, tais como, comprometimento

20 cognitivo leve e doença de Alzheimer e podem possuir um valor terapêutico no tratamento de transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (ADHD), esquizofrenia, obesidade e distúrbios do sono.

Portanto, um objetivo dessa invenção é proporcionar

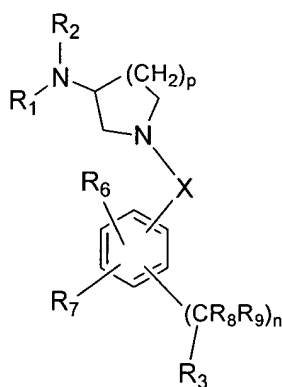
25 compostos que são inibidores do receptor H3 e são úteis como agentes terapêuticos no tratamento de uma variedade de distúrbios do sistema nervoso central relacionados ou afetados pelo receptor H3.

Outro objetivo dessa invenção é proporcionar métodos terapêuticos e composições farmacêuticas úteis no tratamento de distúrbios do sistema nervoso central relacionados ou afetados pelo receptor H3.

Uma característica dessa invenção é que os compostos proporcionados também podem ser úteis em estudos adicionais e para elucidar o receptor H3.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona um composto azaciclilamina N-substituído da fórmula I



(I)

onde

X é CO, CH₂ ou SO_m;

p e n consistem individualmente em um número inteiro de 1, 2 ou 3;

m é 0 ou um número inteiro de 1 ou 2;

cada R₁ e R₂ é independentemente H ou um grupo alquila opcionalmente substituído ou R₁ e R₂ podem ser obtidos juntamente com o átomo ao qual esses estão ligados para formar um anel de 4 a 7 membros opcionalmente subs-

tituído que contém opcionalmente um ou dois heteroátomos adicionais selecionados entre N, O ou S

R_3 é NR_4R_5 ou um grupo heteroarila, sendo que cada grupo é opcionalmente substituído;

5 R_4 e R_5 são obtidos juntamente com o átomo ao qual esses estão ligados para formar um sistema de anel de 9 a 15 membros bicíclico, tricíclico ou tetracíclico fundido opcionalmente substituído que contém opcionalmente um a três heteroátomos adicionais selecionados entre N, O ou S;

10 cada R_6 e R_7 é independentemente H, halogênio, OR_{10} ou um grupo alquila, alquenila, alquinila, cicloalquil, cicloeteroalquil, arila ou heteroaril opcionalmente substituído;

15 cada R_8 e R_9 é independentemente H, ou um grupo alquila, cicloalquil, ou arila opcionalmente substituído; e

R_{10} é H ou um grupo alquila opcionalmente substituído; ou

um estereoisômero desse ou um sal farmacêuticamente aceitável desse.

20 A presente invenção também proporciona métodos e composições úteis para o tratamento terapêutico de distúrbios do sistema nervoso central relacionados ou afetados pelo receptor de Histamina-3.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

25 A doença de Alzheimer (AD) é caracterizada por uma perda progressiva de memória e da função cognitiva e é a causa mais comum de demência nos idosos. Acredita-se que a AD afete aproximadamente 15 a 20 milhões de pessoas por todo

o mundo. O objetivo do tratamento em AD, além de reverter o processo da doença, é aprimorar ou ao menos retardar a perda de memória e cognição e manter a função independente em pacientes com doenças leves a moderadas. A AD é

5 caracterizada por inúmeros déficits na função dos neurotransmissores (Möller, H-J., *European Neuropsychopharmacology*, 9, 1999, S53-S59), ainda, uma autópsia em humanos sugere que uma redução nos níveis de histamina no

cérebro pode contribuir para o declínio cognitivo associado

10 com AD, de forma direta ou através do sistema colinérgico (Panula, P., et al, *Neuroscience*, 82, 1998, 993-997). Os antagonistas de receptor de histamina-3 (H3) foram

registrados para resgatar comprometimentos produzidos de forma farmacológica ou genética (Miyazaki, S., et al, *Life*

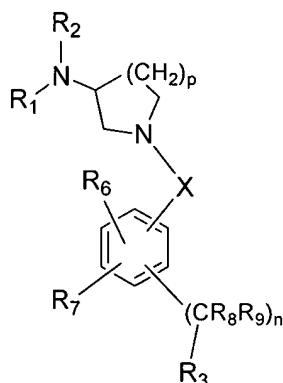
15 *Sciences*, 61, 1997, 355-361; Meguro, K., et al, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 50, 1995, 321-325; Fox, G. B., et. al, *Behavioral Brain Research*, 131, 2002, 151-161; and Komater, V. A., et al, *Psychopharmacology*, 167, 2003, 363-372). Os dados neuroanatômicos, neuroquímicos,

20 farmacológicos e comportamentais sustentam o conceito que os antagonistas do receptor H3 podem aprimorar o desempenho cognitivo em condições de doença, tais como, comprometimento cognitivo leve e doença de Alzheimer e podem possuir um

valor terapêutico no tratamento de transtorno do déficit de

25 atenção com hiperatividade (ADHD), esquizofrenia, obesidade e distúrbios do sono. Para essa finalidade, os compostos que inibem o receptor H3 e atuam como antagonistas H3 são seriamente procurados.

De forma surpreendente foi verificado que os compostos azaciclilamina N-substituídos da fórmula I demonstram afinidade com H-3 juntamente com a seletividade e função de subtipo significativa como antagonistas H-3. Vantajosamente, os ditos compostos da fórmula I são agentes terapêuticos eficazes no tratamento de distúrbios do sistema nervoso central (CNS) associados ou afetados pelo receptor de H-3. Consequentemente, a presente invenção proporciona um composto azaciclilamina N-substituído da fórmula I



(I)

onde

X é CO , CH_2 ou SO_m ;

p e n consistem individualmente em um número inteiro de 1, 2 ou 3;

m é 0 ou um número inteiro de 1 ou 2;

cada R_1 e R_2 é independentemente H ou um grupo alquila opcionalmente substituído ou R_1 e R_2 podem ser obtidos juntamente com o átomo ao qual esses estão ligados para formar um anel de 4 a 7 membros opcionalmente

substituído que contém opcionalmente um ou dois heteroátomos adicionais selecionados entre N, O ou S

R_3 é NR_4R_5 ou um grupo arila ou heteroarila opcionalmente substituído;

5 R_4 e R_5 são obtidos juntamente com o átomo ao qual esses estão ligados para formar um sistema de anel de 9 a 15 membros bicíclico, tricíclico ou tetracíclico fundido opcionalmente substituído que contém opcionalmente um a três heteroátomos adicionais selecionados entre N, O ou S;

10 cada R_6 e R_7 é independentemente H, halogênio, OR_{10} ou um grupo alquila, alquenila, alquinila, cicloalquil, cicloeteroalquil, arila ou heteroaril opcionalmente substituído;

15 cada R_8 e R_9 é independentemente H, ou alquila, cicloalquil, ou arila opcionalmente substituído; e

R_{10} é H ou um grupo alquila opcionalmente substituído; ou

um estereoisômero desse ou um sal farmacêuticamente aceitável desse.

20 Deve ser entendido que as reivindicações abrangem todos os estereoisômeros e pró-fármacos possíveis. Ademais, salvo indicação em contrário, cada grupo alquila, alquenila, alquinila, cicloalquil cicloeteroalquil, arila ou heteroaril é contemplado como opcionalmente substituído.

25 Uma porção opcionalmente substituída pode ser substituída por um ou mais substituintes. Os grupos substituintes, que estão opcionalmente presentes, podem ser um ou mais entre aqueles usualmente empregados no desenvol-

vimento de compostos farmacêuticos ou a modificação de tais compostos para influenciar sua estrutura/atividade, persistência, absorção, estabilidade ou outra propriedade benéfica. Exemplos específicos de tais substituintes incluem

5 átomos de halogênio, grupos nitro, ciano, tiocianato, cianato, oxo, hidroxila, alquila, haloalquil, alcóxi, haloalcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, formil, alcoxicarbonil, carboxila, alcanoíla, tais como, C₁-C₆ alquilcarbonil, alquiltio, alquilsufinil, alquilsulfonil,

10 carbamoíla, alquilamido, arila, tais como, fenila, arilóxi, tais como, fenóxi, arilalquil, tais como, benzila, arilalcóxi, tais como, benzilóxi, heterociclil (por exemplo, heteroarila, cicloeteroalquil) ou cicloalquil, de preferência, átomos de halogênio ou grupos alquila inferiores

15 ou grupos alcóxi inferiores. Exceto onde especificado em contrário, tipicamente, 0 a 4 substituintes podem estar presentes. Quando qualquer um dos substituintes anteriores representa ou contém um grupo substituinte alquila, esse

20 pode ser linear ou ramificado e pode conter até 12 átomos de carbono, de preferência, até 6 átomos de carbono, com mais preferência, até 4 átomos de carbono.

Como usado aqui, o termo alquila como um grupo ou parte de um grupo que contém uma porção alquila, tal como, alcóxi, alquilsulfinil, haloalcóxi, alquilamino, etc.,

25 inclui uma porção de hidrocarboneto saturado monovalente tanto de cadeia linear (C₁-C₁₀) como de cadeia ramificada (C₃-C₁₂) (exceto onde definido em contrário). Exemplos de porções de hidrocarboneto alquila saturado incluem, porém

sem caráter limitativo, grupos químicos que possuem 1 a 6 átomos de carbono, tais como, metila, etila, *n*-propil, isopropil, *n*-butila, *terc*-butila, isobutil, *sec*-butil; homólogos superiores, tais como, *n*-pentil, *n*-hexil, e
5 similares. Aqueles grupos alquila opcionalmente substituídos estão especificamente incluídos dentro da definição de alquila. As substituições de alquila adequadas incluem, porém sem caráter limitativo, CN, OH, NR₁₀R₁₁, halogênio, fenila, carbamoíla, carbonila, alcóxi ou arilóxi.

10 Como usado aqui, o termo haloalquil designa um grupo C_nH_{2n+1} que possui de um a 2n+1 átomos de halogênio que podem ser iguais ou diferentes. Exemplos de grupos haloalquil incluem CF₃, CH₂Cl, C₂H₃BrCl, C₃H₅F₂, ou similares.

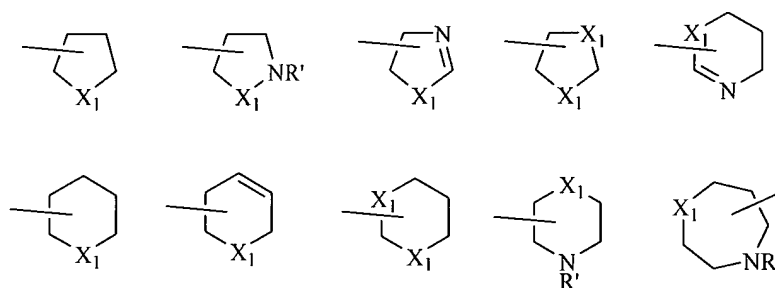
O termo halogênio, como usado aqui, designa flúor,
15 cloro, bromo, e iodo.

O termo alquenila, como usado aqui, se refere a uma porção de hidrocarboneto monovalente tanto de cadeia linear (C₂-C₁₀) como de cadeia ramificada (C₃-C₁₀) que contém ao menos uma ligação dupla. Tais porções hidrocarboneto
20 alquenila podem ser mono ou poliinsaturadas, e pode se apresentar nas configurações E ou Z. Os compostos dessa invenção pretendem incluir todas as configurações E e Z possíveis. Exemplos de porções hidrocarboneto alquenila mono ou poliinsaturadas incluem, porém sem caráter limitativo,
25 grupos químicos, tais como, vinil, 2-propenil, isopropenil, crotil, 2-isopentenil, butadienil, 2-(butadienil), 2,4-pentadienil, 3-(1,4-pentadienil), e homólogos superiores, isômeros, ou similares.

O termo alquinila, como usado no relatório descritivo e reivindicações, designa uma porção de hidrocarboneto monovalente tanto de cadeia linear (C_2-C_{10}) como de cadeia ramificada (C_3-C_{10}) que possui ao menos uma
5 ligação tripla. Tais porções de alquinila hidrocarboneto podem ser mono ou poliinsaturadas. Exemplos de porções de alquinila hidrocarboneto mono ou poliinsaturadas incluem, porém sem caráter limitativo, propinil, butinil, 1,3-butadiinil, pentinil, hexinil, ou similares.

10 O termo cicloalquil, como usado aqui, se refere a uma porção de hidrocarboneto saturado monovalente monocíclica, bicíclica, tricíclica, fundida, espiro ou de ponte de 3 a 10 átomos de carbono. Exemplos de porções cicloalquil incluem, porém sem caráter limitativo, grupos químicos, tais
15 como, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, cicloexil, cicloeptil, norbornil, adamantil, espiro[4.5]decanil, ou similares.

O termo cicloeteroalquil, como usado aqui, designa um sistema de anel cicloalquil de 5 a 7 membros que contém
20 1, 2 ou 3 heteroátomos, que podem ser iguais ou diferentes, selecionados entre N, O ou S e contendo opcionalmente uma ligação dupla. Exemplificativos dos sistemas de anel cicloeteroalquil incluídos no termo designado aqui são os seguintes anéis, onde X_1 é NR', O ou S e R' é H ou um
25 substituinte opcional como definido anteriormente neste documento.



O termo arila, como usado aqui, se refere a uma porção carbocíclica aromática de até 20 átomos de carbono, por exemplo, 6 a 20 átomos de carbono, que podem ser um único anel (monocíclico) ou múltiplos anéis (bicíclicos, até três anéis) fundidos juntamente ou covalentemente ligados. Exemplos de porções de arila incluem, porém sem caráter limitativo, grupos químicos, tais como, fenila, 1-naftil, 2-naftil, bifenil, antril, fenantril, fluorenil, indanil, acenaftenil, ou similares.

O termo heteroarila, como usado aqui, designa um sistema de anel heterocíclico aromático, que pode ser um único anel (monocíclico) ou múltiplos anéis (bicíclicos, até três anéis) fundidos juntamente ou covalentemente ligados, por exemplo, de 5 a 11 membros no anel. De preferência, heteroarila é um anel de 5 a 6 membros ou um sistema de anel de 9 a 11 membros bicíclico fundido. Os anéis podem conter de um a quatro heteroátomos selecionados entre nitrogênio, oxigênio, ou enxofre, em que os átomos de nitrogênio ou enxofre são opcionalmente oxidados, ou o átomo de nitrogênio é opcionalmente quaternizado. Exemplos de porções de heteroarila incluem, porém sem caráter limitativo, heterociclos, tais como: furano, tiofeno, pirrol, pirazol, imidazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, oxadiazol,

triazol, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, benzimidazol, benzoxazol, benzisoxazol, benzotiazol, benzo-
 furano, benzotiofeno, tiantreno, dibenzofurano, dibenzotio-
 feno, indol, indazol, azaindol, azaindazol, imidazopiridina,
 5 indolina, piridoindol, quinolina, isoquinolina, quinazolina,
 quinoxalina, purina, tetraidrocarbazol, hexaidroindolizino-
 indolona, tetraidropiranoindol, tetraidroquinolina, diidro-
 dibenzoazepina, ou similares, de preferência, benzimidazol,
 indol, indazol, azaindol ou azaindazol.

10 Exemplificativos dos sistemas de anel de 9 a 15
 membros bicíclicos, tricíclicos ou tetracíclicos fundidos
 formados quando R₄ e R₅ forem obtidos juntamente com o átomo
 de nitrogênio ao qual esses estão ligados incluem indol,
 indazol, benzimidazol, 1H-carbazol, 2,3,4,9-tetraidro-1H-
 15 carbazol, 5,6,11,11b-tetraidro-1H-indolizino[8,7-b]indol,
 1,2,5,6,11,11b-hexaidro-3H-indolizino[8,7-b]indol, imidazo
 [4,5-b]piridina, indolina, 1,2,3,4-tetraidroquinolina,
 imidazol ou dibenzo[b,f]azepina ou similares.

Exceto onde indicado em contrário, as estruturas
 20 mostradas aqui também pretendem incluir todas as formas
 estereoquímicas da estrutura; ou seja, as configurações R e
 S de cada centro assimétrico. Portanto, os únicos isômeros
 estereoquímicos bem como misturas enantioméricas e dias-
 tereoméricas dos presentes compostos estão dentro do escopo
 25 da invenção. Exceto onde indicado em contrário, as
 estruturas mostradas aqui também pretendem incluir compostos
 que se diferem apenas na presença de um ou mais átomos
 isotopicamente enriquecidos. Por exemplo, os compostos que

possuem as presentes estruturas exceto para a substituição de um hidrogênio por deutério ou trítio, ou a substituição de um carbono por um carbono enriquecido por ^{13}C ou ^{14}C estão dentro do escopo dessa invenção.

5 Os compostos da presente invenção podem ser convertidos em sais, em particular, sais farmaceuticamente aceitáveis que utilizam procedimentos reconhecidos na técnica. Os sais adequados com bases são, por exemplo, sais de metal, tais como, metal alcalino ou sais de metal de
10 terra alcalina, por exemplo, sais de sódio, potássio ou magnésio, ou sais com amônia ou uma amina orgânica, tais como, morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, uma mono, di ou trialquilamina inferior, por exemplo, etil-terc-butil-, dietil-, diisopropil-, trietil-, tributil- ou
15 dimetilpropilamina, ou um alquilamina inferior mono, di, ou triidróxi, por exemplo, mono, di ou trietanolamina. Os sais internos podem ser, além disso, formados. O termo "inferior", como usado aqui denota 1 a 6 átomos de carbono. Os sais que não são adequados para usos farmacêuticos, porém
20 que podem ser empregados, por exemplo, para o isolamento ou purificação de compostos livre ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, também estão incluídos. O termo "sal farmaceuticamente aceitável", como usado aqui, se refere a sais derivados de ácidos orgânicos e inorgânicos,
25 tais como, por exemplo, ácido acético, propiônico, láctico, cítrico, tartárico, succínico, fumárico, maléico, malônico, mandélico, málico, ftálico, hidrocloreto, hidrobrômico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metanossulfônico, naftalo-

nossulfônico, benzenossulfônico, toluenossulfônico, canfor-sulfônico, e ácidos aceitáveis similarmente conhecidos quando um composto dessa invenção contiver uma porção básica. Os também podem ser formados a partir de bases
 5 orgânicas e inorgânicas, de preferência, sais de metal alcalino, por exemplo, sódio, lítio, ou potássio, quando um composto dessa invenção contiver uma porção de carboxilato ou fenólica, ou uma porção similar capaz de formar sais de adição de base.

10 Os compostos da invenção incluem ésteres, carbamatos ou outras formas de pró-fármaco convencionais, que em geral, são derivados funcionais dos compostos da invenção e são facilmente convertidos na porção ativa da invenção *in vivo*. De maneira correspondente, o método da
 15 invenção abrange o tratamento das várias condições anteriormente descritas neste documento com um composto da fórmula I ou com um composto que não é especificamente descrito, porém que, mediante a administração, se converte em um composto da fórmula I *in vivo*. Também estão incluídos
 20 metabólitos dos compostos da presente invenção definidos como espécies ativas produzidas mediante a introdução desses compostos em um sistema biológico.

O grupo $R_3-(CR_8R_9)_n-$ pode ser orto, meta ou para ao grupo -X-.

25 Exemplos de p são 1 e 2.

Um exemplo de n é 1.

Exemplos de R_1 e/ou R_2 são H, metila, etil, propil, hidroxetil.

Exemplos de anéis formados a partir de R_1 e R_2 juntamente com o nitrogênio ao qual esses estão ligados são: pirrolidina, morfolina, piperidina, piperazina, azepano, 1,4-diazepano, azetidina opcionalmente substituída, tais
 5 como, 2-metilpirrolidina, 2-benzilpirrolidina, 2-, 3- ou 4-metilpiperidina, 3,5-dimetilpiperidina, cis 2,6-dimetilmorfolina, 3- ou 4- metilpiperazina.

Exemplos de R_3 são fenila opcionalmente substituída, benzimidazol (por exemplo, benzimidazol-2-il) indol
 10 (por exemplo, indol-2-il), e quando R_3 for NR_4R_5 onde R_4 e R_5 obtidos juntamente são um anel bicíclico, tricíclico ou tetracíclico, exemplos incluem anéis indol, indazol, benzimidazol, 1H-carbazol, 2,3,4,9-tetraidro-1H-carbazol, 5,6,11,11b-tetraidro-1H-indolizino[8,7-b]indol, 1,2,5,6,11,
 15 11b-hexaidro-3H-indolizino[8,7-b]indol, imidazo[4,5-b]piridina, indolina, 1,2,3,4-tetraidroquinolina, imidazol ou dibenzo[b,f]azepina opcionalmente substituídos.

Exemplos de substituintes opcionais, por exemplo, em- NR_1R_2 ou em R_3 , são arila (por exemplo, fenila), halogênio
 20 (por exemplo, flúor, cloro, bromo), alquila (por exemplo, metila, etil, propil, isopropil, isobutil), alcóxi (por exemplo, metóxi), alcoxialquil (por exemplo, metoxietil), oxo (por exemplo, um átomo de anel é $C=O$), ciano, carboxamida, COO alquila (por exemplo, etoxicarbonil),
 25 trifluorometil, hidroxialquil, fenilalquil (por exemplo, benzila, fenetil), arilsulfonil (por exemplo, fenilsulfonil), benziloxi e cicloalquilmetil (por exemplo, ciclopropilmetil).

Exemplos de R_6 e/ou R_7 são H, halo (por exemplo, flúor, cloro) alquila (por exemplo, metila), alcóxi (por exemplo, metóxi).

Exemplos de R_8 são H e alquila (por exemplo, metila).

Os compostos preferidos da invenção são aqueles compostos da fórmula I onde X é CO ou CH₂. Outro grupo de compostos preferidos são aqueles compostos da fórmula onde n é 1 e p é 1 ou 2. Aqueles compostos da fórmula I onde cada R_8 e R_9 é independentemente H ou metila também são preferidos.

Os compostos mais preferidas da invenção são aqueles compostos da fórmula I onde X é CO ou CH₂ e R_1 e R_2 são obtidos juntamente com o átomo ao qual esses estão ligados para formar um anel de 5 membros. Outro grupo de compostos mais preferidos são aqueles compostos da fórmula I onde X é CO ou CH₂ e R_3 é NR₄R₅ ou um anel indol, indazol, fenila ou benzimidazol opcionalmente substituído. Um grupo adicional de compostos mais preferidos são aqueles compostos da fórmula I onde X é CO; n é 1; p é 1 ou 2; R_1 e R_2 são obtidos juntamente com o átomo ao qual esses estão ligados para formar um anel de 5 membros; e R_3 é NR₄R₅ ou um anel benzimidazol ou indol opcionalmente substituído. Os compostos mais preferidos da fórmula I também são aqueles compostos da fórmula I onde R_3 é um anel benzimidazol opcionalmente substituído na posição 2 do dito anel benzimidazol ou R_3 é NR₄R₅; e R_4 e R_5 são obtidos juntamente

com o átomo ao qual esses estão ligados para formar um anel indol, indazol ou benzimidazol opcionalmente substituído.

Entre os compostos preferidos da invenção estão:

- N,N-Dimetil-1-{4-[(2-fenil-1H-benzimidazol-1-il)metil]-benzoil}pirrolidin-3-ilamina;
- (3-S)-N,N-Dimetil-1-{4-[(2-fenil-1H-benzimidazol-1-il)metil]-benzoil}pirrolidin-3-ilamina;
- (3-R)-N,N-Dimetil-1-{4-[(2-fenil-1H-benzimidazol-1-il)metil]-benzoil}pirrolidin-3-ilamina;
- N,N-Dimetil-1-{4-[(6-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)metil]-benzoil}pirrolidin-3-ilamina;
- N,N-Dimetil-1-{4-[(6-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]-benzoil}pirrolidin-3-ilamina;
- N,N-Dimetil-1-{4-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)metil]-benzoil}pirrolidin-3-ilamina;
- N,N-Dimetil-1-{4-[(4-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)metil]-benzoil}pirrolidin-3-ilamina;
- N,N-Dimetil-1-[3-(1H-benzimidazol-1-il)metil]-benzoil}pirrolidin-3-ilamina;
- N,N-Dimetil-1-[4-(1H-indol-1-ilmetil)benzoil]pirrolidin-3-ilamina;
- N,N-Dimetil-1-{[4-(2,3,4,9-tetraidro-1H-carbazol)metil]benzoil}pirrolidin-3-ilamina;
- N,N-Dimetil-1-{[4-(2-metil-1H-indol-1-il)metil]benzoil}pirrolidin-3-ilamina;
- N,N-Dimetil-1-{[4-(2-fenil-1H-indol-1-il)metil]benzoil}pirrolidin-3-ilamina;

N,N-Dimetil-1-{{4-(5-metóxi-1H-indol-1-il)metil}
benzoil}}pirrolidin-3-ilamina;

N,N-Dimetil-1-{{4-(5-metóxi-2-fenil-1H-indol-1-il)
metil}benzoil}}pirrolidin-3-ilamina;

5 N,N-Dimetil-1-{{4-(7-aza-1H-indol-1-il)metil}ben-
zoil}}pirrolidin-3-ilamina;

N,N-Dimetil-1-{{4-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil}
benzoil}}pirrolidin-3-ilamina;

10 N,N-Dimetil-1-{{4-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-
il)metil}benzoil}}pirrolidin-3-ilamina;

N,N-Dimetil-1-{{4-(5-hidróxi-1H-indol-1-il)metil}
benzoil}}pirrolidin-3-ilamina;

N,N-Dimetil-1-{{4-(1,2,3,4-tetraidroquinolin-1-il)
metil}benzoil}}pirrolidin-3-ilamina;

15 N,N-Dimetil-1-{{4-(5-fluoro-1H-indol-1-il)metil}
benzoil}}pirrolidin-3-ilamina;

N,N-Dimetil-1-{{4-(3-ciano-1H-indol-1-il)metil}ben-
zoil}}pirrolidin-3-ilamina;

20 N,N-Dimetil-1-{{4-(2-fenil-1H-imidazol-1-il)metil}
benzoil}}pirrolidin-3-ilamina;

1'-{{4-[(2-Fenil-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}
-1,3'-bipirrolidina;

1'-{{4-[(5-Cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]
benzoil}}-1,3'-bipirrolidina;

25 1'-{{4-[(6-Cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]
benzoil}}-1,3'-bipirrolidina;

1'-{{4-[(6-Metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}
-1,3'-bipirrolidina;

1'-{4-[(5-Fluoro-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

(2-R)-1'-[4-(1H-Benzimidazol-1-ilmetil)benzoil]-2-metil-1,3'-bipirrolidina;

5 (3'-R)-1'-{4-[(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

(3'-S)-1'-{4-[(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

10 (3'S)-[4-(1H-Indol-1-ilmetil)benzoil]-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-[4-(1H-Indazol-1-ilmetil)benzoil]-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-{4-[(5-Cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

15 (3'S)-1'-{4-[(6-Cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-{4-[(6-Fluoro-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

20 (3'S)-1'-{4-[(6-Fluoro-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzil}-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-{4-[(5-Flúor-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzil}-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-{4-[(5-Flúor-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

25 (3'S)-1'-{4-[(7-Cloro-1H-indol-1-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

9-{4-[(3'S)-1,3'-Bipirrolidin-1-ilcarbonil]benzil}-9H-carbazol;

(3'-S)-1'-{4-[(1S)-1-(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)etil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

(3'-S)-1'-{4-[(1R)-1-(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)etil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

5 (3'-S)-1'-[4-(1H-Benzimidazol-1-ilmetil)benzil]-1,3'-bipirrolidina;

(3'-S)-1'-[4-(1H-Benzimidazol-1-ilmetil)benzoil]-1,3'-bipirrolidina;

10 N,N-Dimetil-1-{4-[(2-fenil-1H-benzimidazol-1-il)metil]-benzil}pirrolidin-3-ilamina;

(3-S)-N,N-Dimetil-1-{4-[(2-fenil-1H-benzimidazol-1-il)metil]-benzil}pirrolidin-3-ilamina;

(3-R)-N,N-Dimetil-1-{4-[(2-fenil-1H-benzimidazol-1-il)metil]-benzil}pirrolidin-3-ilamina;

15 N,N-Dimetil-1-{4-[(6-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)metil]-benzil}pirrolidin-3-ilamina;

N,N-Dimetil-1-{4-[(6-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]-benzil}pirrolidin-3-ilamina;

20 N,N-Dimetil-1-{4-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)metil]-benzil}pirrolidin-3-ilamina;

N,N-Dimetil-1-{4-[(4-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)metil]-benzil}pirrolidin-3-ilamina;

N,N-Dimetil-1-[3-(1H-benzimidazol-1-il)metil]-benzil}pirrolidin-3-ilamina;

25 N,N-Dimetil-1-[4-(1H-indol-1-ilmetil)benzil]pirrolidin-3-ilamina;

N,N-Dimetil-1-{[4-(2,3,4,9-tetraidro-1H-carbazol)metil]benzil}pirrolidin-3-ilamina;

(3'S)-1'-[4-(1H-indol-3-ilmetil)benzoil]-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-{4-[(1-metil-1H-indol-3-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

5 (3S)-N,N-dimetil-1-{4-[(1-metil-1H-indol-3-il)metil]benzoil}pirrolidin-3-amina;

2-{4-[(3-piperidin-1-ilpirrolidin-1-il)carbonil]benzil}-1H-benzimidazol;

1' -{4-[(1-etil-1H-benzimidazol-2-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

1' -{4-[(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

1-metil-2-{4-[(3-piperidin-1-ilpirrolidin-1-il)carbonil]benzil}-1H-benzimidazol;

15 1' -[4-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)benzoil]-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-(4-benzilbenzoil)-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-{4-[(1-propil-1H-benzimidazol-2-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

20 (3'S)-1'-{4-[(1-isopropil-1H-benzimidazol-2-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-{4-[(1-isobutil-1H-benzimidazol-2-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-(4-{[1-(ciclopropilmetil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}benzoil)-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-(4-{[1-(fenilsulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}benzoil)-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-{4-[1-(2-metóxietyl)-1H-benzimidazol-2-il]metil}benzoil)-1,3'-bipirrolidina;

2-(2-{4-[(3'S)-1,3'-bipirrolidin-1'-ilcarbonil]benzil}-1H-benzimidazol-1-il)etanol;

5 (3'S)-1'-{4-[(1-etil-1H-benzimidazol-2-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-{4-[1-(2-feniletil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}benzoil)-1,3'-bipirrolidina;

10 (3'S)-1'-{4-[(1-etil-1H-benzimidazol-2-il)metil]benzil}-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-{4-[(1-fenil-1H-benzimidazol-2-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

1'-{4-[(5-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

15 5-metil-1-{4-[(3-piperidin-1-ilpirrolidin-1-il)carbonil]benzil}-1H-benzimidazol;

4-fluoro-1-{4-[(3-piperidin-1-ilpirrolidin-1-il)metil]benzil}-1H-benzimidazol;

20 1'-[4-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-3-clorobenzil]-1,3'-bipirrolidina;

1-{4-[(4-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzil}-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina;

5-metil-1-(4-{[3-(2-metilpiperidin-1-il)pirrolidin-1-il]carbonil}benzil)-1H-benzimidazol;

25 5-metil-1-{4-[(3-morfolin-4-ilpirrolidin-1-il)carbonil]benzil}-1H-benzimidazol;

5-metil-1-(4-{[3-(4-metilpiperidin-1-il)pirrolidin-1-il]carbonil}benzil)-1H-benzimidazol;

5-metil-1-(4-{[3-(4-metilpiperazin-1-il)pirrolidin-1-il]carbonil}benzil)-1H-benzimidazol;

5-metil-1-(4-{[3-(3-metilpiperidin-1-il)pirrolidin-1-il]carbonil}benzil)-1H-benzimidazol;

5 ((2s)-1'-{4-[5-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidin-2-il)metanol;

N,N-dimetil-1-{4-[(5-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}pirrolidin-3-amina;

10 N-etil-N-metil-1-{4-[(5-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}pirrolidin-3-amina;

1-{2-cloro-4-[(3-piperidin-1-ilpirrolidin-1-il)metil]benzil}-1H-benzimidazol;

1-[4-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-2-metóxibenzoil]-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina;

15 1-[4-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-3-clorobenzil]-N-etil-N-metilpirrolidin-3-amina;

(2R)-1'-[4-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-2-metóxibenzoil]-2-metil-1,3'-bipirrolidina;

20 2-benzil-1'-{4-[(5-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

1'-{4-[(7-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

(2R)-1'-{4-[(5-flúor-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}-2-metil-1,3'-bipirrolidina;

25 (2R)-2-metil-1'-{4-[(5-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

1-[4-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-3-clorobenzil]-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina;

(2S)-1'-{4-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)metil]
benzoil}-2-metil-1,3'-bipirrolidina;

1-{4-[(3-azepan-1-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ben-
zil}-5-metil-1H-benzimidazol;

5 5-metil-1-(4-{[3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirro-
lidin-1-il]carbonil}benzil)-1H-benzimidazol;

(3'S)-1'-{4-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)metil]
benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-{4-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)metil]
10 benzil}-1,3'-bipirrolidina;

7-metil-1-{4-[(3-piperidin-1-ilpirrolidin-1-il)car-
bonil]benzil}-1H-benzimidazol;

(2R)-1'-{4-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)metil]
benzil}-2-metil-1,3'-bipirrolidina;

15 1-{4-[(3-azetidin-1-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ben-
zil}-5-metil-1H-benzimidazol;

1'-{4-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-2-fluorobenzoil}
-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-{4-[(7-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)metil]
20 benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

1-(4-{[(3S)-3-azepan-1-ilpirrolidin-1-il]carbonil}
benzil)-7-fluoro-1H-benzimidazol;

7-fluoro-1-(4-{[(3S)-3-piperidin-1-ilpirrolidin-1-
il]carbonil}benzil)-1H-benzimidazol;

25 (3S)-N-etil-1-{4-[(7-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)
metil]benzoil}-N-metilpirrolidin-3-amina;

7-flúor-1-(4-{[(3S)-3-(3-metilpiperidin-1-il)pirro-
lidin-1-il]carbonil}benzil)-1H-benzimidazol;

1-(4-{[(3S)-3-azetidin-1-ilpirrolidin-1-il]carbo-
nil}benzil)-7-fluoro-1H-benzimidazol;

(3'S)-1'-(4-{[2-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-
1-il]metil}benzoil)-1,3'-bipirrolidina;

5 (3'S)-1'-(4-[1-(7-cloro-1H-indol-1-il)etil]benzoil}
-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-(4-[1-(5-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-
il)etil]benzoil)-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-(4-{(1S)-1-(1H-benzimidazol-1-il)etil]ben-
10 zoil)-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-(4-{(1R)-1-(1H-benzimidazol-1-il)etil}
benzoil)-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-(4-{(5-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-
il)metil]benzoil)-1,3'-bipirrolidina;

15 (3'S)-1'-(4-{(6-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-
il)metil]benzoil)-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-(4-{(1S)-1-(5-cloro-2-metil-1H-benzimida-
zol-1-il)etil]benzoil)-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-(4-{(1S)-1-(6-cloro-2-metil-1H-benzimida-
20 zol-1-il)etil]benzoil)-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-(4-{(1R)-1-(5-cloro-2-metil-1H-benzimida-
zol-1-il)etil]benzoil)-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-(4-{(1R)-1-(6-cloro-2-metil-1H-benzimida-
zol-1-il)etil]benzoil)-1,3'-bipirrolidina;

25 (3S)-1-{4-{(1R)-1-(6-cloro-2-metil-1H-benzimidazol
-1-il)etil]benzoil}pirrolidin-3-amina;

(3S)-1-{4-{(1R)-1-(5-cloro-2-metil-1H-benzimidazol
-1-il)etil]benzoil}pirrolidin-3-amina;

(3'S)-1'-{4-[(5-cloro-1H-benzimidazol-1-il)metil]
benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-{4-[(6-cloro-1H-benzimidazol-1-il)metil]
benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

5 (3S)-1-{4-[(5-cloro-1H-benzimidazol-1-il)metil]ben-
zoil}pirrolidin-3-amina;

(3S)-1-{4-[(1S)-1-(6-cloro-2-metil-1H-benzimidazol
-1-il)etil]benzoil}pirrolidin-3-amina;

(3S)-1-{4-[(1S)-1-(5-cloro-2-metil-1H-benzimidazol
10 -1-il)etil]benzoil}pirrolidin-3-amina;

(3'S)-1'-{4-[1-(5-cloro-1H-indol-1-il)etil]benzoil}
-1,3'-bipirrolidina;

1-(1-{4-[(3'S)-1,3'-bipirrolidin-1'-ilcarbonil]fe-
nil}etil)-1H-indol-5-carbonitrila;

15 2-metil-1-[1-(4-{[1R,4R]-5-metil-2,5-diazabicciclo
[2.2.1]hept-2-il]carbonil}fenil)-1H-benzimidazol;

1-{4-[(3-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil}
benzil)-1H-benzimidazol;

1'-[4-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)benzoil]-1,3'-bi-
20 piperidina;

1-(4-{[3-(2-metilpirrolidin-1-il)piperidin-1-il]
carbonil}benzil)-1H-benzimidazol;

4-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-N-(2-pirrolidin-1-
iletel)benzamida;

25 4-[(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]-N-(2-pirro-
lidin-1-iletel)benzamida;

1-(4-{[3-(4-metilpiperidin-1-il)pirrolidin-1-il]
carbonil}benzil)-1H-benzimidazol;

(2R,3'R)-1'-[4-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)benzoil]
-2-metil-1,3'-bipirrolidina;

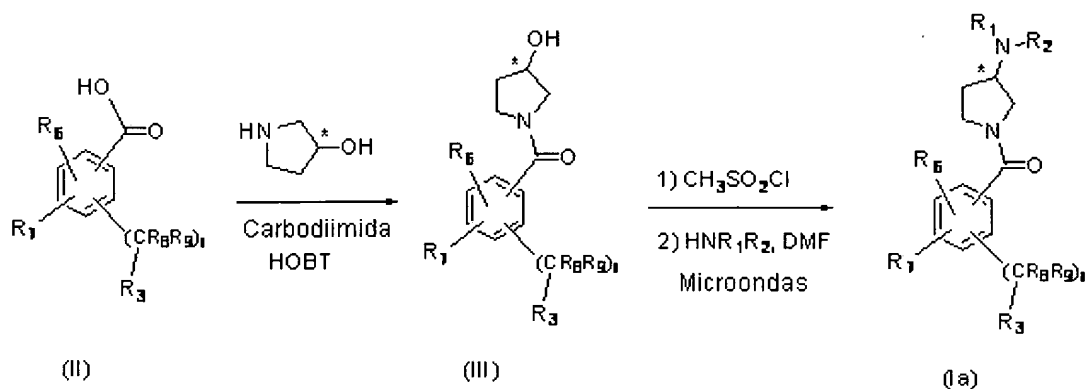
(2S,3'R)-1'-[4-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)benzoil]
-2-metil-1,3'-bipirrolidina;

5 um estereoisômero desses; ou um sal farmaceuticamente aceitável desses.

Os compostos da invenção podem ser preparados utilizando métodos sintéticos convencionais e, se requerido, técnicas de isolamento ou separação padrão. Por exemplo, os
10 compostos da fórmula I onde X é CO e p é 1 (Ia) podem ser preparados ao reagir um ácido benzóico da fórmula II com 3-hidroxi-
pirrolidina utilizando condições de formação de peptídeo padrão, tal como, a ativação do ácido carboxílico com uma carbodiimida adequada, tal como, 1-(3-
15 dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida em um solvente, tal como, diclorometano na presença de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), para obter a amida da fórmula III; reagir a amida da
fórmula III com cloreto de metanossulfonil na presença de uma base, tal como, diisopropiletil amina em um solvente,
20 tal como, diclorometano para obter o éster de mesilato correspondente; e deslocar o dito éster com uma amina, HNR_1R_2 , em um solvente, tal como, *N,N*-dimetilformamida (DMF) sob condições de microonda para obter o composto desejado da
fórmula Ia. Vantajosamente, o uso de uma 3-hidroxi-
25 pirrolidina quiral na etapa de acoplamento inicial permite a síntese estereoespecífica do composto da fórmula III. À medida que ocorre a reação de deslocamento de maneira estereoespecífica com a inversão de configuração, o uso de

um composto quiral da fórmula III obtém o composto desejado da fórmula Ia de maneira estereoespecífica. Naturalmente, entende-se que o uso de 3-hidroxipirrolidina racêmica irá obter essencialmente o produto racêmico desejado da fórmula Ia. A reação é mostrada no Esquema I.

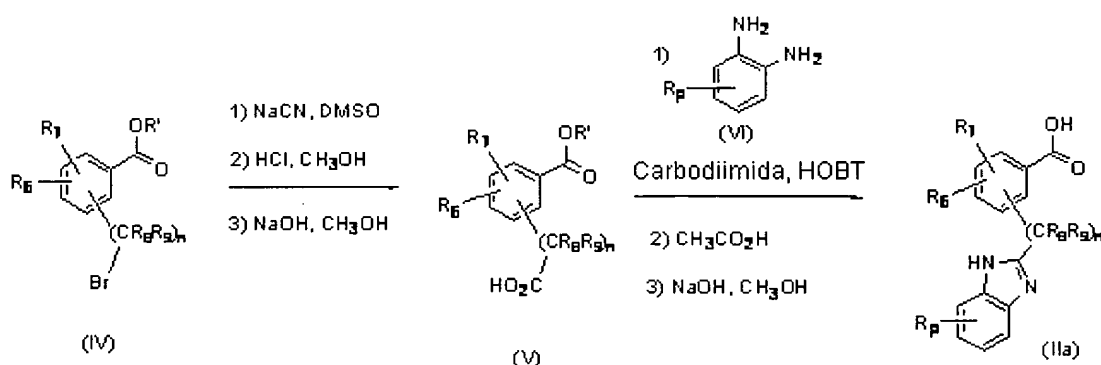
ESQUEMA I



Os compostos da fórmula II onde R₃ é um grupo benzimidazol-2-il (IIa) opcionalmente substituído podem ser preparados ao reagir um bromometil benzoato da fórmula IV com cianeto de sódio em um solvente, tal como, dimetilsulfóxido (DMSO) para obter o composto nitrila correspondente; hidrolisar a dita nitrila com HCl metanólico para obter o diéster correspondente; saponificar seletivamente o dito diéster para obter o ácido carboxílico da fórmula V; acoplar o ácido da fórmula V com fenilenodiamina da fórmula VI utilizando condições de formação de peptídeo padrão, por exemplo, a ativação do ácido carboxílico com uma carbodiimida adequada, tal como, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida em um solvente, tal como, diclorometano na presença de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), para fornecer a amida correspondente; a dita amida é

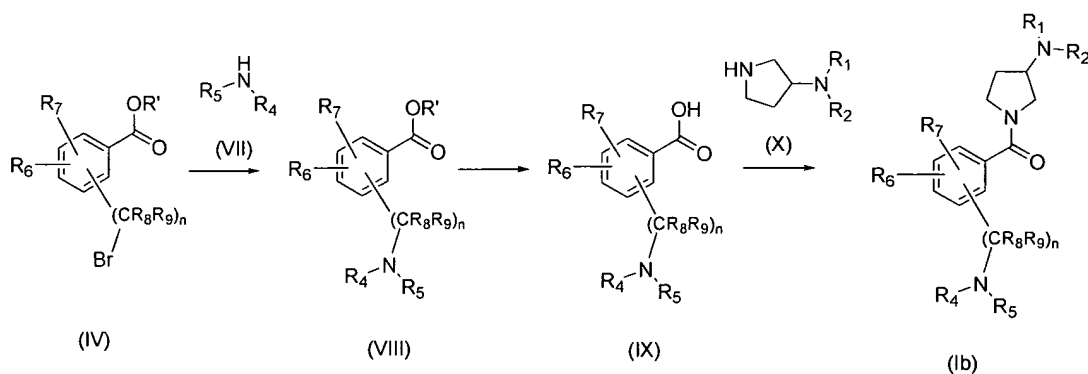
ciclizada através do tratamento com ácido acético a 140°C, seguido por hidrólise básica para proporcionar o composto benzimidazol-2-il desejado da fórmula IIa. A reação é mostrada no Esquema II onde R' é C₁-C₄ alquila; R é um substituinte opcional como descrito anteriormente nesse documento; e p é 0, 1 ou 2.

ESQUEMA II



Os compostos da fórmula I onde X é CO; p é 1; e R₃ é NR₄R₅ (Ib) podem ser preparados ao reagir o bromo-
 10 metilbenzoato da fórmula IV com uma amina cíclica da fórmula VII na presença de base, tal como, hidreto de sódio ou t-butóxido de potássio para obter o composto da fórmula VIII; hidrolisar o éster da fórmula VIII tanto por hidrólise ácida como básica, por exemplo, ácido sulfúrico ou hidróxido de
 15 lítio em um solvente adequado, tal como, metanol/água, para obter o ácido correspondente da fórmula IX; e acoplar o ácido da fórmula IX com um composto 3-aminopirrolidina da fórmula X na presença de um agente de acoplamento adequado, tal como, diisopropilcarbodiimida para obter o composto
 20 desejado da fórmula Ib. A reação é mostrada no Esquema III onde R' é C₁-C₄ alquila.

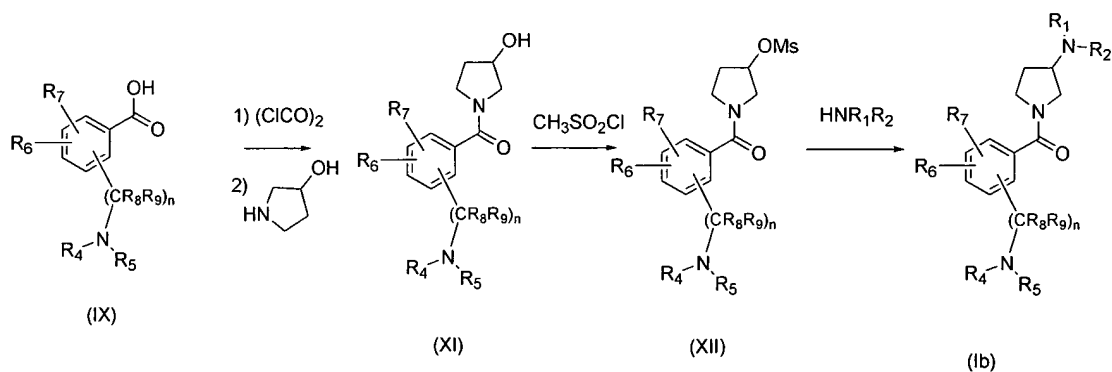
ESQUEMA III



Opcionalmente, o ácido da fórmula IX pode ser convertido em uma porção ativada, tal como, o cloreto de ácido correspondente por tratamento com oxalilcloreto, ou um anidrido misturado por tratamento com cloreto de pivaloil e trietilamina; e o ácido ativado pode ser acoplado com 3-aminopirrolidina da fórmula X para obter o composto desejado da fórmula Ib.

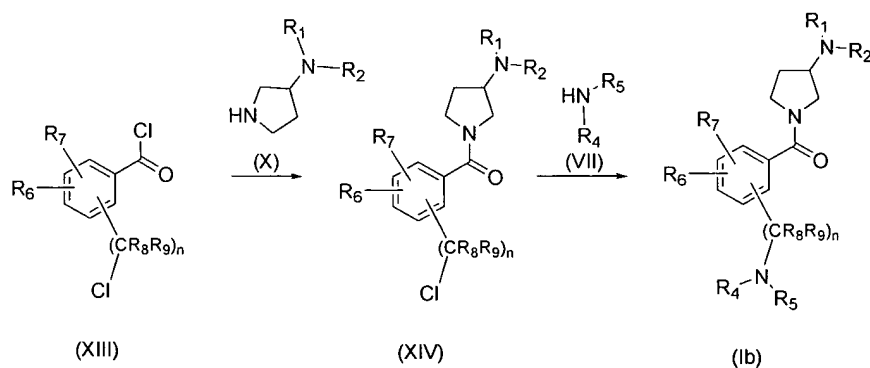
Alternativamente, os compostos da fórmula Ib podem ser preparados ao reagir o ácido benzóico da fórmula IX com cloreto de oxalil para formar o cloreto de ácido correspondente; acoplar o dito cloreto de ácido com 3-pirrolidinol para obter o composto da fórmula XI; reagir o composto da fórmula XI com cloreto de metanossulfonil para obter o mesilato correspondente da fórmula XII; e reagir o dito mesilato com uma amina, HNR_1R_2 , para obter o composto desejado da fórmula Ib. A reação é mostrada no Esquema IV onde Ms representa CH_3SO_2 .

ESQUEMA IV



Os compostos da fórmula Ib também podem ser preparados ao reverter a sequência de reações, por exemplo, um clorometilbenzolicloreto da fórmula XIII pode ser acoplado com 3-aminopirrolidina da fórmula X na presença de uma base adequada, tal como, diisopropiletil amina para obter a clorometilbenzamida da fórmula XIV e o dito composto clorometil da fórmula XIV pode ser acoplado com uma amina cíclica da fórmula VII como descrito anteriormente nesse documento na reação do esquema III para obter o composto desejado da fórmula Ib. A reação é mostrada no Esquema V.

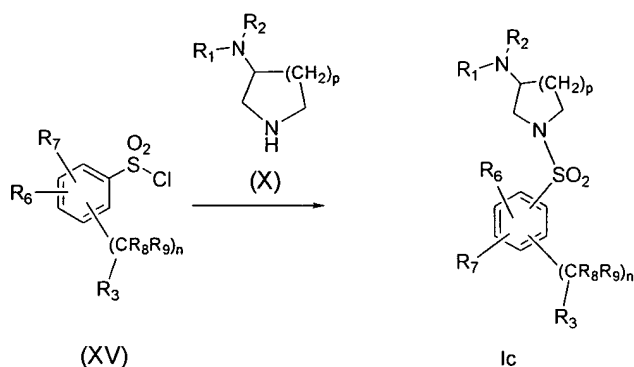
ESQUEMA V



Os compostos da fórmula I onde X é SO_2 (Ic) podem ser preparados ao reagir um cloreto fenilsulfonil da fórmula XV com uma 3-aminopirrolidina ou -piperidina da fórmula X

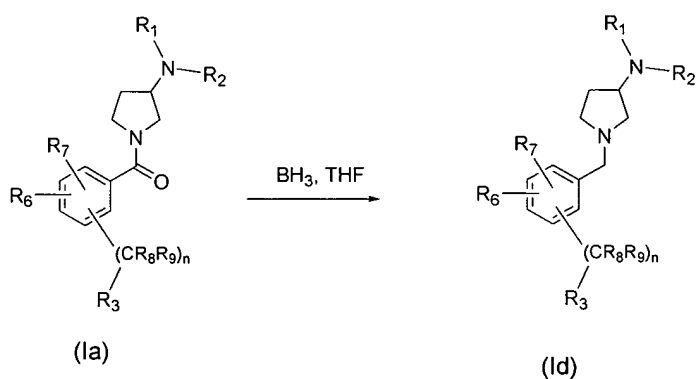
para obter o composto desejado da fórmula Ic. A reação é mostrada no Esquema VI.

ESQUEMA VI



Os compostos da fórmula I onde X é CH₂ e p é 1 (Id) podem ser facilmente preparados ao reduzir o composto da fórmula Ia com um agente de redução adequado, tal como, LiAlH₄ ou borano para obter o composto desejado da fórmula Ib. A reação é mostrada no Esquema VII.

ESQUEMA VII

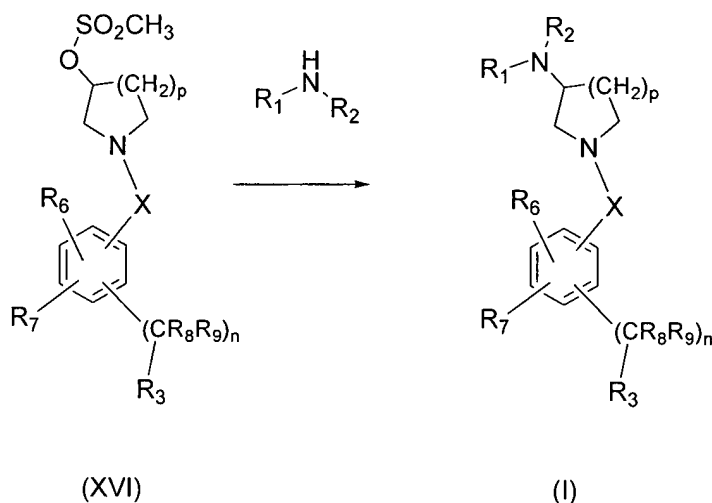


Os compostos da fórmula Ia, Ib e Id onde p é 2 ou 3 podem ser preparados como mostrado nos Esquemas I, III, IV, V e VII e ao substituir a 3-hidroxipirrolidina ou pirrolidin-3-ilamina pelos compostos 3-hidroxipiperidina ou -homopiperidina ou piperidin-3-ilamina ou homopiperidin-3-

ilamina correspondentes.

Vantajosamente, a presente invenção proporciona um método para a preparação de um composto da fórmula I que compreende reagir um composto da fórmula XVI com uma amina, HNR_1R_2 , na presença de irradiação de microondas, opcionalmente na presença de um solvente. O processo é mostrado no Esquema VIII.

ESQUEMA VIII



Os solventes adequados para uso no método da invenção incluem dimetil formamida, acetonitrila, tetraidrofurano, ou similares.

De maneira benéfica, os compostos da fórmula I da invenção são úteis para o tratamento de distúrbios de CNS relacionados ou afetados pelo receptor de Histamina-3 que incluem distúrbios cognitivos, por exemplo, doença de Alzheimer, comprometimento cognitivo leve, transtorno do déficit de atenção com hiperatividade, esquizofrenia, perda de memória, distúrbios do sono, obesidade ou similares. Consequentemente, a presente invenção proporciona um método

para o tratamento de um distúrbio do sistema nervoso central relacionado ou afetado pelo receptor de Histamina-3 em um paciente necessitado desse que compreende administrar no dito paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula I como descrito anteriormente. Os compostos podem ser proporcionados por administração oral ou parenteral ou de qualquer maneira comum conhecida como uma administração eficaz de um agente terapêutico em um paciente necessitado do mesmo.

10 O termo "proporcionar" como usado aqui com relação a proporcionar um composto ou substância adotado pela invenção, designa tanto administrar diretamente tal composto ou substância, como administrar um pró-fármaco, derivado ou análogo que forma uma quantidade equivalente do composto ou substância dentro do corpo.

O método inventivo inclui: um método para o tratamento de esquizofrenia; um método para o tratamento de uma doença associada com déficit de memória, cognição ou aprendizado ou distúrbio cognitivo, tal como, doença de Alzheimer ou transtorno do déficit de atenção com hiperatividade; um método para o tratamento de um comprometimento cognitivo leve, um método para o tratamento de um transtorno do desenvolvimento, tal como, esquizofrenia; um método para o tratamento de distúrbio do sono ou qualquer outra doença ou distúrbio do CNS associado ou relacionado com o receptor H3.

Em uma modalidade, a presente invenção proporciona um método para o tratamento de transtornos do déficit de

atenção com hiperatividade (ADHD, também conhecidos como Transtorno do Déficit de Atenção ou ADD) tanto em crianças como em adultos. Consequentemente, nessa modalidade, a presente invenção proporciona um método para tratar transtornos do déficit de atenção em um paciente pediátrico.

A presente invenção proporciona, portanto, um método para o tratamento de cada condição listada acima em um paciente, de preferência, em um humano, sendo que o dito método compreende administra no dito paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da fórmula I como descrito anteriormente. Os compostos podem ser proporcionados por administração oral ou parenteral de qualquer maneira conhecida como uma administração eficaz de um agente terapêutico em um paciente necessitado do mesmo.

A quantidade terapêuticamente eficaz no tratamento de um distúrbio específico do CNS pode variar de acordo com a(s) condição(ões) específica(s) que será(ão) tratada(s), o padrão de tamanho, idade e resposta do paciente, a gravidade do distúrbio, a avaliação do médico e similares. Em geral, as quantidades eficazes para administração oral diária podem ser cerca de 0,01 a 1.000 mg/kg, de preferência, cerca de 0,5 a 500 mg/kg e as quantidades eficazes para administração parenteral podem ser cerca de 0,1 a 100 mg/kg, de preferência, cerca de 0,5 a 50 mg/kg.

Na prática real, os compostos da invenção são proporcionados ao administrar o composto ou um precursor desse em uma forma sólida ou líquida, tanto puro como em combinação com um ou mais veículos ou excipientes farma-

cêuticos convencionais. Consequentemente, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica que compreende um veículo farmacêuticamente aceitável e uma quantidade eficaz de um composto da fórmula I como descrito anteriormente.

5 Em uma modalidade, a invenção refere-se a composições que compreendem ao menos um composto da fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável desse, e um ou mais veículos, excipientes ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis. Tais composições incluem composições farmacêuticas para tratar ou controlar estados ou condições da doença do
10 sistema nervoso central. Em certas modalidades, as composições compreendem misturas de um ou mais compostos da fórmula I.

 Em certas modalidades, a invenção refere-se a
15 composições que compreendem ao menos um composto da fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável desse, e um ou mais veículos, excipientes ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis. Tais composições são preparadas de acordo com procedimentos farmacêuticos aceitáveis. Os veículos
20 farmacêuticamente aceitáveis são aqueles veículos que são compatíveis com outros ingredientes na formulação e são biologicamente aceitáveis.

 Os compostos da fórmula I podem ser administrados de forma oral ou parenteral, puros ou em combinação com
25 veículos farmacêuticos convencionais. Os veículos sólidos aplicáveis podem incluir uma ou mais substâncias que também podem atuar como agentes flavorizantes, lubrificantes, solubilizantes, agentes de suspensão, cargas, glidantes,

auxiliares de compressão, aglutinantes, agentes desintegrantes de tablete, ou materiais de encapsulação. Em pós, o veículo é um sólido finamente dividido que está em mistura com o ingrediente ativo finamente dividido. Em tabletes, o ingrediente ativo é misturado com um veículo que possui as propriedades de compressão necessárias em proporções adequadas e compactado no formato e tamanho desejados. Os pós e tabletes contêm, de preferência, até 99% do ingrediente ativo. Os veículos sólidos adequados incluem, por exemplo, fosfato de cálcio, estearato de magnésio, talco, açúcares, lactose, dextrina, amido, gelatina, celulose, metil celulose, carboximetil celulose de sódio, polivinilpirrolidina, ceras com baixo ponto de fusão e resinas de troca iônica.

Em certas modalidades, um composto da fórmula I é proporcionado em uma formulação desintegrante de tablete adequada para administração pediátrica.

Os veículos líquidos podem ser usados para preparar soluções, suspensões, emulsões, xaropes e elixires. O ingrediente ativo pode ser dissolvido ou suspenso em um veículo líquido farmacêuticamente aceitável, tais como, água, um solvente orgânico, uma mistura de ambos, ou um óleo ou gordura farmacêuticamente aceitável. O veículo líquido pode conter outros aditivos farmacêuticos adequados, tais como, por exemplo, solubilizantes, emulsificantes, tampões, conservantes, adoçantes, agentes flavorizantes, agentes de suspensão, agentes espessantes, corantes, reguladores de viscosidade, estabilizantes ou osmoreguladores. Exemplos

adequados de veículos líquidos para administração oral e parenteral incluem água (que contém particularmente aditivos como descrito acima, por exemplo, derivados de celulose, de preferência, solução de carboximetil celulose de sódio), álcoois (inclusive álcoois monoídricos e álcoois poliídricos, por exemplo, glicóis) e seus derivados, e óleos (por exemplo, óleo de coco e óleo de amendoim fracionado). Para administração parenteral, o veículo também pode ser um éster oleoso, tal como, oleato de etila e miristato de isopropila. Os veículos líquidos estéreis são usados em composições estéreis na forma líquida para administração parenteral. O veículo líquido para composições pressurizadas pode ser hidrocarboneto halogenado ou outros propelentes farmacêuticamente aceitáveis.

Em certas modalidades, uma composição farmacêutica líquida é proporcionada quando a dita composição for adequada para administração pediátrica. Em outras modalidades, a composição líquida é um xarope ou suspensão.

As composições farmacêuticas líquidas que são soluções ou suspensões estéreis podem ser administradas, por exemplo, por injeção intramuscular, intraperitonal ou subcutânea. As soluções estéreis também podem ser administradas de forma intravenosa. As composições para administração oral podem ser tanto de forma líquida como sólida.

Os compostos da fórmula I podem ser administrados via retal ou vaginal sob a forma de um supositório convencional. Para a administração através de inalação ou insuflação intranasal ou intrabronquial, os compostos da

fórmula I podem ser formulados em uma solução aquosa ou parcialmente aquosa que, então, pode ser utilizada sob a forma de um aerossol. Os compostos da fórmula I também pode ser administrados transdermicamente através do uso de um
5 emplastro transdérmico que contém o composto ativo e um veículo que é inerte ao composto ativo, é não-tóxico para a pele e permite a distribuição do agente para a absorção sistêmica no fluxo sanguíneo através da pele. O veículo pode adotar inúmeras formas, tais como cremes e pomadas, pastas,
10 géis e dispositivos oclusivos. Os cremes e pomadas podem ser emulsões viscosas, líquidas ou semi-sólidas do tipo água em óleo ou óleo em água. As pastas compreendidas por pós-absorventes dispersos em petróleo ou petróleo hidrofílico que contém o ingrediente ativo também podem ser adequados.
15 Uma variedade de dispositivos oclusivos pode ser usada para liberar o ingrediente ativo no fluxo sanguíneo, tal como uma membrana semipermeável que cobre um reservatório que contém o ingrediente ativo com ou sem um veículo, ou uma matriz que contém o ingrediente ativo. Outros dispositivos oclusivos
20 são conhecidos na literatura.

De preferência, a composição farmacêutica é uma forma de dosagem unitária como, por exemplo, tabletes, cápsulas, pós, soluções, suspensões, emulsões, grânulos ou supositórios. Em tal forma, a composição é subdividida em
25 uma dose unitária que contém quantidades adequadas do ingrediente ativo; as formas de dosagem unitária podem ser composições embaladas, por exemplo, pós embalados, frascos, ampolas, seringas pré-carregadas ou sachês que contém

líquidos. A forma de dosagem unitária pode ser, por exemplo, uma cápsula ou tablete ou pode ter o número adequado de quaisquer tais composições na forma de embalagem.

A quantidade terapeuticamente eficaz of a composto da fórmula I fornecida para um paciente irá variar dependendo do que é administrado, do propósito da administração, tal como profilaxia ou terapia, do estado do paciente, da maneira de administração, ou similares. Em aplicações terapêuticas, os compostos da fórmula I são fornecidos para um paciente, que sofre de uma condição, em uma quantidade suficiente para tratar ou tratar pelo menos parcialmente os sintomas da condição e suas complicações. Uma quantidade adequada para realizar isso consiste em uma "quantidade terapeuticamente eficaz", conforme previamente descrito no presente documento. A dosagem que será usada no tratamento de um caso específico deve ser determinada subjetivamente pelo médico assistente. As variáveis envolvidas incluem a condição específica e o tamanho, idade e padrão de resposta do paciente. Em geral, uma dose inicial é de cerca de 5 mg por dia com um aumento gradual na dose diária de cerca de 150 mg por dia, para proporcionar o nível de dosagem desejado no paciente.

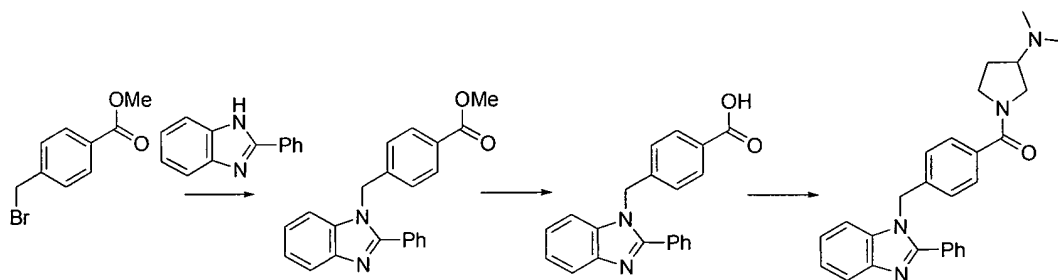
Em certas modalidades, a presente invenção é voltada para pró-fármacos de compostos da fórmula I. O termo "pró-fármaco", conforme usado no presente documento, consiste em um composto que é conversível *in vivo* por meio metabólico (por exemplo por hidrólise) em um composto da fórmula I. Diversas formas de pró-fármacos são conhecidas na

técnica, tal como aquelas discutidas, por exemplo, em Bundgaard, (ed.), Design of Prodrugs, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.), Methods in Enzymology, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al., (ed). "Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development", Chapter 5, 113-191 (1991), Bundgaard, et al., Journal of Drug Delivery Reviews, 8:1-38(1992), Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 et seq. (1988); e Higuchi and Stella (eds.) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975).

Para um entendimento mais claro e a fim de ilustrar mais claramente a invenção, exemplos específicos da mesma são estabelecidos abaixo no presente documento. Os exemplos a seguir, são meramente ilustrativos e não devem, de nenhum modo, ser entendidos como limitativos do escopo e dos princípios subjacentes da invenção. Os termos HPLC e ^1H NMR designam a cromatografia líquida de alto desempenho e a ressonância magnética nuclear de próton, respectivamente. O termo MS designa a espectroscopia de massa, sendo que (+) se refere ao modo positivo que geralmente fornece uma absorção $M+1$ (ou $M+H$), onde M = a massa molecular. Todos os compostos são analisados pelo menos por MS e ^1H NMR. Os termos DMF e THF designam dimetil formamida e tetraidrofurano, respectivamente. Nos desenhos químicos, o temo Ph representa fenil. Exceto onde especificado em contrário, todas as partes são partes em peso.

EXEMPLO 1

Preparação de N,N-Dimetil-1-{4-[(2-fenil-1H-benzimidazol-1-il)metil]-benzoil}pirrolidin-3-ilamina



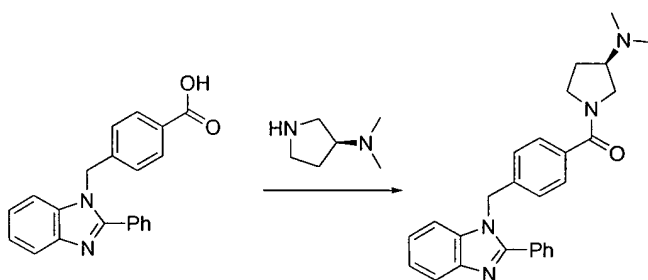
Etapa 1: Fenilbenzimidazol (5 mmol, 0,97g) é
 5 dissolvido em THF/DMF (5:1, 20 mL) e hidreto de sódio (0,5 g) é adicionado. Após agitar durante 10 minutos à temperatura ambiente metil 4-(bromometil)benzoato (1,4 g, 6 mmol) é adicionado. A reação é agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, então, diluída com EtOAc
 10 (100 mL) e lavada com NaHCO₃ saturado, seca com MgSO₄ e concentrada. O resíduo resultante é identificado por HPLC* e MS [343,2 m/e (M+H)] e usada na próxima etapa.

Etapa 2: O éster metílico do ácido 4-(2-fenilbenzoimidazol-1-ilmetil)-benzóico obtido na etapa 1 é
 15 dissolvido em MeOH/água (2:1, 30 mL), tratado com hidróxido de lítio (0,42 g, 10 mmol), agitado à temperatura ambiente de um dia para o outro, evaporado para remover o MeOH, diluído com hidróxido de sódio a 1N (50 mL), lavado com EtOAc, acidificado com HCl concentrado e extraído com EtOAc.
 20 Os extratos foram combinados, secos com MgSO₄ e concentrados. O resíduo resultante é identificado por HPLC* e MS [329,2 m/e (M+H)] e usado na próxima etapa.

Etapa 3: O ácido 4-(2-fenil-benzoimidazol-1-ilmetil)-benzóico (0,2 mmol) obtido na etapa 2 é dissolvido em DCM (5 mL) e cloreto de oxalila (0,2 mL, 0,4 mmol, solução 2M em DCM) e DMF (2 gotas) são adicionados. Uma
 5 solução é agitada durante 2 horas à temperatura ambiente, então, concentrada a vácuo. O resíduo é dissolvido em THF, tratado com diisopropiletilamina (DIEA) (0,09 mL, 0,5 mmol) e 3-(dimetilamino)pirrolidina (0,22 mmol, 22 uL), agitado à temperatura ambiente de um dia para o outro, então,
 10 concentrado. Este resíduo é dissolvido em uma mistura de DMSO, MeOH e água (1,5 mL) e purificado por HPLC¹ de fase reversa semipreparatória para o produto título como um pó branco (13 mg), identificado por HPLC² e MS [425,2 m/e (M+H)].

EXEMPLO 2

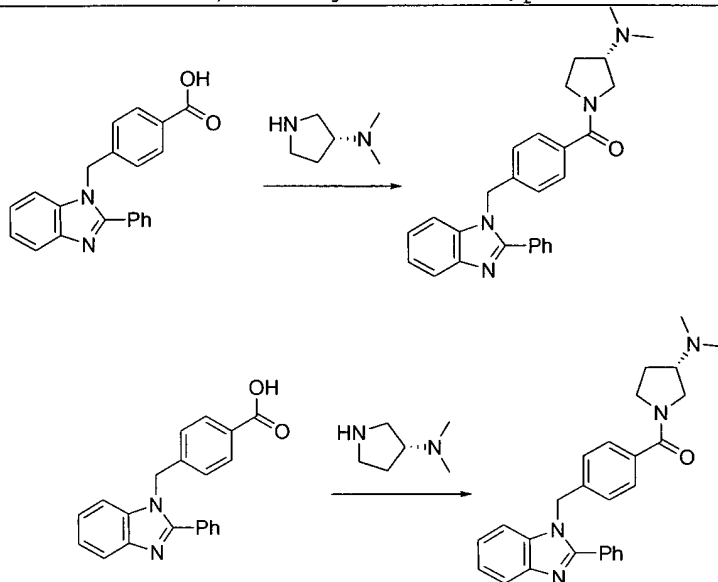
Preparação de (3-S)-N,N-Dimetil-1-{4-[(2-fenil-1H-benzimidazol-1-il)metil]-benzoil}pirrolidin-3-ilamina



Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 1 e que emprega (3-S)-dimetilamino-
 20 pirrolidina na etapa 3, o composto título foi obtido e identificado por HPLC e pela análise espectral de massa. MS [425,2] m/e (M+H), Tempo de Retenção de 2,94 min.

EXEMPLO 3

Preparação de (3-R)- N,N-Dimetil-1-{4-[(2-fenil-1H-benzimidazol-1-il)metil]-benzoil}pirrolidin-3-ilamina

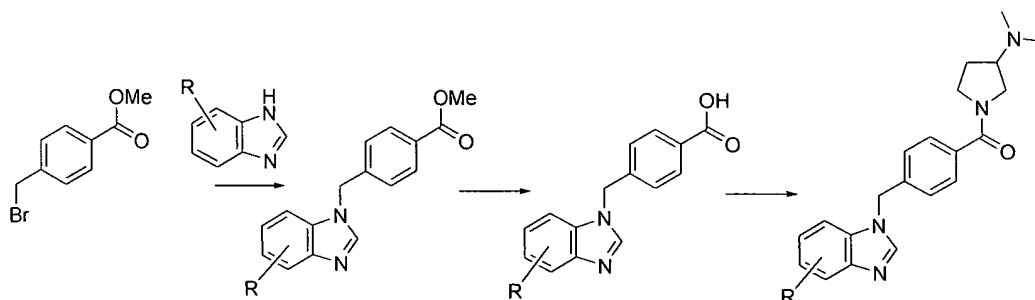


5 Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 1 e que emprega (3-R)-dimetilamino-pirrolidina na etapa 3, o composto título foi obtido e identificado por HPLC e pela análise espectral de massa. MS [425,2] m/e (M+H), Tempo de Retenção de 2,92 min.

10

EXEMPLOS 4-7

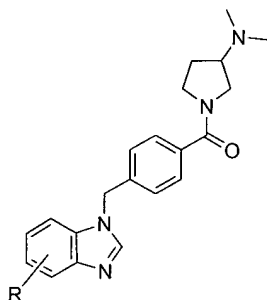
Preparação de N,N-Dimetil-1-{4-[(1H-benzimidazol-1-il substituído)metil]-benzoil}pirrolidin-3-ilamina



Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 1 e que emprega o benzimidazol adequado

na etapa 1, os compostos mostrados na Tabela I foram obtidos e identificados por HPLC e pela análise espectral de massa. Condições HPLC: A = 0,02% TFA em água, B = 0,02% TFA em acetonitrila, 10-95% B em 5 min., 1,0 mL/min, 50° C, 5 detecção de 215 nm, coluna Waters Xterra™ de 2 x 50 mm.

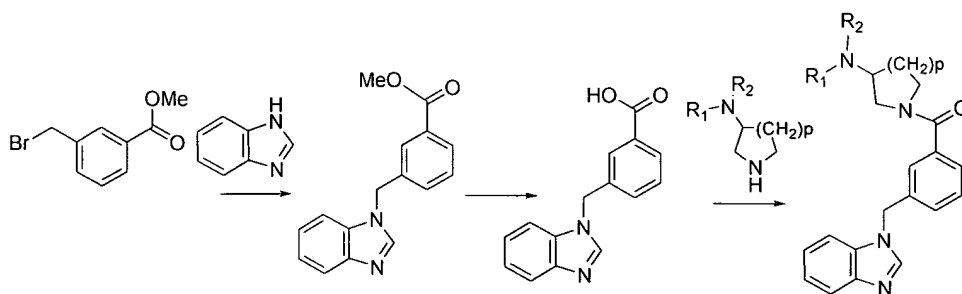
TABELA I



Ex. N°	R	[M+H]	Tempo (Min.)
4	6-F	367,3	3,84
5	6-metila	363,3	4,02
6	5-F	367,4	4,14
7	4-F	367,3	4,62

EXEMPLOS 8-11

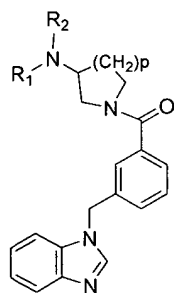
Preparação de N-Substituído-1-[3-(1H-benzimidazol-1-il)metil]-benzoil}azacic-3-ilamina



10 Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 1 e que emprega metil 3-bromometil)

benzoato na etapa 1 e pirrolidin-3-il- ou piperidin-3-il-
 amina adequada na etapa 3, os compostos mostrados na Tabela
 II foram obtidos e identificados por HPLC e pela análise
 espectral de massa ou por ^1H NMR e pela análise espectral de
 5 massa.

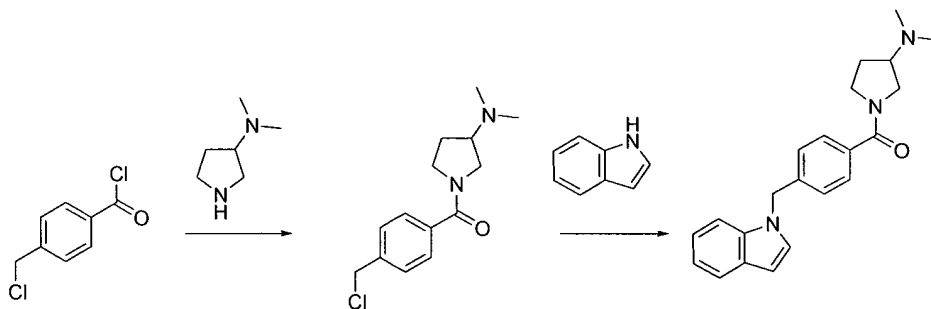
TABELA II



Ex.Nº	p	NR ₁ R ₂	[M+H]	Tempo (Min.)
8	1	Dimetilamina	349,3	3,96
9	2	pirrolidina	389,2	--
10	2	2-metilpirrolidina	403,3	--
11	2	piperidina	403,3	--

EXEMPLO 12

Preparação de 1-[4-(1H-Indol-1-ilmetil)benzoil]-N,N-
dimetilpirrolidin-3-ilamina



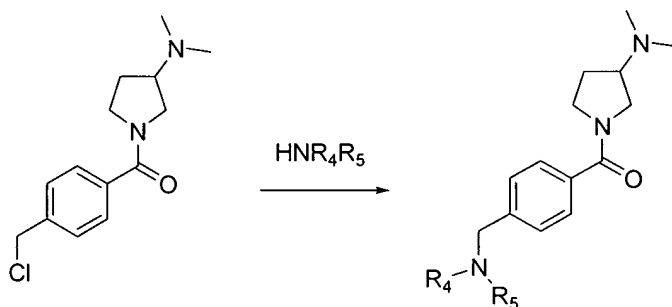
10 Etapa 1: Uma solução de 3-(dimetilamino)piro-
 lidina (2,5 g, 22 mmol) em acetonitrila é adicionada em uma

solução gelada de cloreto de 4-(clorometil)benzoíla (5,0 g, 26 mmol) em acetonitrila, agitada enquanto aquece até a temperatura ambiente durante 2 horas, então, concentrada a vácuo. O resíduo resultante é suspenso em éter e filtrado para fornecer hidrocloreto de pirrolidina 1-(4-clorometilbenzoil)-3-(N,N-dimetilamino) como um sólido branco identificado por NMR e MS [267 m/e (M+H)].

Etapa 2: Uma solução de indol (29 mg, 0,25 mmol) em DMF (5 mL) à temperatura ambiente é tratada com hidreto de sódio (30 mg), agitada durante for 10 minutos, tratada com hidrocloreto de pirrolidina 1-(4-clorometilbenzoil)-3-(N,N-dimetilamino) (113 mg, 0,37 mmol) agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e concentrada a vácuo. O resíduo resultante é dissolvido em uma mistura de DMSO, MeOH e água (1,5 mL) e purificado por HPLC de fase reversa semipreparatória para fornecer o produto título como um pó branco (63 mg), identificado por HPLC e pela análise espectral de massa. MS [348,2 m/e (M+H)], Tempo de Retenção de 2,58 min.

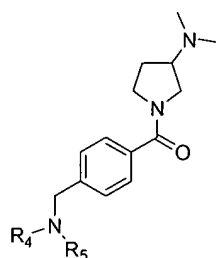
EXEMPLOS 13-39

Preparação de N,N-Dimetil1-[4-(1H-indol-1-ilmetil)benzoil]pirrolidin-3-ilamina



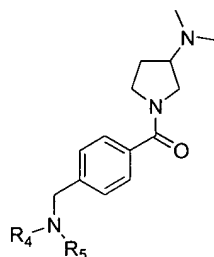
Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 12 e que emprega a amina bicíclica adequada, HNR_4R_5 , na etapa 2, os compostos mostrados na Tabela III são obtidos e identificados por HPLC e pela
5 análise espectral de massa.

TABELA III



Ex.Nº	NR ₄ R ₅	[M+H]	Tempo (Min.)
13	2,3,4,9-tetraidro-1H-carbazol	402,2	2,89
14	N,N-dietil-2,3,4,9-tetraidro-1H-carbazol-3-carboxamida	501,3	2,64
15	etil 2,3,4,9-tetraidro-1H-carbazol-3-carboxilato	474,3	2,81
16	ácido carboxílico 2,3,4,9-tetraidro-1H-carbazol-3	446,2	2,64
17	2-metilindol	362,2	2,67
18	2-fenilindol	424,2	2,86
19	5-metóxi indol	378,2	2,53
20	2-metil-5-metóxi indol	392,2	2,62
21	5-metóxi-2-fenilindol	454,2	2,83
22	11b-metil-5,6,11,11b-tetraidro-1H -indolizino[8,7-b]indol-3(2H)-ona	471,3	2,37
23	1,1-dimetil-1,3,4,9-tetraidropirano[3,4-b]indol	432,3	2,65
24	7-azaindol	664	2,20
25	1H-Benzo[d]imidazol	382	2,10

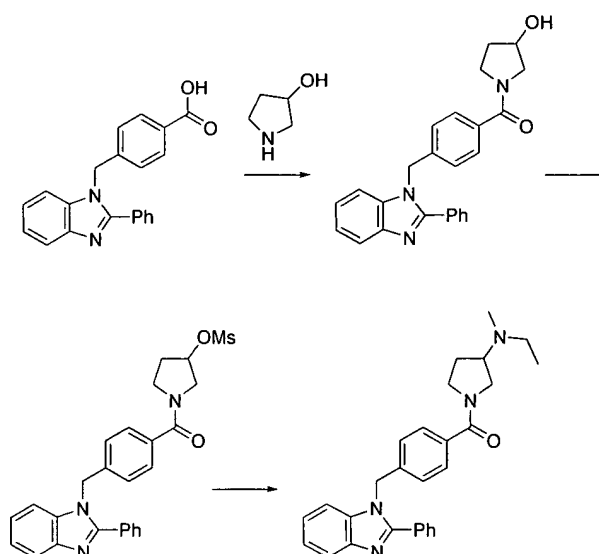
TABELA III (continuação)



Ex.Nº	NR4R5	[M+H]	Tempo (Min.)
26	1H-imidazo[4,5-b]piridina	353	1,90
27	Indolina	429	2,30
28	2-metilbenzo[d]imidazol	508	2,50
29	5-hidróxi indol	312	1,60
30	1,2,3,4-tetraidroquinolina	328	1,70
31	5-fluoroindol	341	1,70
32	3-cianoindol	341	1,70
33	2-fenil-1H-imidazol	659	2,00
34	6-metil-1,2,3,4-tetraidroquinolina	348	1,60
35	1-metil-9H-pirido[3,4-b]indol	424	2,10
36	2-(2-piridil)-benzo[d]imidazol	503	2,30
37	10,11-diidro-5H-dibenzo[b,f]azepina	426,2	2,08
38	5-bromoindolina	428,1	2,00
39	5-bromoindol	426,1	1,96

EXEMPLO 40

Preparação de N-Etil-N-metil-1-{4-[(2-fenil-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}pirrolidin-3-amina



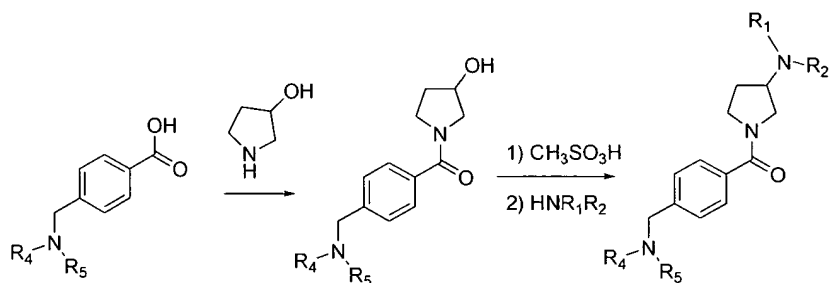
Etapa 1: Uma solução de ácido benzóico 4-(2-fenil-benzoimidazol-1-ilmetil) (1 g, 3 mmol) em DCM é tratada com 2 gotas de DMF seguida por cloreto de oxalila (3 mL, 6 mmol, solução 2M em DCM), agitada à temperatura ambiente durante 2 horas e concentrada a vácuo. O resíduo resultante é dissolvido em DCM, tratado com 3-pirrolidinol (0,3 mL, 3,6 mmol), agitado à temperatura ambiente durante 8 horas, então, concentrado para fornecer 1-{4-[(2-fenil-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}pirrolidin-3-ol identificado por HPLC e MS [398,4 m/e (M+H)].

Etapa 2: Uma solução de 1-{4-[(2-fenil-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}pirrolidin-3-ol (0,85 g, 3 mmol) em DCM a 0°C é tratada com e trietilamina (0,91 mL, 6,6 mmol) seguida por cloreto de metilsulfonila (0,25 mL, 3,3 mmol), agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e concentrada para fornecer éster do ácido metanosulfônico 1-[4-(2-fenil-benzoimidazol-1-ilmetil)-benzoil]-pirrolidin-3-il como um pó branco (1,4 g) identificado por HPLC e MS [476,3 m/e (M+H)].

Etapa 3: Uma solução de estes do ácido metanosulfônico 1-[4-(2-fenil-benzoimidazol-1-ilmetil)-benzoil]-pirrolidin-3-il (71 mg, 0,15 mmol) em DMF é tratada com N-etilmetilamina (0,038 mL, 0,45 mmol), agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e concentrada a vácuo. O resíduo resultante é dissolvido em uma mistura de DMSO, MeOH e água (1,5 mL) e purificado por HPLC¹ de fase reversa semipreparatória para fornecer o produto título como um pó branco (6.4 mg), identificado por HPLC² e MS [439,6 m/e (M+H)], Tempo de Retenção de 1,48 min.

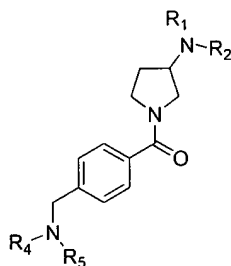
EXEMPLOS 41-85

Preparação de Compostos N-Substituídos-1-[(heteroarilmetil)benzoil]pirrolidin-3-ilamina



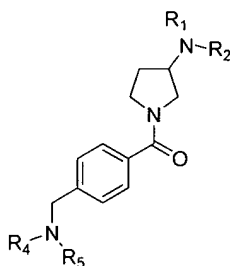
Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 40 e que emprega o ácido benzóico desejado na etapa 1 e a amina adequada, HNR₁R₂, na etapa 3, os compostos mostrados na Tabela IV são obtidos e identificados por espectroscopia de massa e por análise HPLC ou ¹H NMR.

TABELA IV



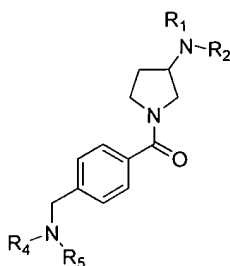
Ex. N°	NR1R2	NR4R5	[M+H]	Tempo (Min.)
41	pirrolidina	2-fenil-1H-benzimidazol	451,6	1,50
42	N-metiletanolamina	2-fenil-1H-benzimidazol	455,6	1,45
43	N-metil-1-(furan-2-il)-N-metil-metanamina	2-fenil-1H-benzimidazol	491,6	1,58
44	3,5-dimetilpiperidina	2-fenil-1H-benzimidazol	493,7	1,62
45	cis-2,6-dimetilmorfolina	2-fenil-1H-benzimidazol	495,6	1,55
46	2-metilpirrolidina	2-fenil-1H-benzimidazol	465,6	1,53
47	Pirrolidina	6-cloro-1H-benzimidazol	423,1	--
48	Pirrolidina	2-(trifluorometil)-1H-benzimidazol	443,1	--
49	Piperidina	1H-benzimidazol	389,2	--
50	3-metilpiperidina	1H-benzimidazol	403,2	--
51	2-metilpiperidina	1H-benzimidazol	403,2	--
52	N-metilpropilamina	1H-benzimidazol	377,2	--
53	(R)-pirrolidina	2-(trifluorometil)-1H-benzimidazol	443,2	--
54	Pirrolidina	6-fluoro-1H-benzimidazol	393,3	4,74
55	Pirrolidina	1H-benzimidazol	375,1	--
56	3-metilpiperidina	1H-benzimidazol	403,2	--
57	N-metilpropilamina	1H-benzimidazol	377,2	--
58	Piperidina	6-fluoro-1H-benzimidazol	407,1	4,8
59	Pirrolidina	6-metil-1H-benzimidazol	389,3	4,4
60	Piperidina	6-metil-1H-benzimidazol	403,3	4,7

TABELA IV (continuação)



Ex. N°	NR1R2	NR4R5	[M+H]	Tempo (Min.)
61	N,N-dietilamina	1H-benzimidazol	377,2	--
62	N-metiletilamina	6-metil-1H-benzimidazol	377,3	4,38
63	N-metiletilamina	6-fluoro-1H-benzimidazol	381,3	3,35
64	N-metiletilamina	5-fluoro-1H-benzimidazol	381,3	4,39
65	Pirrolidina	5-fluoro-1H-benzimidazol	393,3	4,46
66	Piperidina	5-fluoro-1H-benzimidazol	407,3	4,565
67	N-metiletilamina	4-fluoro-1H-benzimidazol	381,3	4,75
68	Pirrolidina	4-fluoro-1H-benzimidazol	393,3	4,67
69	piperidina	4-fluoro-1H-benzimidazol	407,3	4,84
70	(S)-pirrolidina	6-fluoro-1H-benzimidazol	393,3	4,81
71	(R)-N-metiletilamina	1H-benzimidazol	363,2	--
72	(R)-piperidina	1H-benzimidazol	389,2	--
73	(R)-piperidina	2-metil-1H-benzimidazol	403,2	--
74	(S)-piperidina	1H-benzimidazol	389,2	--
75	(S)-piperidina	2-metil-1H-benzimidazol	403,3	--
76	(2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidina	2-metil-1H-benzimidazol	417,2	--
77	(R)-2-metilpirrolidina	2-metil-1H-benzimidazol	403,2	--
78	3,5-dimetilpiperidina	2-metil-1H-benzimidazol	431,2	--

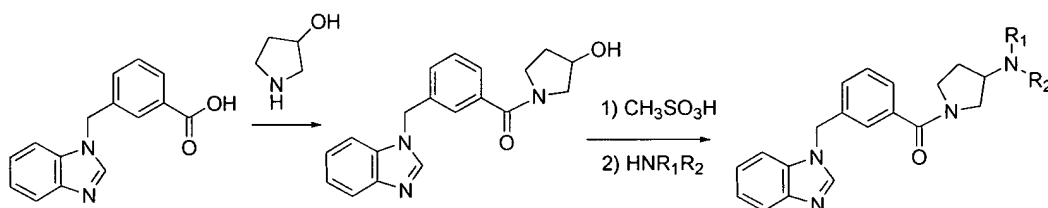
TABELA IV (continuação)



Ex. N°	NR1R2	NR4R5	[M+H]	Tempo (Min.)
79	(R)-2-metilpirrolidina	1H-benzimidazol	389,2	--
80	(R)-pirrolidina	1H-benzimidazol	375,2	--
81	(R)-pirrolidina	2-metil-1H benzimidazol	389,2	--
82	(S)-2-metilpirrolidina	2-metil-1H-benzimidazol	289,2	--
83	(S)-2-metilpirrolidina	2-metil-1H-benzimidazol	403,2	--
84	4-metilpiperidina	1H-benzimidazol	403	
85	(S)-pirrolidina	2-(trifluorometil)-1H-benzimidazol	479,9	

EXEMPLOS 86-88

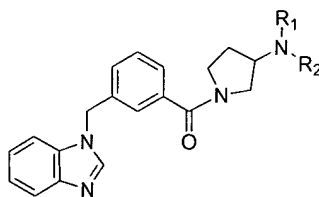
Preparação de Compostos N-Substituídos-1-[3-(1H-benzimidazol-1-il)metil)benzoil]-pirrolidin-3-ilamina



5 Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 40 e que emprega ácido benzóico 3-(benzimidazol-1-ilmetil) na etapa 1 e a amina adequada, HNR_1R_2 , na etapa 3, os compostos mostrados na Tabela V são obtidos e identificados por HPLC e pela análise espectral de

10 massa.

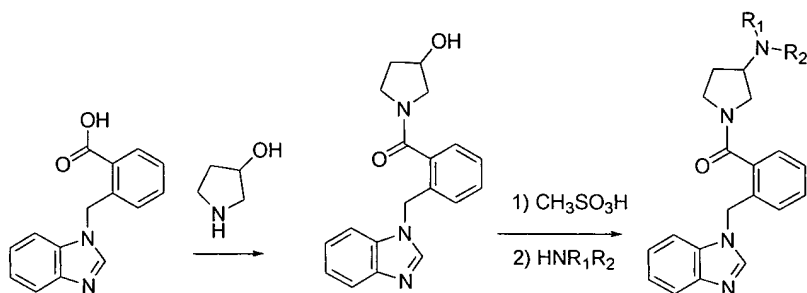
TABELA V



Ex.Nº	NR ₁ R ₂	[M+H]	Tempo (Min.)
86	N-metiletilamina	363,2	4,71
87	pirrolidina	375,2	4,73
88	piperidina	389,3	4,82

EXEMPLOS 89 E 90

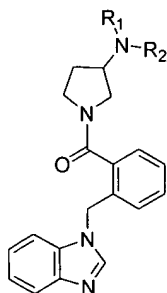
Preparação de Compostos N-Substituídos-1-[2-(1H-benzimidazol-1-il)metil)benzoil]-pirrolidin-3-ilamina



5 Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 40 e que emprega ácido benzóico 2-(benzimidazol-1-ilmetil) na etapa 1 e a amina adequada, HNR₁R₂, na etapa 3, os compostos mostrados na Tabela VI são obtidos e identificados por HPLC e pela análise espectral de

10 massa.

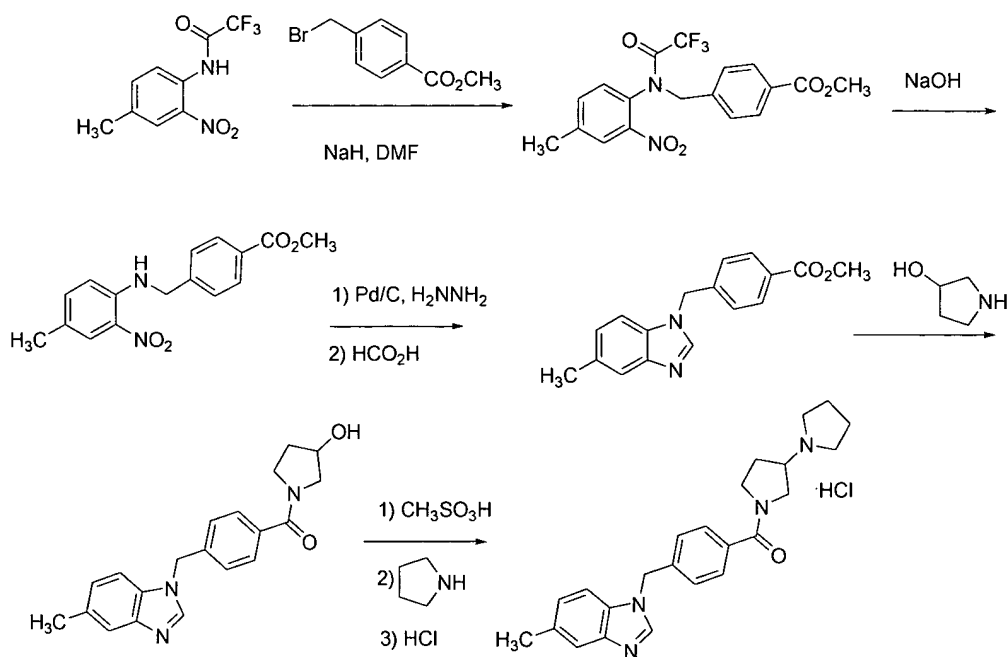
TABELA VI



Ex. N°	NR1R2	[M+H]	Tempo (Min.)
89	piperidina	389,2	4,70
90	pirrolidina	375,3	4,87

EXEMPLO 91

Preparação de hidrocloreto de biperirrolidina 1'-{4-[(5-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}-1,3'



5 Etapa 1) éster metílico do ácido 4-{[(4-Metil-2-nitrofenil)-(2,2,2-trifluoroacetil)amino]metil}-benzóico

Uma parte de 60% de NaH em óleo mineral (2,9 g, 71,8 mmol, 1,1 eq) foi pré-lavada com hexano e suspensa em

DMF seco em nitrogênio. Uma pasta fluida foi resfriada em banho de gelo e uma solução de 2,2,2-trifluoro-N-(4-metil-2-nitrofenil)-acetamida (16,2 g, 65,3 mmol, 1,0 eq) em DMF seco foi adicionada por gotejamento por 15 minutos. O banho de resfriamento foi removido e a mistura foi agitada durante 30 minutos. A mistura de reação foi resfriada novamente e uma solução de éster metílico do ácido 4-bromometilbenzóico (20 g, 65.3 mmol, 1,0 eq) em DMF seco foi adicionada por gotejamento por 10 minutos. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 18h e evaporada sob pressão reduzida para fornecer um resíduo. O resíduo foi dividido entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi sequencialmente lavada com água e salmoura, (Na₂SO₄) seco e concentrado para fornecer um sólido amarelo. O sólido amarelo foi purificado por cromatografia em coluna. (Sílica gel 230-400 mesh: CHCl₃ MeOH eluente:0→5%) para fornecer éster metílico do ácido 4-{[(4-metil-2-nitrofenil)-(2,2,2-trifluoroacetil)amino]metil} benzóico, rendimento: 59%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,97 (m, 3H); 7,27 (m, 3H); 6,76 (d, J = 8 Hz, 1H); 5,66 & 4,26 (2H); 3,92 (s, 3H); 2,46 (s, 3H).

Etapa 2) éster metílico do ácido 4-[(4-Metil-2-nitrofenilamino)metil] benzóico

Uma solução agitada de éster metílico do ácido 4-{[(4-metil-2-nitrofenil)(2,2,2-trifluoroacetil)-amino]metil} benzóico (14,0 g, 35 mmol) em CH₂Cl₂, foi criada com brometo de tetrabutilamônio (1,13 g, 3,5 mmol) e 20% aq. KOH (100 mL). A mistura de reação foi aquecida a 38°C durante 3h e resfriada a temperatura ambiente. As fases foram separadas,

a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 . Os estratos combinados e a fase orgânica foram lavados com salmoura, secos em Na_2SO_4 anidro concentrados a vácuo para produzirem éster metílico do ácido 4-[(4-metil-2-nitrofenilamino)metil]-benzóico como um sólido laranja. Rendimento: 90%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8,37 (bs, 1H); 8,02 (m, 3H); 7,40 (d, $J = 8$ Hz, 2H); 7,19 (d, $J = 8$ Hz, 1H); 6,63 (d, $J = 8$ Hz, 1H); 4,60 (d, $J = 8$ Hz, 2H); 3,91 (s, 3H); 2,35 (s, 1H).

Etapa 3) éster metílico do ácido 4-[(5-Metilbenzimidazol-1-il)metil] benzóico

Uma solução agitada de éster metílico do ácido 4-[(4-metil-2-nitrofenilamino)metil]benzóico (7,0 g, 23 mmol,) em CH_3OH foi tratada com 5% Pd/C (50% úmido, 30% em peso) e hidrato de hidrazina (5,8 g, 116 mmol). A mistura de reação foi aquecida em temperatura de refluxo durante 2h, resfriada à temperatura ambiente e filtrada por celita. O filtrado foi evaporado para fornecer um resíduo. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 , lavado com água, seco com Na_2SO_4 anidro evaporado para produzir éster metílico do ácido 4-[(2-amino-4-metilfenilamino)metil] benzóico, que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional. Rendimento: 93%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8,0 (d, $J = 8$ Hz, 2H); 7,70 (d, $J = 8$ Hz, 2H); 6,60 (m, 2H); 6,49 (d, 1H); 4,3 (s, 2H); 3,90 (d, 3H); 2,21 (s, 3H). LCMS (ESI^+) 271 (MH⁺). Uma solução agitada de éster metílico do ácido 4-[(2-amino-4-metilfenilamino)metil] benzóico bruto (6g, 22 mmol) em trimetilortoformato foi tratada com ácido fórmico (1,0g), refluxada durante 2h, resfriada à temperatura ambiente e evaporada sob pressão

reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna que usa MeOH/CHCl₃ a 1% para produzir éster metílico do ácido 4-[(5-metilbenzimidazol-1-il)metil] benzóico. Rendimento: 61%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8,0 (d, J = 8 Hz, 1H); 7,93 (s, 1H); 7,62 (s, 1H); 7,26 (s, 1H); 7,21 (d, J = 8 Hz, 2H); 7,08 (m, 2H); 5,39 (s, 2H); 3,90 (s, 3H); 2,47 (s, 3H). LCMS (ESI⁺) 281 (MH⁺).

Etapa 4) éster do ácido metanossulfônico 1-[[4-(5-metilbenzimidazol-1-il)metil]benzoil]-pirrolidin-3-il

A hidrolisação de éster metílico do ácido 4-[(5-metilbenzimidazol-1-il)metil] benzóico no ácido benzóico correspondente e que utiliza essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 37, etapas 1 e 2, obteve-se éster do ácido metanossulfônico 1-[[4-(5-metilbenzimidazol-1-il)metil]benzoil]pirrolidin-3-il. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,93 (s, 1H); 7,62 (s, 1H); 7,46-7,53 (m, 2H); 7,07-7,22 (m, 4H); 5,37 (s, 2H); 5,37 & 5,24 (bs, 1H); 3,55-3,93 (m, 4H); 3,08 & 3,01 (s, 3H); 2,47 (s, 3H); 2,17-2,34 (m, 2H). LCMS (ESI⁺) 414 (MH⁺).

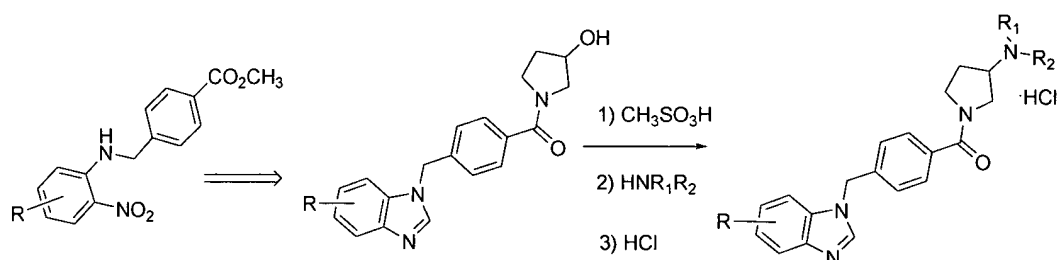
Etapa 5) hidrocloreto de biperrolidina 1'-{4-[(5-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}-1,3'

Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 37, etapa 3 e que emprega éster do ácido metanossulfônico 1-[[4-(5-metilbenzimidazol-1-il)metil]benzoil]-pirrolidin-3-il e pirrolidina como materiais de partida, o produto título foi obtido e identificado por NMR e pela análise espectral de massa. ¹H NMR (300 MHz, 353K, DMSO-d₆): 11,81 (s br, 1H); 9,64 (s, 1H); 7,72 (d, 1H); 7,68

(m, 1H); 7,57 (d, 2H); 7,50 (d, 2H); 7,39 (dd, 1H); 5,78 (s, 2H); 3,97-3,67 (m, 4H); 3,52-2,95 (m br, 5H); 2,50 (s, 3H); 2,29 (m, 2H); 2,05-1,91 (m, 4H). LCMS (ESI⁺) 389,3 (MH⁺).

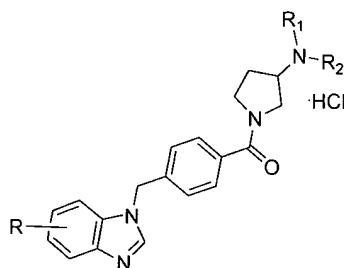
EXEMPLOS 92-117

5 Preparação de 1'-{4-[(Substituído-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}-pirrolidin-3-il aminas



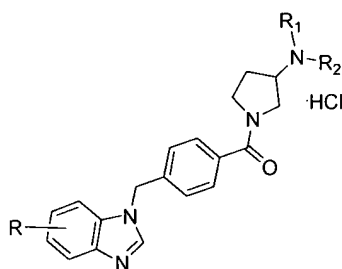
Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 91 e que emprega a orto-nitrobenzamida adequadamente substituída na etapa 1 e a amina desejada, HNR₁R₂ na etapa 5, os compostos mostrados na Tabela VII foram obtidos e identificados por ¹H NMR e pela análise espectral de massa.

TABELA VII



Ex. N°	R	NR ₁ R ₂	[M+H]
92	5-CH ₃	piperidina	403,4
93	4-F	piperidina	393,4
94	5-CH ₃	2-metilpiperidina	417,4
95	5-CH ₃	Morfolina	405,3

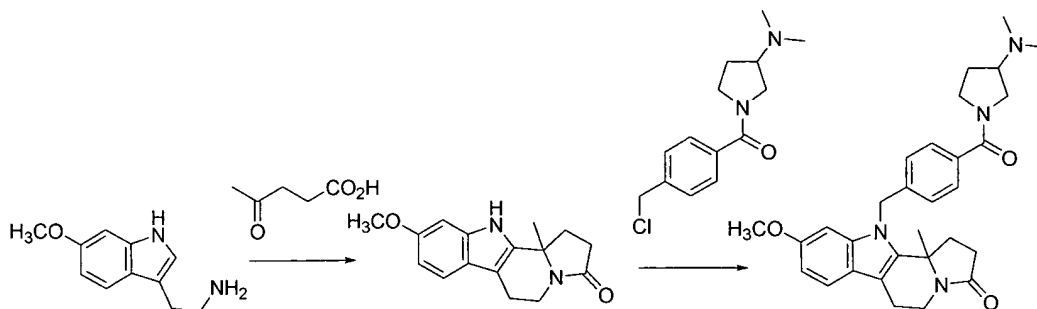
TABELA VII (continuação)



Ex.Nº	R	NR ₁ R ₂	[M+H]
96	5-CH ₃	4-metilpiperidina	417,4
97	5-CH ₃	4-metilpiperazina	418,3
98	5-CH ₃	3-metilpiperazina	417,3
99	5-CH ₃	(2S)-2-(hidróxi metil)pirrolidinametil	419,3
100	5-CH ₃	dimetilamina	363,3
101	5-CH ₃	etilmetilamina	377,3
102	5-CH ₃	2-benzilpirrolidina	479,4
103	7-CH ₃	pirrolidina	389,3
104	5-F	(2R)-2-metilpirrolidina	407,4
105	5-CH ₃	(2R)-2-metilpirrolidina	403,4
106	5-F	(2S)-2-metilpirrolidina	407,3
107	5-CH ₃	azapan	417,3
108	5-CH ₃	4-metil-1,4-diazapan	432,2
109	5-F	(3'S)-pirrolidina	393,2
110	7-CH ₃	piperidina	403,3
111	5-CH ₃	azetidina	355,3
112	7-F	(3'S)-pirrolidina	393,2
113	7-F	azapan	421,2
114	7-F	(3S)-piperidina	407,2
115	7-F	(3S)-etilmetilamina	381,2
116	7-F	(3S)3-metil-piperidina	421,2
117	7-F	(3S)-azetidina	379,2

EXEMPLO 118

Preparação de 11-(4-{[3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}benzil)-9-metóxi-11b-metil-1,2,5,6,11,11b-hexaidro-3H-indolizino[8,7-b]indol-3-ona



5 Etapa 1: Uma mistura de 6-metoxitriptamina (0,95 g, 5 mmol) e ácido levulínico (0,7 g, 6 mmol) em etoxietanol é aquecida à temperatura de refluxo durante 16 horas, resfriada até a temperatura ambiente e concentrada a vácuo para fornecer 9-metóxi-11b-metil-1,2,5,6,11,11b-hexaidro-indolizino[8,7-b]indol-3-ona (0,97 g) identificada por NMR, HPLC e MS [271,2 m/e (M+H)].

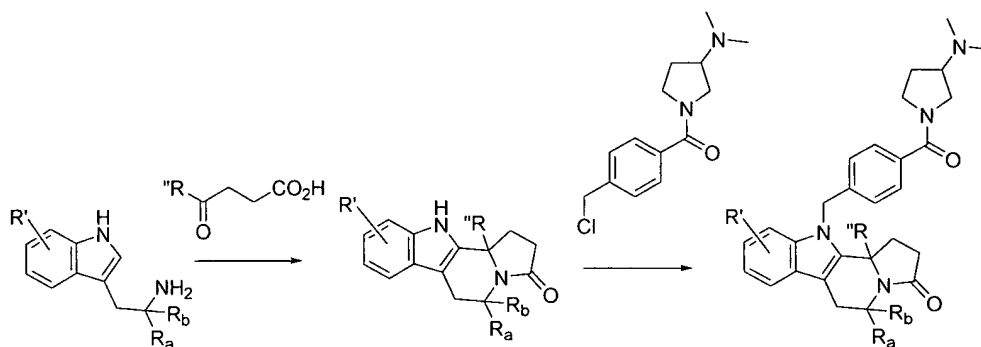
10 Etapa 2: Uma solução de 9-metóxi-11b-metil-1,2,5,6,11,11b-hexaidro-indolizino[8,7-b]indol-3-ona (54 mg, 0,2 mmol) em DMF é tratada com hidreto de sódio (50 mg), agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos, tratada com hidrocloreto de amina (4-clorometil-benzoil)-N,N-dimetilaminopirrolidin-3 (72 mg, 0,24 mmol), agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e concentrada a vácuo. O resíduo resultante é dissolvido em uma mistura de DMSO, MeOH e água (1,5 mL) e purificado por HPLC¹ de fase reversa semipreparatória para fornecer o produto título como

20

um pó branco (49 mg), identificado por HPLC e MS [501,7 m/e (M+H)].

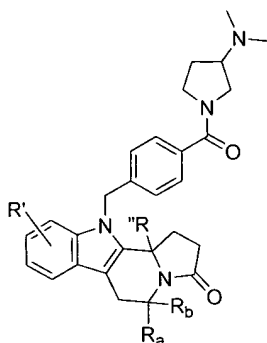
EXEMPLOS 119-126

Preparação de compostos 11-(4-([3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil}benzil)-9,11b-dissubstituídos-1,2,5,6,11,11b-hexaidro-3H-indolizino[8,7-b]indol-3-ona



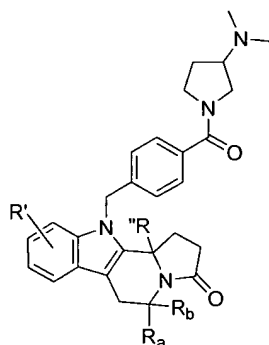
Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 118 e que emprega a triptamina adequadamente substituída e ácido levuliníco na etapa 1, os compostos mostrados na Tabela VIII são obtidos e identificados por análise espectral de massa e HPLC.

TABELA VIII



Ex. N°	R'	R _a	R _b	R''	[M+H]	Tempo (Min.)
119	H	H	H	Metila	501,3	1,80
120	5,5-dimetila	H	H	Metila	485,3	1,86

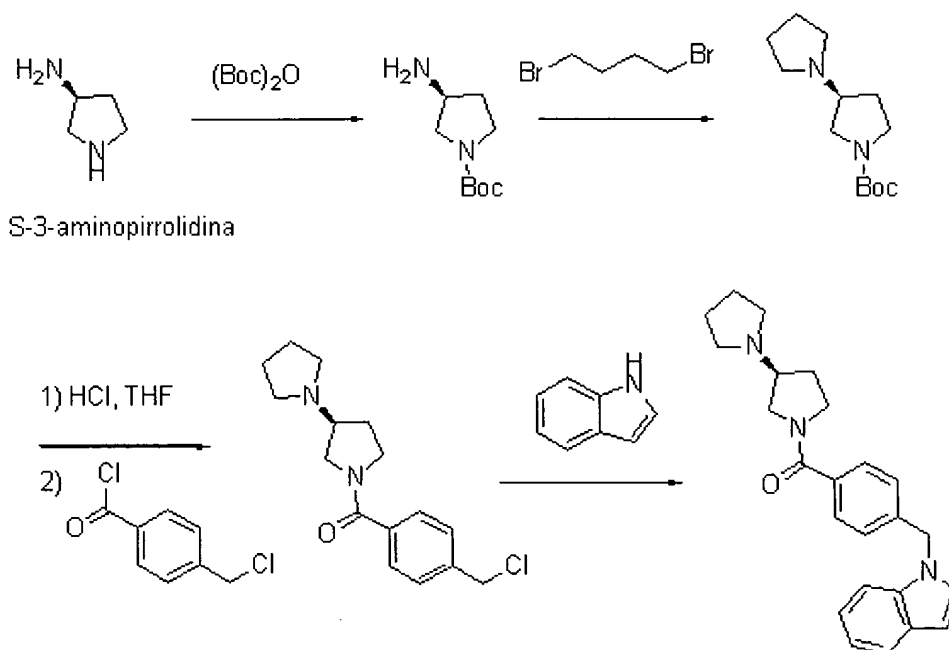
TABELA VIII (continuação)



Ex. N°	R'	R _a	R _b	R''	[M+H]	Tempo (Min.)
121	H	CH ₃	CH ₃	Metila	499,3	1,98
122	5-metila	H	H	Etila	485,3	1,85
123	8-benzilóxi	H	H	Metila	485,7	1,88
124	9-metóxi	H	H	Metila	577,8	2,06
125	9-fluoro	H	H	Metila	489,6	1,86
126	10-metila	H	H	Metila	485,7	1,73

EXEMPLO 127

Preparação de (3'S)-1'-[4-(1H-indol-1-ilmetil)benzoil]-1,3'-bipirrolidina



Etapa 1: Uma solução de (S)-3-aminopirrolidina (1 mL, 11,6 mmol) em MeOH a 0°C é tratada com di-terc-butil dicarbonato [(Boc)₂O] (2,5 g, 1 eq), agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e concentrada a vácuo para
5 fornecer a resíduo.

Etapa 2: Uma solução do resíduo de tolueno da Etapa 1 é tratada com 1,4-dibromobutano (13,9 mmol, 1,7 mL) e K₂CO₃ (3,2 g, 23,2 mmol), agitada a 110°C de um dia para o outro, resfriada até a temperatura ambiente, diluída com
10 EtOAc, lavada com água, seca com MgSO₄, e concentrada a vácuo para fornecer Boc-pirrolidino-pirrolidina.

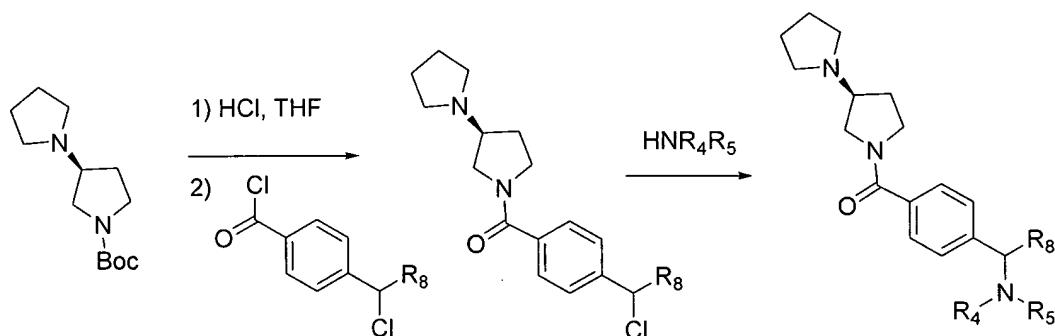
Etapa 3: Uma mistura de Boc-pirrolidino-pirrolidina (1 g, bruta, 4,2 mmol) da etapa 2 e 2 N HCl em dioxano é agitada à temperatura ambiente durante 3 h e
15 concentrada em um óleo espesso. O óleo é dissolvido em DCM, resfriada a 0°C, tratada com diisopropiletilamina (5 eq) e cloreto de benzoíla 4-(clorometil) (0,8 g, 4,2 mmol), agitada enquanto aquece à temperatura ambiente durante 2 h, diluída com EtOAc, lavada com NaHCO₃ saturado, seca com
20 MgSO₄ e concentrada a vácuo para fornecer [1,3']bipirrolidinil-1'-il-(4-clorometil-fenil)-metanona como um óleo marrom (1,3 g), identificado por HPLC e MS [293 m/e (M+H)].

Etapa 4: Uma solução de indol (0,15 mmol, 19 mg)
25 em uma mistura de DMF/THF (1:4, 2 mL) é tratada com hidreto de sódio (50 mg) seguida por [1,3']bipirrolidinil-1'-il-(4-clorometil-fenil)-metanona (0,15 mmol, 43 mg), agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e concentrada a

vácuo. O resíduo resultante é dissolvido em uma mistura de DMSO, MeOH e água (1,5 mL) e purificada por HPLC¹ de fase reversa semipreparatória para fornecer o produto título como um pó branco (8 mg), identificado por HPLC e pela análise 5 espectral de massa. Tempo de Retenção de 1,86 min., MS [374,2 m/e (M+H)].

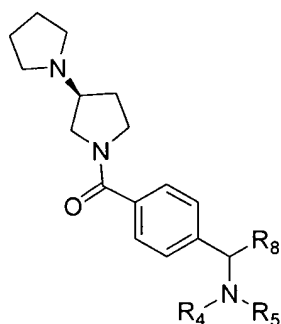
EXEMPLOS 128-144

Preparação de (3'S)-1'-[4-(Heteroarilalquil)benzoil]-1,3'-bipirrolidina



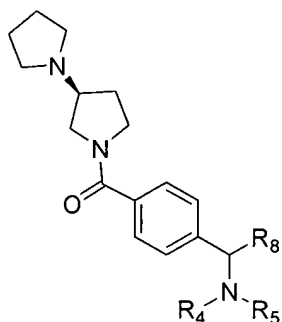
10 Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 127 e que emprega o cloreto 4-clorometilbenzoil adequadamente substituído na etapa 3 e a amina cíclica desejada, HNR₄R₅, na etapa 4, os compostos mostrados na Tabela IX são obtidos e identificados por 15 análise espectral de massa e ¹H NMR ou HPLC. Aqueles compostos na Tabela IX, onde R₈ é um enantiômero (R) ou (S) foram obtidos pela separação quiral do composto racêmico correspondente que usa técnicas de HPLC quiral padrão.

TABELA IX



Ex. N°	NR4R5	R8	[M+H]	Tempo (Min.)
128	indazol	H	375,2	1,74
129	1H-benzimidazol	H	375,2	1,29
130	4-aza-1H-benzimidazol	H	376,2	1,88
131	indolina	H	376,2	1,86
132	7-azaindol	H	375,2	1,68
133	2-metil-1H-benzimidazol	H	389,2	1,28
134	6-cloroindol	H	408,2	1,98
135	5-cloroindol	H	408,2	1,99
136	7-cloroindol	H	408,2	1,97
137	9H-carbazol	H	424,2	2,06
138	2,3,4,9-tetraidro-1H-carbazol	H	428,3	2,12
139	2-fenilindol	H	450,2	2,15
140	2-metil-1H-benzimidazol	CH ₃	403,2	--
141	2-metil-1H-benzimidazol	(S)-CH ₃	403,3	--
142	2-metil-1H-benzimidazol	(R)-CH ₃	403,2	--
143	1H-benzimidazol	CH ₃	389,2	--
144	1H-benzimidazol	(S)-CH ₃	389,2	
145	1H-benzimidazol	(R)-CH ₃	389,2	
146	7-cloro-1H-benzimidazol	CH ₃	422,2	--

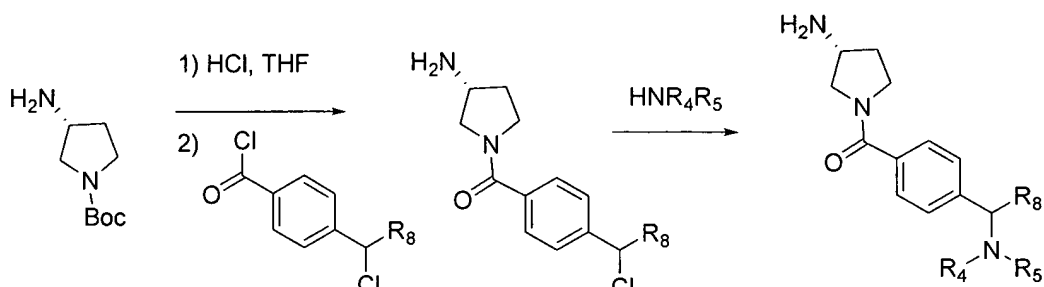
TABELA IX (continuação)



Ex. N°	NR ₄ R ₅	R ₈	[M+H]	Tempo (Min.)
147	5-cloro-2-metil-1H-benzimidazol	H	460,4	
148	6-cloro-2-metil-1H-benzimidazol	H	460,4	
149	5-cloro-1H-benzimidazol	H	446,4	
150	6-cloro-1H-benzimidazol	H	446,4	
151	1:1 mistura de 5-cloro-2-metil-1H-benzimidazol e 6-cloro-2-metil-1H-benzimidazol	CH ₃	474,4	
152	5-cloro-2-metil-1H-benzimidazol	(S)-CH ₃	474,4	
153	5-cloro-2-metil-1H-benzimidazol	(R)-CH ₃	474,4	
154	6-cloro-2-metil-1H-benzimidazol	(S)-CH ₃	474,4	
155	6-cloro-2-metil-1H-benzimidazol	(R)-CH ₃	474,4	
156	7-cloro-1H-indol	CH ₃	459,4	
157	5-cloro-1H-indol	CH ₃	459,4	
158	5-ciano-1H-indol	CH ₃	450,0	

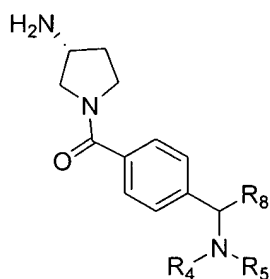
EXEMPLOS 159-163

Preparação de (3S)-1-[4-(Heteroarilalquil)benzoil]-
pirrolidin-3-amina



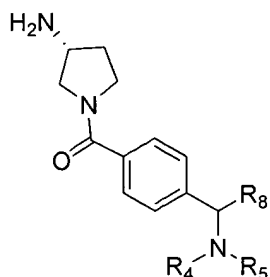
Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 127 e que emprega (S)-3-aminopirrolidina como material de partida e o cloreto 4-clorometilbenzoil adequadamente substituído na etapa 3 e a amina bicíclica desejada, HNR_4R_5 , na etapa 4, os compostos mostrados na Tabela X são obtidos e identificados por análise espectral de massa e ^1H NMR. Aqueles compostos na Tabela X, onde R_8 é um enantiômero (R) ou (S) foram obtidos por separação quiral do composto racêmico correspondente que usa técnicas de HPLC quiral padrão.

TABELA X



Ex. N°	NR ₄ R ₅	R ₈	[M+H]
159	5-cloro-2-metil-1H-benzimidazol	(S)-CH ₃	420, 4
160	5-cloro-2-metil-1H-benzimidazol	(R)-CH ₃	420, 4

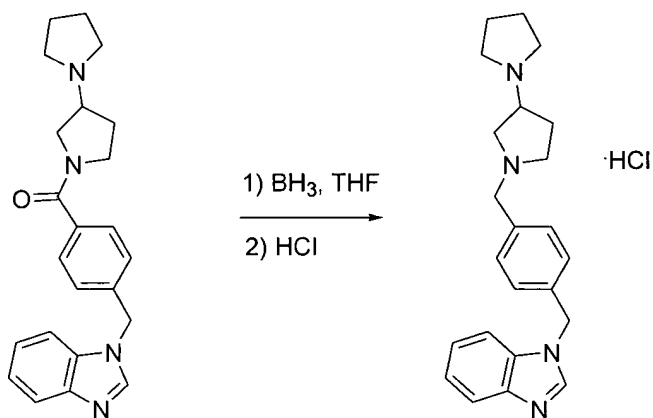
TABELA X (continuação)



Ex.Nº	NR4R5	R8	[M+H]
161	6-cloro-2-metil-1H-benzimidazol	(S)-CH ₃	420,4
162	6-cloro-2-metil-1H-benzimidazol	(R)-CH ₃	420,4
163	5-cloro-1H-benzimidazol	CH ₃	392,3

EXEMPLO 164

Preparação de hidrocloreto de biperirrolidina 1'-[4-(1H-Benzimidazol-1-ilmetil)benzil]-1,3'

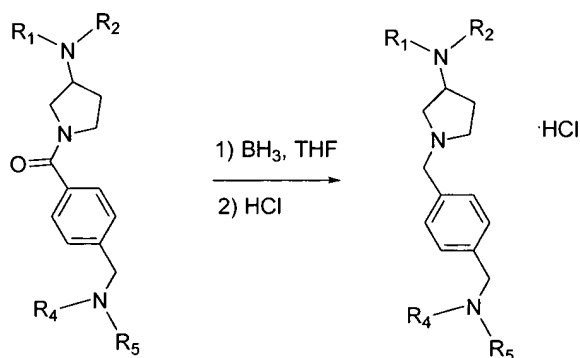


5 Uma solução de 1'-[4-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)benzoil]-1,3'-biperirrolidina (0,16 mmol) em tetraidrofurano anidro, em nitrogênio, é tratada com borano (1,0 M em tetraidrofurano, 0,8 mL), aquecida à temperatura de refluxo durante 1,5 h, tratada com borano adicional (1,0 M em
10 tetraidrofurano, 0,8 mL, 0,8 mmol), aquecida à temperatura de refluxo durante 6 h, resfriada à temperatura ambiente,

tratada com metanol (5 mL) e concentrada a vácuo. O resíduo resultante é tratado com cloreto de hidrogênio metanólico (5 mL), aquecido à temperatura de refluxo durante 1 h e concentrada a vácuo. Este resíduo é disperso em hidróxido de sódio aquoso (2,5 M, 5 mL) e extraído com diclorometano. Os extratos são combinados, secos (sulfato de sódio) e evaporados. A purificação do resíduo resultante através de cromatografia em coluna instantânea (sílica, diclorometano: metanol 9:1) seguida pela formação do sal hidrocloreto produz o produto título como um sólido macio, identificado por NMR e pela análise espectral de massa, [M+H] 361,2.

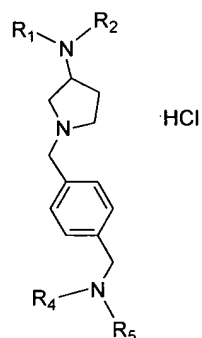
EXEMPLOS 165-172

Preparação de compostos de hidrocloreto 1-[4-(Heteroarilmetil)benzil]pirrolidin-3-ilamina



Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 164 e que emprega o material de partida 1-[4-(heteroarilmetil)benzoil]pirrolidin-3-ilamina adequado, os compostos mostrados na Tabela XI são obtidos e identificados por análise espectral de massa e ¹H NMR ou HPLC.

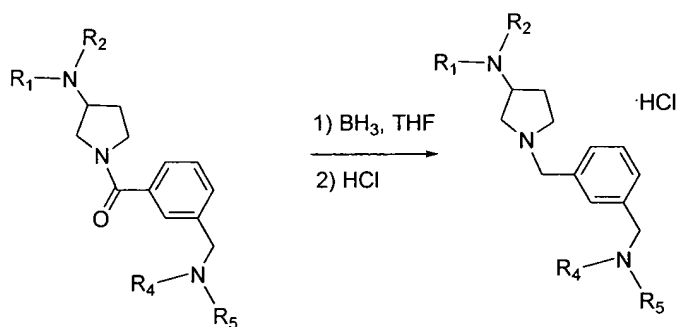
TABELA XI



Ex.Nº	NR1R2	NR4R5	[M+H]	Tempo (Min.)
165	pirrolidina	6-metil-1H-benzimidazol	375,3	5,06
166	pirrolidina	5-fluoro-1H-benzimidazol	379,4	5,42
167	piperidina	5-fluoro-1H-benzimidazol	393,4	5,69
168	(S)-pirrolidina	1H-benzimidazol	361,2	--
169	(S)-pirrolidina	2-metil-1H-benzimidazol	375,2	--
170	pirrolidina	4-fluoro-1H-benzimidazol	379,3	5,85
171	N-metiletilamina	4-fluoro-1H-benzimidazol	367,4	5,71
172	(S)-pirrolidina	6-fluoro-1H-benzimidazol	379,3	5,89

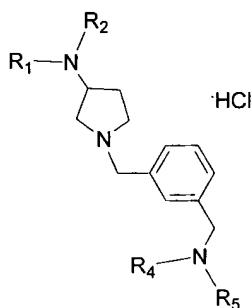
EXEMPLOS 173-179

Preparação de compostos de hidrocloreto 1-[3-(Heteroarilmetil)benzil]pirrolidin-3-ilamina

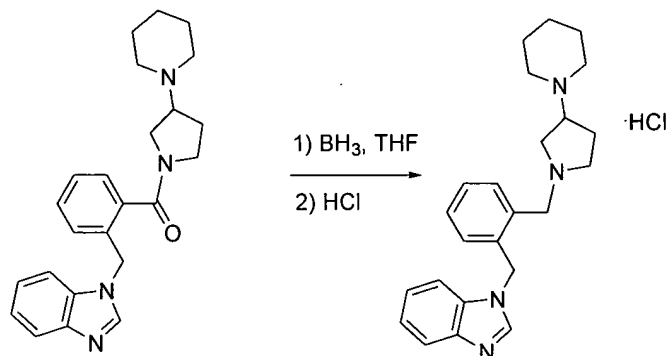


Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 164 e que emprega o material de partida 1-[3-(heteroarilmetil)benzoil]pirrolidina-3-ilamina adequado, os compostos mostrados na Tabela XII são obtidos e identificados por ^1H NMR, HPLC e pela análise espectral de massa.

TABELA XII



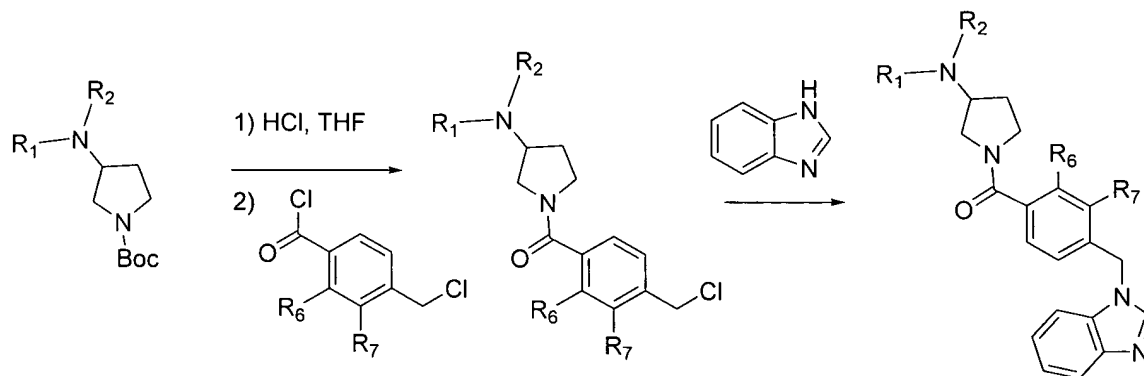
Ex.Nº	NR1R2	NR4R5	[M+H]	Tempo (Min.)
173	pirrolidina	1H-benzimidazol	361,3	4,9
174	metiletilamina	1H-benzimidazol	349,3	4,64
175	dimetilamina	1H-benzimidazol	335,3	4,39
176	piperidina	1H-benzimidazol	375,3	4,86
177	dimetilamina	4-fluoro-1H-benzimidazol		
178	(3'S)-pirrolidina	4-fluoro-1H-benzimidazol		
179	(2R)-2-metilpirrolidina	5-fluoro-1H-benzimidazol		

EXEMPLO 180Preparação de hidrocloreto 1-[2-(1H-Benzimidazol-1-ilmetil)benzil]pirrolidín-3-ilpiperidina

Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 113 e que emprega 1-[2-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)benzoil]pirrolidín-3-ilpiperidina como material de partida, o composto título é obtido e identificado por ^1H NMR, HPLC e pela análise espectral de massa, $[\text{M}+\text{H}]$ 375,3.

EXEMPLOS 181-201

10 Preparação de compostos substituídos-1-[2-(1H-benzimidazol-1-il)metil)benzoil]-pirrolidín-3-ilamina

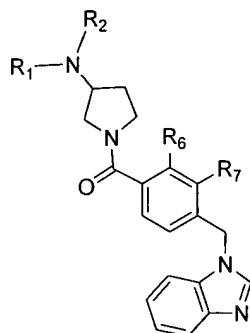


Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 127 e que emprega Boc-pirrolidina adequada e o cloreto de benzoíla 4-clorometil desejado na etapa 3, os compostos mostrados na Tabela XIII são obtidos e

15

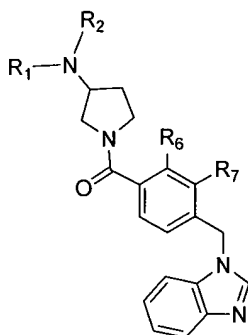
identificados por ^1H NMR, HPLC e pela análise espectral de massa.

TABELA XIII



Ex.N°	NR1R2	R6	R7	[M+H]	Tempo (Min.)
181	pirrolidina	H	OCH ₃	405,3	4,72
182	piperidina	H	OCH ₃	419,3	4,92
183	dimetilamina	H	OCH ₃	379,3	4,46
184	pirrolidina	H	F	393,4	4,69
185	metiletilamina	H	OCH ₃	393,3	4,88
186	dimetilamina	H	Cl	383,3	4,94
187	pirrolidina	H	Cl	409,3	5,02
188	piperidina	H	Cl	423,3	5,74
189	pirrolidina	OCH ₃	H	405,3	5,26
190	piperidina	OCH ₃	H	419,4	5,39
191	(2R)-2-metilpirrolidina	H	F	407,3	5,72
192	piperidina	H	F	393,4	5,87
193	metiletilamina	H	F	381,3	5,23
194	dimetilamina	H	F	367,3	5,03
195	metiletilamina	H	Cl	397,2	5,40
196	pirrolidina	H	F	379,3	5,87
197	metiletilamina	OCH ₃	H	393,3	5,07
198	dimetilamina	OCH ₃	H		

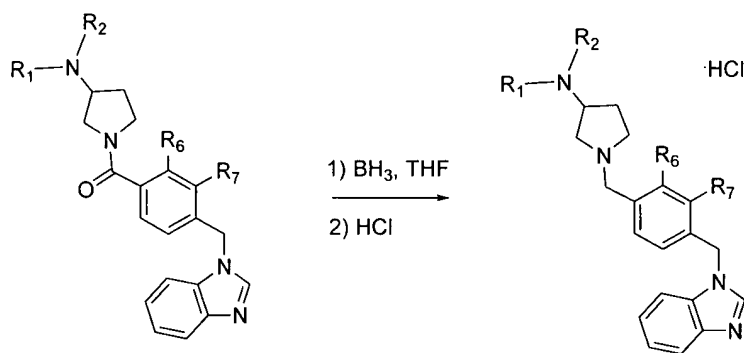
TABELA XIII (continuação)



Ex.N°	NR1R2	R6	R7	[M+H]	Tempo (Min.)
199	(2R)-2-metilpirrolidina	OCH ₃	H		
200	pirrolidina	F	H		
201	piperidina	H	F	407,4	4,88

EXEMPLOS 202-205

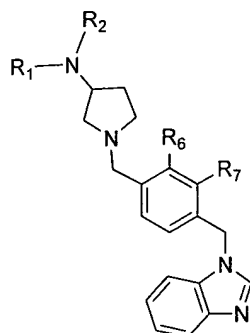
Preparação de compostos de hidrocloreto 1-[4-(1H-Benzimidazol-1-ilmetil)benzil]pirrolidin-3-ilamina



5 Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 164 e que emprega 1-[4-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)benzoil]-pirrolidin-3-ilamina adequadamente substituído como material de partida, os compostos mostrados na Tabela XIV foram obtidos e identificados por ¹H NMR e pela

10 análise espectral de massa.

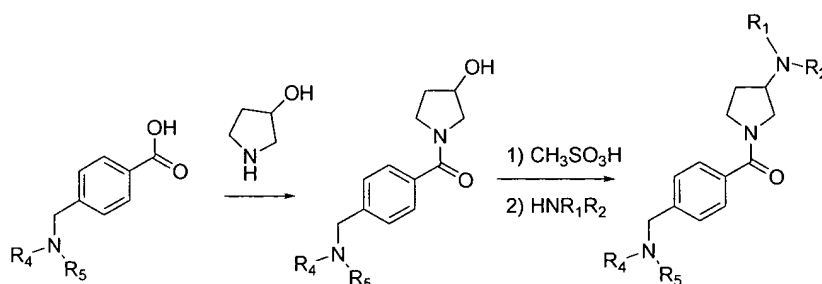
TABELA XIV



Ex.Nº	NR ₁ R ₂	R ₆	R ₇	[M+H]
202	pirrolidina	H	Cl	
203	piperidina	H	Cl	
204	etilmetilamina	H	Cl	
205	dimetilamina	H	Cl	

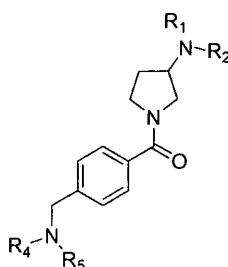
EXEMPLOS 206 E 207

Preparação de compostos N-Substituídos-1-
[(heteroarilmetil)benzoil]pirrolidin-3-ilamina



- 5 Utilizando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 40 e que emprega o ácido benzóico desejado na etapa 1 e a amina adequada, HNR₁R₂, na etapa 3, os compostos mostrados na Tabela XV são obtidos e identificados por ¹H NMR e pela análise espectral de massa.

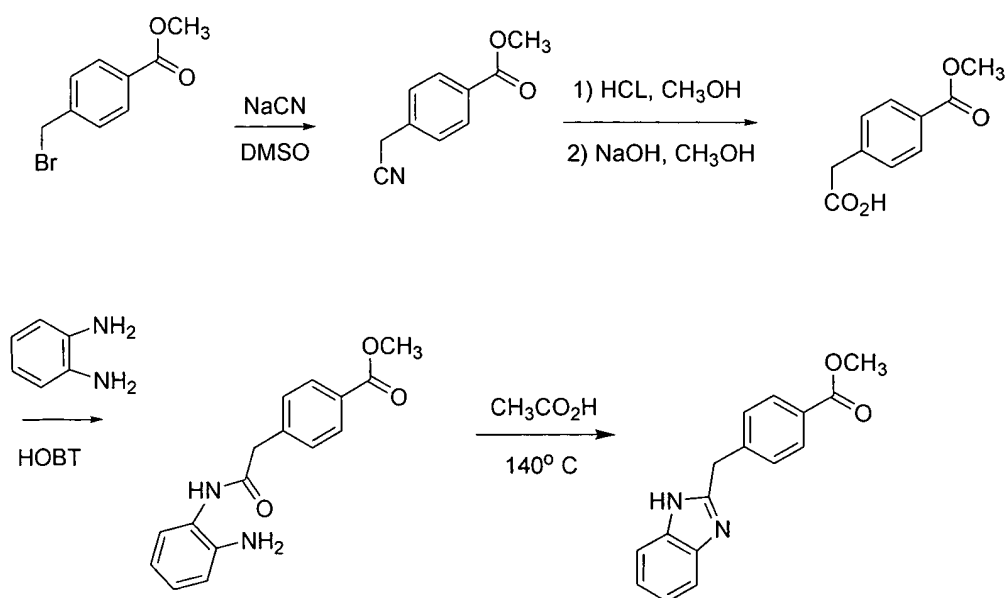
TABELA XV



Ex.Nº	NR1R2	NR4R5	[M+H]
206	pirrolidina	5-cloro-2-metil-1H-benzo[d]imidazol	424,
207	pirrolidina	6-cloro-2-metil-1H-benzo[d]imidazol	424,

EXEMPLO 208

Preparação de Metil 4-((1H-Benzo[d]imidazol-2-il)metil)benzoato



5

Etapa 1: Metil 4-(Cianometil)benzoato

Uma solução de cianeto de sódio (20 g, 0,41 mol) em dimetilsulfóxido a 40 °C foi tratada por gotejamento com uma solução de metil 4-(bromometil)benzoato (52 g, 0,227 mol) em dimetilsulfóxido, agitada durante 90 minutos,

resfriada à temperatura ambiente, arrefecida com cloreto de sódio aquoso saturado e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com cloreto de sódio aquoso saturado, secos com sulfato de sódio e concentrados sob pressão reduzida. A purificação do concentrado através da cromatografia em coluna (sílica, hexano:acetato de etila 0→5%) forneceu metil 4-(cianometil)benzoato (55%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8,05 (d, $J = 8$ Hz, 2H); 7,42 (d, $J = 8$ Hz, 2H); 3,93 (s, 3H); 3,81 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}]$ 176.

10 Etapa 2: ácido 2-(4-(Metóxicarbonil)fenil)acético

Uma solução agitada de metil 4-(cianometil)benzoato (22,0 g, 0,125 mol) em metanol (550 mL) foi efervescida com gás de cloreto de hidrogênio durante 8 h sob condições de refluxo. A mistura de reação foi resfriada a 20 °C, agitada por 24 h adicionais e filtrada. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em éter dietílico, seqüencialmente lavado com água e carbonato de hidrogênio de sódio aquoso saturado, seco com sulfato de sódio e evaporado para produzir o éster metílico como um resíduo sólido. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8,00 (d, $J = 8$ Hz, 2H); 7,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 3,91 (s 3H); 3,70 (s, 3H); 3,68 (s, 2H). GCMS: 209 (M+H). O éster metílico (8.21 g, 0,039 mmol) foi dissolvido em metanol, tratado com hidróxido de sódio (1,58 g, 0,039 mol), aquecido a 50°C, agitado durante 4 h, resfriado à temperatura ambiente, agitado por 24 h adicionais e concentrado a vácuo. O resíduo resultante foi dividido entre éter dietílico e água. A camada aquosa foi acidificada com HCl concentrado. O

precipitado resultante foi removido por filtração e seco de um dia para o outro, a vácuo, para produzir ácido 2-(4-(metóxicarbonil)fenil)-acético (80%) como um sólido branco-sujo. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DSMO}-d_6$): 7,90 (d, $J = 8$ Hz, 2H); 7,422 (d, $J = 8$ Hz, 2H); 3,85 (s 3H) 3,68 (s, 2H). $[\text{M}+\text{H}]$ 195.

Etapas 3 e 4: Metil 4-((1H-Benzo[d]imidazol-2-il)metil)benzoato

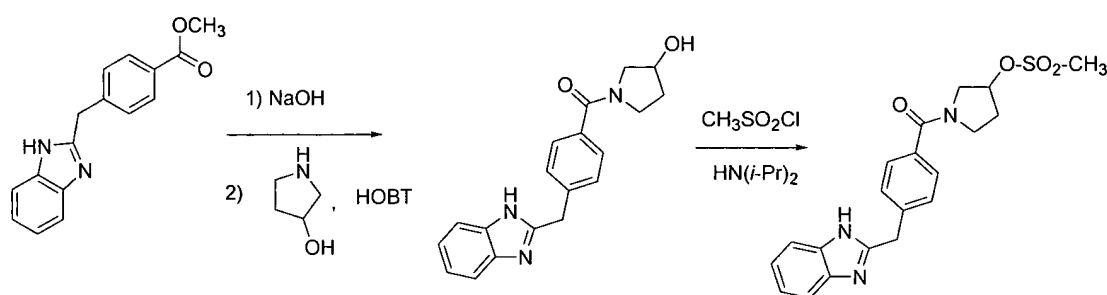
Uma suspensão de ácido 2-(4-(metóxicarbonil)fenil) acético (0,2 g, 1,03 mmol) em diclorometano a 0°C foi tratada com hidrocloreto 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,236 g, 1,237 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (0,153 g, 1,13 mmol), agitada durante 30 min, tratada com fenilenediamina (0,12 g, 1,12 mmol), agitada à temperatura ambiente durante 24 h e arrefecida com água. A fase orgânica foi separada, sequencialmente lavada com carbonato de hidrogênio de sódio aquoso saturado e cloreto de sódio aquoso saturado, seca com sulfato de sódio e concentrada até secar sob pressão reduzida para obter a amida desejada (68%) como um sólido branco-sujo. $[\text{M}+\text{H}]$ 285. Uma solução da amida (12,0 g, 0,04 mol) em ácido acético foi aquecida a 140°C durante 1 h, resfriada à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi neutralizado com hidróxido de sódio aquoso (1,0 N, 100 mL) e extraído com acetato de etila. Os extratos foram combinados, secos com sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. A purificação do concentrado através de cromatografia em coluna (sílica, clorofórmio: metanol

0→5%) produziu o produto título (47%) como um sólido branco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7,95 (d, $J = 8$ Hz, 2H); 7,52 (s, 2H); 7,325 (d, $J = 8$ Hz, 2H); 7,23 (m, 2H); 4,30 (s, 2H); 3,89 (s, 3H). $[\text{M}+\text{H}]$ 267.

5

EXEMPLO 209

Preparação de Metanossulfonato de 1-(4-((1H-Benzo[d]imidazol-2-il)metil)benzoil)pirrolidin-3-il



Etapa 1: [4-(1H-Benzoimidazol-2-ilmetil)-fenil]-(3-hidróxi-pirrolidin-1-il)-metanona

10

Uma solução de 4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)benzoato de metila (5 g, 0,019 mol) em metanol foi tratada com hidróxido de sódio (1,50 g, 0,037 mol) e água, aquecida até 65°C, agitada durante 3 h e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em água e acidificado com HCl concentrado. O precipitado resultante foi removido por filtração e seco sob vácuo de um dia para outro de modo a fornecer ácido 4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)benzóico (82,0%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DSMO}-d_6$): 7,96 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,91 (m, $J = 9$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,52 (m, $J = 6$ Hz, 2H), 4,65 (s, 2H). LCMS (ESI^+) 253 ($\text{M}+\text{H}$). Uma porção de ácido 4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)benzóico (5,0 g, 0,020 mol) foi dissolvida em diclorometano, resfriada até 0°C, tratada com hidrocloreto

20

de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (4,50 g, 0,023 mol), 1-hidróxi benzotriazola (HOBT) (3,21 g, 0,024 mol), e diisopropil etilamina (6,41 g, 0,049 mol), agitada à temperatura ambiente durante 30 min, resfriada até 0°C, tratada com uma solução de 3-pirrolidinol (1,89 g, 0,021 mol) em diclorometano, agitada à temperatura ambiente durante 24 h e diluída com água. Separaram-se as fases e a fase orgânica foi lavada com NaHCO₃ aquoso saturado, NaCl aquoso saturado, seca com sulfato de sódio e concentrada até secura sob pressão reduzida de modo a fornecer [4-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-fenil]-(3-hidróxi-pirrolidin-1-il)-metanona (34%) como um sólido amarelo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7,47 (s, 4H), 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 4,87 (s, J = 4,2 Hz, 1H), 4,21 (d, 2H), 3,48 (m, 4H), 1,85 (m, 2H). LCMS (ESI⁺) 322 (M+H).

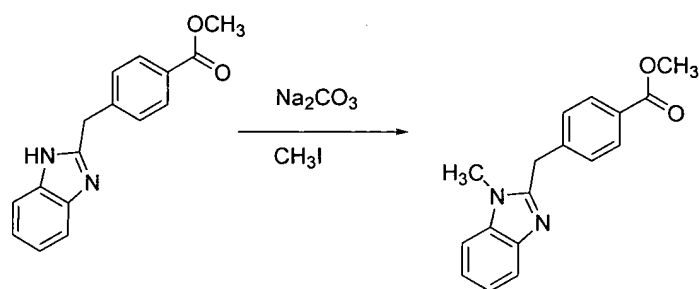
Etapa 2: Metanossulfonato de 1-(4-((1H-Benzo[d]imidazol-2-il)metil)benzoil)pirrolidin-3-il

Uma porção de [4-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-fenil]-(3-hidróxi-pirrolidin-1-il)-metanona (1,00 g, 3,1 mmol) foi dissolvida em diclorometano, tratada com diisopropil etilamina (0,60 g, 4,6 mmol), resfriada até 0°C, tratada por gotejamento com uma solução de cloreto de metanossulfonila (0,49 g, 4,3 mmol) em diclorometano, agitada a 0°C durante 10 min. e concentrada sob vácuo de modo a fornecer um resíduo sólido. A purificação deste resíduo por cromatografia em coluna (sílica, clorofórmio: metanol 0→5%) produziu o produto título como um sólido amarelo (62%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,58 (m, 2H), 7,56

(m, 4H), 7,22 (m, 2H), 5,27 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,63 (m, 4H), 3,09 (m, 3H), 2,31 (m, 2H). [M+H] 400.

EXEMPLO 210

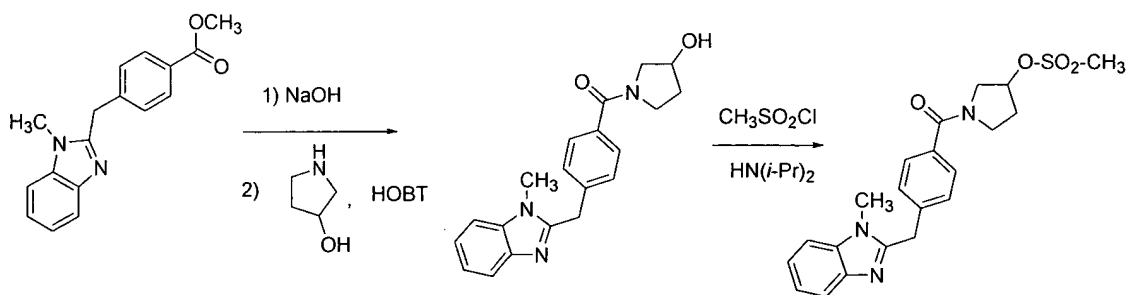
5 Preparação de 4-((1-Metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)benzoato de metila



Uma solução de 4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)benzoato de metila (0,2 g, 0,75 mmol) em acetona foi tratada com carbonato de potássio (0,31 g, 2,2 mmol), resfriada até 10 0°C, tratada por gotejamento com iodeto de metila (0,070 mL, 1,1 mmol), aquecida até 40°C durante 12 h, resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. A purificação do resíduo resultante por cromatografia em coluna (sílica, clorofórmio) produziu o 15 produto título (28%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,7 (m, 1H), 7,37 (m, 5H), 4,38 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,5 (s, 3H). [M+H] 281.

EXEMPLO 211

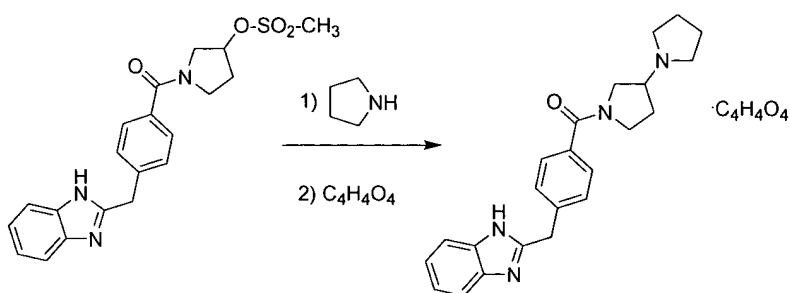
20 Preparação de Metanossulfonato de 1-(4-((1-Metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)benzoil)pirroli-din-3-il



Utilizando-se essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 209 e empregando-se 4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)benzoato de metila na etapa 1, obteve-se o produto título como um sólido amarelo, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7,77 (m, 1H), 7,44-7,50 (m, 2H), 7,21-7,30 (m, 5H), 5,23 & 5,37 (bs, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,75-3,82 (bs, 1H) 3,70-3,80 (m, 2H), 3,58-3,65 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,08 & 2,98 (s, 3H), 2,33-2,35 (m, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ 414.

EXEMPLO 212

Preparação de Fumarato de 1,3'-Bipirrolidin-1'-il{4-[(1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil]-fenil}metanona

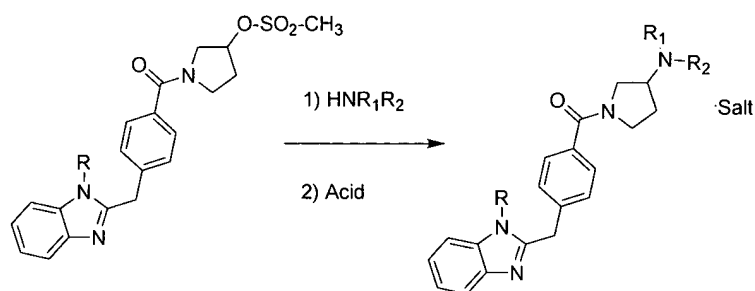


Uma mistura de metanossulfonato de 1-(4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)benzoil)pirrolidin-3-il (0,8 g, 2,0 mmol) e pirrolidina (1,14 g, 16 mmol) foi colocada em um tubo vedado e aquecida até 110°C durante 3 h. O tubo foi resfriado, cuidadosamente aberto e a pirrolidina excedente foi evaporada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi

purificado por cromatografia em coluna (alumina neutra, clorofórmio:metanol 0-5%). O material purificado foi tratado com ácido fumárico em metanol/diclorometano de modo a fornecer o produto título como um sólido branco. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7,48 (m, 2H); 7,45 (d, 2H); 7,39 (d, 2H); 7,12 (m, 2H); 6,64 (s, 2H); 4,23 (s, 2H); 3,75-3,22 (m, 6H); 2,89 (m, 1H); 2,59-2,49 (m, 2H); 2,08-1,79 (m, 2H); 1,70 (m, 4H). $[\text{M}+\text{H}]$ 375.2.

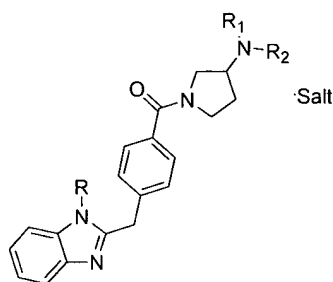
EXEMPLOS 213-215

10 Preparação de {4-[(1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil]fenil}[(3-azaciclil)pirrolidin-1-il]metanona



Utilizando-se essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 212 e empregando-se o metanossulfonato de 1-(4-[(1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil]benzoil)pirrolidin-3-il apropriado e a amina desejada, os compostos mostrados na Tabela XVI foram obtidos e identificados por ^1H NMR e análises espectrais de massa.

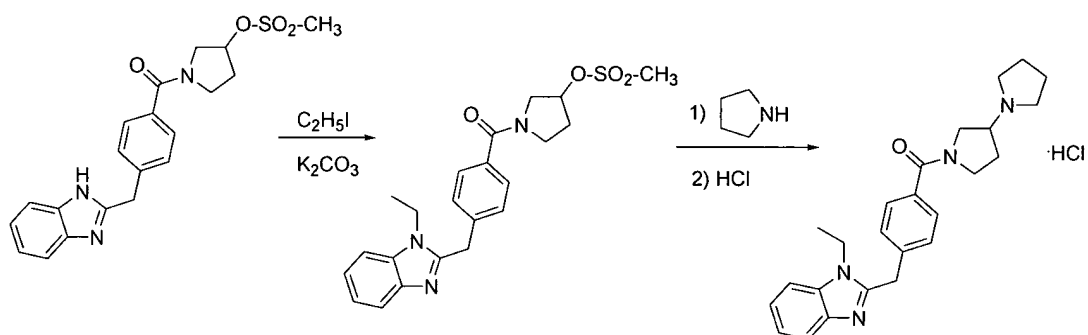
TABELA XVI



Ex.Nº	R	NR1R2	Sal	[M+H]
213	H	piperidin-1-il	HCl	389,3
214	CH ₃	pirrolidin-1-il	C ₄ H ₄ O ₄	389,2
215	CH ₃	piperidin-1-il	C ₄ H ₄ O ₄	403,2

EXEMPLO 216

Preparação de Hidrocloreto de {1,3'-Bipirrolidin-1'-il{4-[(1-etil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil]fenil}}metanona



Etapa 1: Metanossulfonato de 1-{4-[(1-Etil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil]benzoil}pirrolidin-3-il

Uma solução agitada de metanossulfonato de 1-{4-[(1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil]benzoil}-pirrolidin-3-il (0,250 g, 0,6 mmol) em DMF foi tratado com carbonato de potássio (0,260 g, 1,9 mmol), resfriada até -5°C, tratada por gotejamento com iodeto de etila (0,24 g, 1,5 mmol) a 0°C durante 20 min, aquecida até a temperatura ambiente, aquecida a 50°C durante 3 h, resfriada até a temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo resultante foi dissolvido em acetato de etila, lavado com água, seco com sulfato de sódio e concentrado *in vacuo*. A purificação deste resíduo por cromatografia em coluna (alumina neutra, clorofórmio:metanol 100:0→98:2) produziu metanossulfonato de 1-{4-[(1-etil-1H-benzo[d]

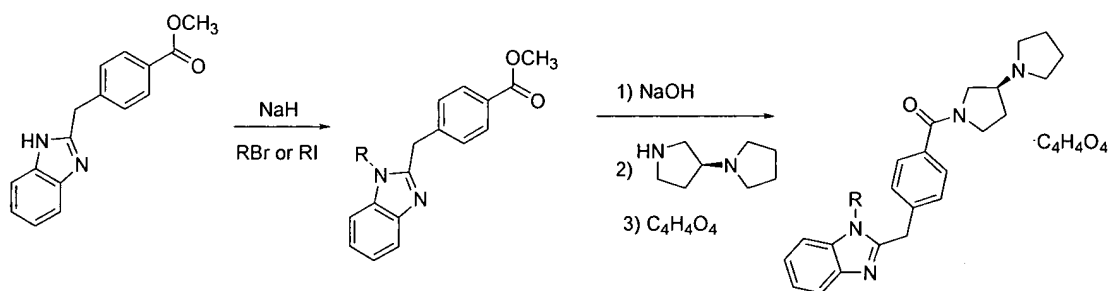
imidazol-2-il)metil]benzoil}pirrolidin-3-il (19%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7,79-7,77 (m, 1H), 7,44-7,51 (m, 3H), 7,32-7,25 (m, 4H), 5,37 & 5,23 (bs, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,05-4,10 (q, $J = 8$ Hz, 2H), 3,93 (bs, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,57-3,71 (bs, 2H), 3,08 & 3,00 (s, 3H), 2,33-2,36 (m, 1H), 2,17-2,21 (m, 1H), 1,18-1,22 (t, $J = 8$ Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}]$ 428.

Etapa 2: Hidrocloreto de {1,3'-Bipirrolidin-1'-il{4-[(1-etil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil]fenil}}metanona

Uma mistura de metanossulfonato de 1-{4-[(1-etil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil]benzoil}pirrolidin-3-il (0,06 g, 0,14 mmol) e pirrolidina (0,08 g, 1,12 mmol) foi colocada em um tubo de testes de microondas e aquecida por irradiação de microondas a 110°C durante 15 min. A pirrolidina excedente foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna (alumina neutra, clorofórmio:metanol 100:0→95:5). O material purificado foi tratado com HCl etéreo para fornecer o produto título. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7,83-7,73 (m, 2H); 7,56 (d, 2H); 7,48 (d, 2H); 7,48-7,43 (m, 2H); 4,63 (s, 2H); 4,44 (q, 2H); 4,03-3,25 (m, 7H); 3,07 (m, 2H); 2,30 (m, 2H); 2,14-1,84 (m, 4H); 1,27 (t, 3H). $[\text{M}+\text{H}]$ 403.2.

EXEMPLOS 217-222

Preparação de Fumarato de (3'S)-1'-{4-[(1-alkil-1H-benzimidazol-2-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina



Etapa 1: 4-[(1-Alquil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil]benzoato de metila

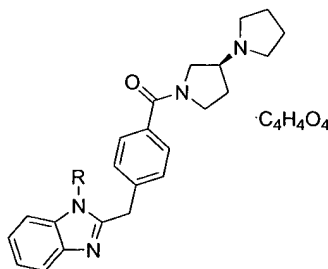
Hidreto de sódio (60% disp. em óleo mineral, 48 mg, 1,24 mmol) foi lavado com éter de petróleo, suspenso em *N,N*-dimetilformamida, resfriado até 0°C, tratado com uma solução de 4-[(1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil]benzoato de metila (300 mg, 1,13 mmol) em DMF, agitado a 0°C durante 10 min, agitado à temperatura ambiente durante 15 min, resfriado até 0°C, tratado por gotejamento com uma solução do brometo ou iodeto de alquila selecionado (1,24 mmol) em DMF durante 10 min, agitado à temperatura ambiente durante 5 h e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi particionado entre água e diclorometano. A fase orgânica foi separada, seca com sulfato de sódio e evaporada até secura sob pressão reduzida. Este resíduo foi purificado por cromatografia flash em coluna (sílica, éter de petróleo:acetato de etila 8:2 a 1:1) para fornecer 4-[(1-alquil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil]benzoato de metila.

Etapa 2: Fumarato de (3'S)-1'-{4-[(1-Alquil-1H-benzimidazol-2-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina

O benzoato (0,8 mmol) foi dissolvido em metanol, tratado com hidróxido de sódio aquoso (2,5 M, 2,0 mmol), aquecido à temperatura de refluxo durante 4 h e concentrado

in vacuo. O resíduo foi disperso em água e acidificado com o ácido fórmico excedente. O precipitado resultante foi removido por filtração, lavado com água e seco sob vácuo de um dia para outro de modo a fornecer o ácido benzóico correspondente. O ácido benzóico (0,381 mmol) foi dissolvido em DMF, tratado com hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (87,7 mg, 0,457 mmol) e 1-hidróxi benzotriazola (56,6 mg, 0,419 mmol), agitado à temperatura ambiente durante 30 min, tratado com uma solução de (3'*S*)-1,3'-bipirrolidina (79,8 mg, 0,57 mmol) em DMF, agitado à temperatura ambiente durante 6 h e concentrado *in vacuo*. Este resíduo foi particionado entre carbonato de potássio aquoso (1,0 M) e diclorometano. A fase orgânica foi separada, lavada com água, seca com sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. A purificação deste concentrado por cromatografia flash em coluna (sílica, diclorometano:metanol 20:1 a 10:1) seguida pelo tratamento com ácido fumárico em diclorometano/metanol produziu os compostos mostrados na Tabela XVII. Os compostos mostrados na Tabela XVII foram identificados por ^1H NMR e análises espectrais de massa.

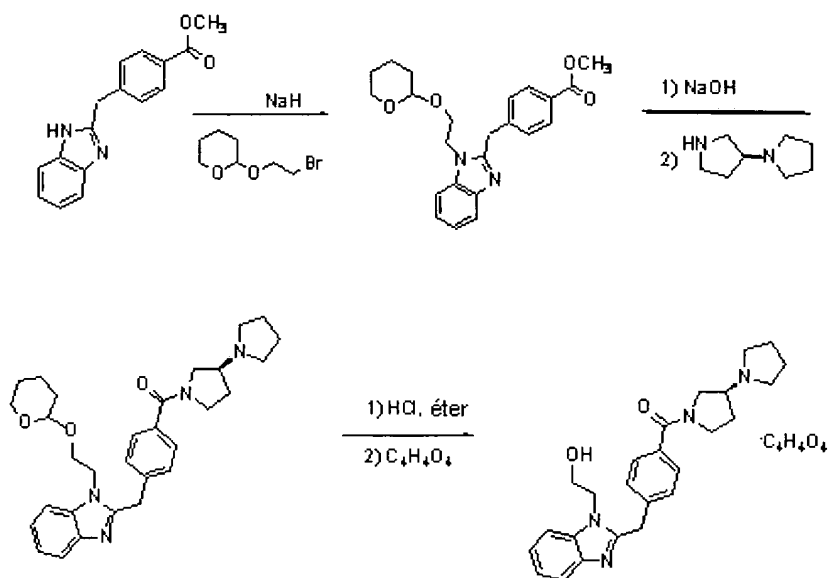
TABELA XVII



Ex.Nº	R	[M+H]
217	Propila	417,4
218	Isopropila	417,3
219	Isobutila	431,2
220	Ciclopropilmetila	429,3
221	2-metoxietila	433,17
222	etila	403,13

EXEMPLO 223

Preparação Fumarato 2-(2-{4-[(3'S)-1,3'-Bipirrolidin-1'-ilcarbonil]benzil}-1H-benzimidazol-1-il)etanol



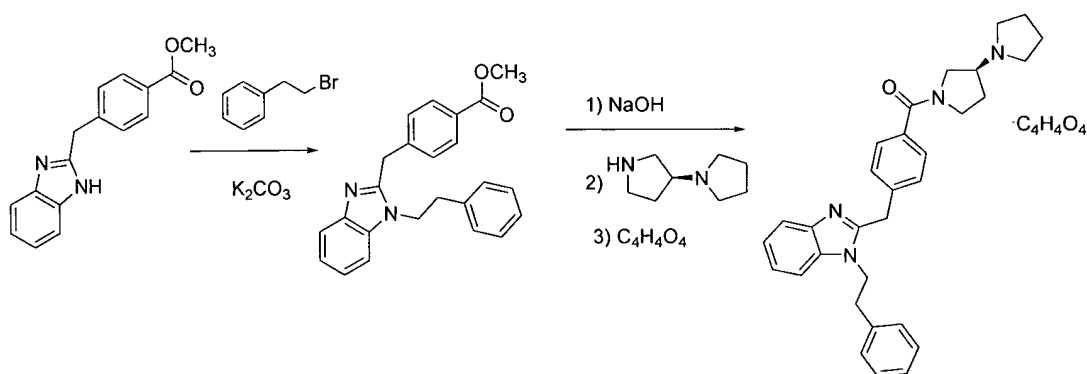
Utilizando-se essencialmente o mesmo procedimento
 5 descrito nos Exemplos 217 a 222 e empregando-se 4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)benzoato de metila e 2-(2-bromoetóxi)tetraidro-2H-piran como materiais de partida, obteve-se (3'S)-1'-{4-[(1-(2-(tetraidro-piran-2-ilóxi)-etil)-1H-benzimidazol-2-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina,
 10 [M+H] .503,2. Uma porção de (3'S)-1'-{4-[(1-(2-(tetraidro-piran-2-ilóxi)-etil)-1H-benzimidazol-2-il)metil]benzoil}-1,3'

-bipirrolidina foi tratada com cloreto de hidrogênio em dietil éter/etanol, agitada à temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo resultante foi particionado entre carbonato de potássio aquoso (1,0 M) e diclorometano.

5 A fase orgânica foi separada, lavada com água, seca com sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. Este resíduo foi tratado com ácido fumárico em diclorometano/metanol para fornecer o produto título. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 + TFA): 7,94 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,57 (d, 2H),
10 7,57 (m, 2H), 7,49 (d, 2H), 6,65 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,58 (t, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,44-3,06 (br. s, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,99 (m, 4H). [M+H] 419,17.

EXEMPLO 224

15 Preparação de Fumarato de (3'S)-1'-{4-[(1-fenetil-1H-benzimidazol-2-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina



Etapa 1: 4-(1-fenetil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)benzoato de metila

Uma solução de 4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil) benzoato de metila (200 mg, 0,75 mmol) em acetonitrila foi tratada com (2-bromoetil)benzeno (209 mg, 1,13 mmol) e carbonato de potássio (143 mg, 0,90 mmol). A mistura de
20

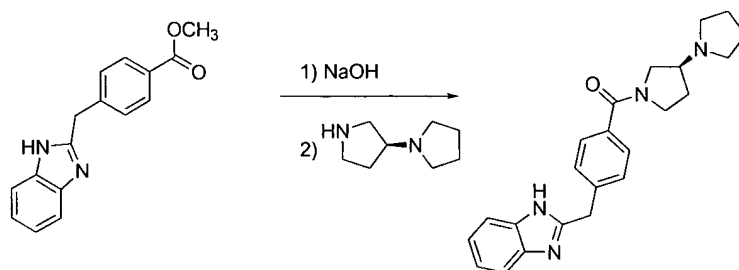
reação foi aquecida por irradiação de microondas à 100°C durante 2 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi particionado entre água e diclorometano. A fase orgânica foi separada, seca com sulfato de sódio e concentrada *in vacuo*. A purificação do resíduo resultante por cromatografia flash em coluna (sílica, éter de petróleo:acetato de etila 8:2 a 1:1) produziu o éster metílico do ácido 4-(1-fenetil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-benzóico (30%). [M+H] 371,2.

10 Etapa 2: Fumarato de (3'S)-1'-{4-[(1-fenetil-1H-benzimidazol-2-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina

Utilizando-se essencialmente o mesmo procedimento descrito nos Exemplos 217 a 222, etapa 2, e empregando-se 4-(1-fenetil-1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-benzoato de metila como material de partida, obteve-se o produto título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 7,54-7,61 (m, 1H), 7,41-7,49 (m, 3H), 7,16-7,32 (m, 7H), 7,08 (dd, 2H), 6,64 (s, 2H), 4,34-4,43 (m, 2H), 4,06-4,20 (m, 2H), 3,38-3,62 (m, 5H), 3,32 (dd, 1H), 2,80-2,94 (m, 3H), 2,42-2,58 (m, 2H), 1,93-2,08 (m, 1H), 1,76-1,90 (m, 1H), 1,63-1,74 (m, 4H), [M+H] 379,22.

EXEMPLO 225

Preparação de (3'S)-1'-[4-(1H-Benzimidazol-2-ilmetil)benzoil]-1,3'-bipirrolidina

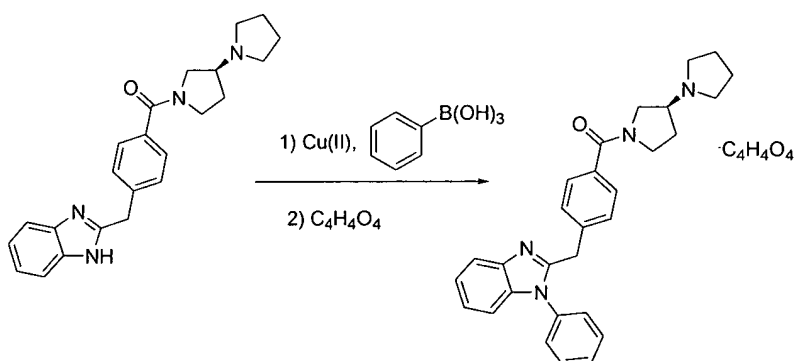


Uma solução de 4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)benzoato de metila (400 mg, 1,5 mmol) em metanol foi tratada com hidróxido de sódio aquoso (2,5 M, 3,75 mmol), aquecida à temperatura de refluxo durante 3 h e concentrada *in vacuo*. O resíduo resultante foi disperso em água e acidificado com o ácido fórmico excedente. O precipitado resultante foi removido por filtração, lavado com água e seco sob vácuo de um dia para outro de modo a fornecer o ácido 4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)benzóico (92%) como um sólido branco, [M+H] 253,2. Uma solução de ácido 4-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)benzóico (200 mg, 0,79 mmol) em DMF foi tratado com hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (183 mg, 0,952 mmol) e 1-hidróxi benzo-triazola (134 mg, 0,873 mmol), agitada à temperatura ambiente durante 3 h, tratada com uma solução de (3'S)-1,3'-bipirrolidina (166,6 mg, 1,19 mmol) em DMF, agitada à temperatura ambiente durante 6 h e concentrada *in vacuo*. Este resíduo foi particionado entre carbonato de potássio aquoso (1,0 M) e diclorometano. A fase orgânica foi lavada com água, seca com sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. A purificação do concentrado por cromatografia flash em coluna (sílica, diclorometano:metanol 20:1 to 10:1) produziu o composto título (73%), identificado por análises espectrais de massa. [M+H] 253,2.

25

EXEMPLO 226

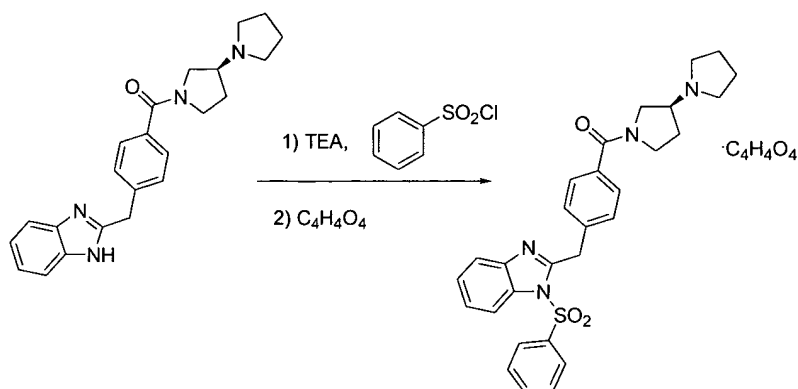
Preparação de Fumarato de (3'S)-1'-{4-[(1-Fenil-1H-benzimidazol-2-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina



A solução de (3'S)-1'-[4-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)benzoil]-1,3'-bipirrolidina (78 mg, 0,21 mmol) em diclorometano foi tratada com piridina (34 μ L, 0,42 mmol) seguida por ácido fenilborônico (50,7 mg, 0,42 mmol), acetato de cobre (II) (56 mg, 0,31 mmol) e 4 peneiras moleculares Å, agitada à temperatura ambiente durante 24 h e filtrada. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi particionado entre carbonato de potássio aquoso (1,0 M) e diclorometano. A fase orgânica foi separada, lavada com água, seca com sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia flash em coluna (sílica, diclorometano:metanol 98:2 a 90:10). O material purificado foi tratado com ácido fumárico em diclorometano/metanol para fornecer o produto título,, ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 7,65-7,73 (m, 1H), 7,49-7,62 (m, 3H), 7,39-7,48 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,16-7,29 (m, 2H), 7,05-7,15 (m, 3H), 6,61 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,00-3,78 (m, 7H), 2,54-2,66 (m, 2H), 1.97-2,11 (m, 1H), 1,63-1,89 (m, 5H). [M+H] 451,33.

EXEMPLO 227

Preparação of (3'S)-1'-[4-{[1-(Fenilsulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]metil}-benzoil]-1,3'-bipirrolidina
Fumarato

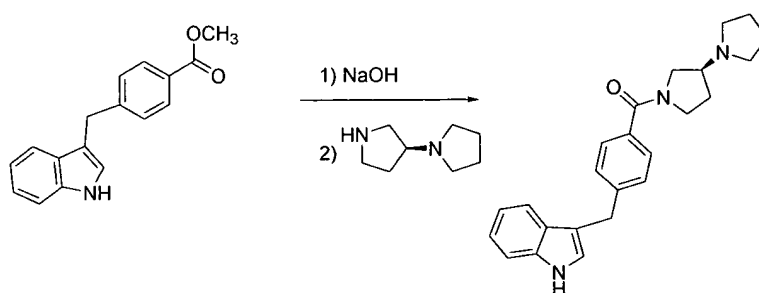


Uma solução de (3'S)-1'-[4-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)benzoil]-1,3'-bipirrolidina (100 mg, 0,267 mmol) em diclorometano anidro foi resfriada até 0°C sob uma atmosfera inerte, tratada com trietilamina (TEA) (32 mg, 0,32 mmol) seguida pela adição por gotejamento de uma solução de cloreto de benzenossulfonila (51,7 mg, 0,293 mmol) em diclorometano anidro, agitada à 0°C durante 1 h, aquecida até a temperatura ambiente durante 1 h e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi particionado entre diclorometano e NaHCO₃ aquoso a 5%. A fase orgânica foi separada, lavada com água, seca com sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um resíduo. Este resíduo foi tratado com ácido fumárico em diclorometano/metanol de modo a produzir o composto título, ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, + TFA): 7,96 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,78-7,66 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,45-7,29 (m, 4H), 6,63

(s, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,58-3,41 (m, 4H), 3,10-2,76 (m, 5H), 2,19 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,91,-1,73 (m, 4H). [M+H] 515,1.

EXEMPLO 228

Preparação de (3'S)-1'-[4-(1H-indol-1-ilmetil)benzoil]-1,3'-
bipirrolidina

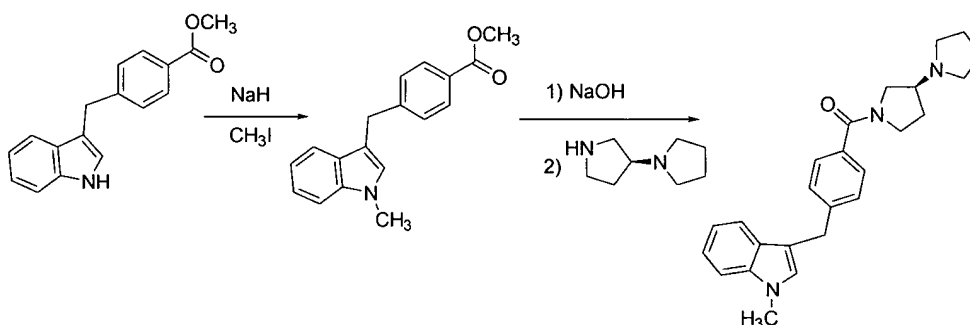


Uma solução de 4-((1H-indol-3-il)metil)benzoato de metila (Tet. Lett. 44 (2003) 4589 a 4591) (0,50g, 1,88 mmol) em metanol é tratada com uma solução aquosa de NaOH (4,15 mL, 1N, 4,15 mmol), aquecida até a temperatura de refluxo durante 3h e concentrada *in vacuo*. O resíduo sólido resultante é dissolvido em H₂O e acidificado com HCl. O precipitado resultante é removido por filtração e seco de modo a render o ácido 4-((1H-indol-3-il)metil)benzóico como um sólido branco, 0,468g (99%). Carrega-se um frasco de microondas com PS-Carbodiimida (0,275g, 1,2 mmol/g, 0,33mmol). Adiciona-se ao frasco uma solução de ácido 4-((1H-indol-3-il)metil)benzóico (0,070g, 0,28 mmol) em CH₃CN, uma solução de HOBT (0,045g, 0,33mmol) em CH₃CN, uma solução de (S)-1,3'-bipirrolidina (0,065g, 0,31 mmol) em CH₃CN e 0,11 mL de trietilamina. A mistura de reação é irradiada no Otimizador Emry a 110° C durante 6 minutos e, então, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante é purificado por cromatografia flash de modo a render o

produto título como um sólido branco, 0,064g, (68%), pf 141-153°C, identificado por ^1H NMR e análises espectrais de massa. MS (ES) m/z 372,2..

EXEMPLO 229

5 Preparação de (3'S)-1'-{4-[(1-metil-1H-indol-3-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina



Etapa 1: 4-((1-Metil-1H-indol-3-il)metil)benzoato de metila

Adiciona-se por gotejamento uma solução de 4-((1H-indol-3-il)metil)benzoato de metila (0,250g, 0,94 mmol) em THF a uma suspensão de NaH (0,048g, 1.19 mmol) em THF. A mistura é agitada durante 15 minutos, tratada com iodeto de metila (0,154g, 1,08 mmol), agitada durante 30 minutos e concentrada *in vacuo*. O resíduo sólido resultante é particionado entre CH_2Cl_2 e H_2O . A fase orgânica é separada, seca com Na_2SO_4 e concentrada até secar de modo a render o 4-((1-metil-1H-indol-3-il)metil)benzoato de metila.

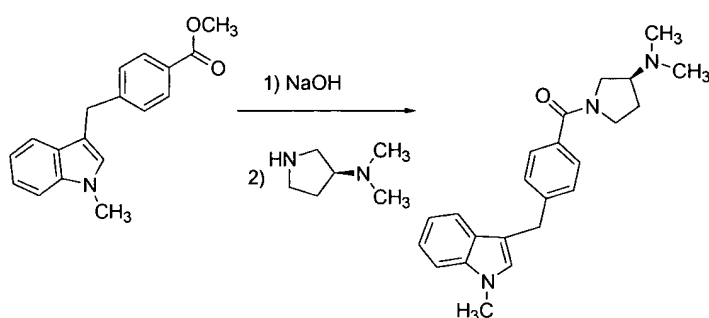
Etapa 2: (3'S)-1'-{4-[(1-metil-1H-indol-3-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina

Utilizando-se essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 167 e empregando-se o 4-((1-metil-1H-indol-3-il)metil)benzoato de metila como o material de partida, obtém-se o produto título como um sólido branco, pf

73-78°C, identificado por H^1 NMR e análises espectrais de massa. MS (ES) m/z 388,2; MS (ES) m/z 410,2.

EXEMPLO 230

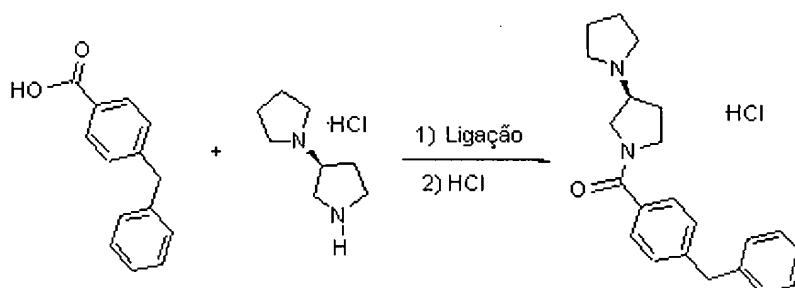
Preparação de (3*S*)-*N,N*-dimetil-1-{4-[(1-metil-1*H*-indol-3-il)metil]benzo-il}pirrolidin-3-amina



Utilizando-se essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 228 e empregando-se o 4-((1-metil-1*H*-indol-3-il)metil)benzoato de metila e o (*S*)-*N,N*-dimetilpirrolidin-3-amina como materiais de partida, obtém-se o produto título como um sólido branco, pf 101-105°C, identificado por H^1 NMR e análises espectrais de massa. MS (ES) m/z 362,2; MS (ES) m/z 723,4.

EXEMPLO 231

Preparação de Hidrocloreto de (3'*S*)-1'-(4-benzilbenzoil)-1,3'-bipirrolidina

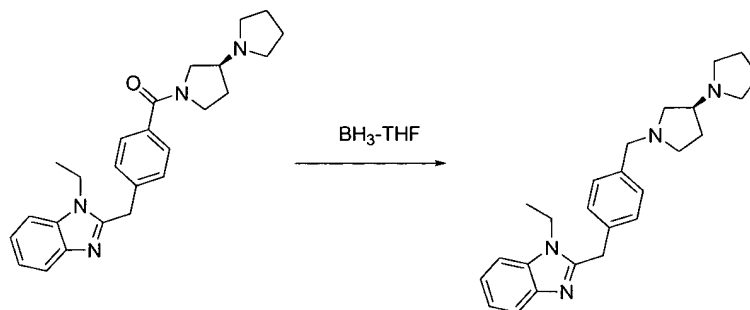


Uma mistura do sal HCl de 3-(pirrolidino)pirrolidina (0.44 g, 2.1 mmol) e ácido 4-benzil benzóico

(0,34 g, 1,6 mmol) CH_2Cl_2 é tratada sequencialmente à temperatura ambiente com 0,85 mL de trietilamina e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfônio (1,2 g, 2,4 mmol), agitada durante 16 h sob nitrogênio, diluída com CH_2Cl_2 , lavada sequencialmente com água e salmoura, seca com MgSO_4 e concentrada *in vacuo*. O concentrado é cromatograficamente purificado. O material purificado é tratado com HCl etéreo para render o composto título, identificado por ^1H NMR e análises espectrais de massa.

EXEMPLO 232

Preparação de (3'S)-1'-{4-[(1-Etil-1H-benzimidazol-2-il)metil]benzil}-1,3'-bipirrolidina



Adicionou-se a uma solução de 1,3'-bipirrolidin-1'-il(4-((1-etil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)fenil)metanona (69 mg, 0,172 mmol, 1 eq) em tetraidrofurano anidro (3 mL) um complexo de borano-tetraidrofurano (860 μL , 0,860 mmol, 1 M em tetraidrofurano) e a mistura de reação foi aquecida até a temperatura de refluxo e deixada agitar durante 3 h. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, bruscamente arrefecida pela adição por gotejamento de metanol, e o solvente foi evaporada sob

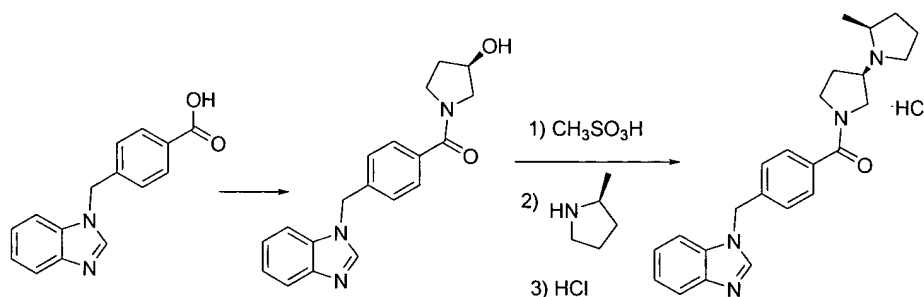
pressão reduzida. O resíduo foi tratado com cloreto de hidrogênio em metanol (5 mL) e aquecido até a temperatura de refluxo durante 1 h. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi particionado entre diclorometano e

5 hidróxido de sódio aquoso 1,0 N. A camada orgânica foi separada e seca (sulfato de sódio) e o solvente removido *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em coluna de modo a render o produto título (65%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 7,74-7,86 (m, 2H), 7,43-7,56 (m, 6H), 6,64

10 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,46 (q, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,00-4,10 (m, 1H), 3,44-3,55 (m, 1H), 3,24-3,40 (m, 6H), 3,09-3,18 (m, 1H), 2,35-2,45 (m, 1H), 2,12-2,24 (m, 1H), 1,91-2,02 (m, 4H), 1,27 (t, 3H). 389,22 (M+H).

EXEMPLO 233

15 Preparação de Hidrocloreto de (2R,3'R)-1'-[4-(1H-Benzimidazol-1-ilmetil)benzoil]-2-metil-1,3'-bipirrolidina

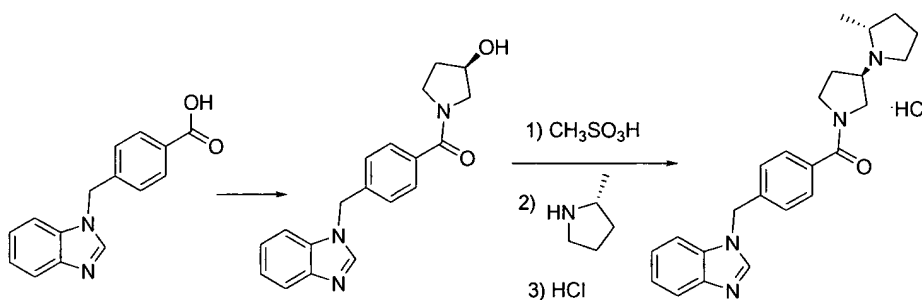


Utilizando-se essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 40 e empregando-se ácido 4-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)benzóico na Etapa 1 e (2R)-2-

20 metilpirrolidina na Etapa 3, obteve-se o produto título como um sólido amarelo e identificado por ^1H NMR e análises espectrais de massa. MS [389,2 m/e (M+H)]

EXEMPLO 234

Preparação de hidrocloreto de (2S,3'R)-1'-[4-(1H-Benzimidazol-1-ilmetil)benzoil]-2-metil-1,3'-bipirrolidina



Utilizando-se essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 40 e empregando-se ácido 4-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)benzóico na Etapa 1 e (2S)-2-metilpirrolidina na Etapa 3, obteve-se o produto título como um sólido amarelo e identificado por ^1H NMR e análises espectrais de massa. MS [389,2 m/e (M+H)]

EXEMPLO 235

Avaliação da Ligação Metil-Histamina na Linhagem Celular de Receptores H3 de Histamina de Seres Humanos

Avalia-se a afinidade de compostos de teste com o receptor histamínico 3 (H3) da seguinte maneira. As células HEK293T estavelmente transfectadas são cultivadas em DMEM contendo 10% de DBF inativado por calor e G-418 (500ug/ml). As células são raspadas da lâmina, transferidas para tubos centrífugos, lavadas uma vez em PBS por centrifugação em uma centrífuga Sorvall RT7 Plus (2000 rpm 10 minutos, 4°C). Os péletes resultantes são armazenados a -80°C até que estejam prontos para o uso. As células são re-suspensas em uma solução tampão (50mM Tris pH=7,5) e colocadas em um

homogenizador Dounce, para que fossem homogeneizadas dez vezes para homogeneizar. Centrifuga-se o homogenato por centrifugação (Sorvall RT7 Plus, 1800 rpm 10 minutos, 4°C). O sobrenadante é colocado em um tubo Corex e centrifugado (Sorvall RC 5c Plus, 17.000 rpm 20 minutos, 4°C). O pélete é re-suspenso na solução tampão (50mM Tris, pH 7,5). Determina-se a concentração de proteínas (ug/ul) através do uso do aparelho de Determinação de Proteínas Micro-BCA. O ensaio de ligação é ajustado em uma placa de microtítulo com 96 cavidades em um volume total de 250 uL. A ligação não-específica é determinada na presença de 10 uM de clobenpropit. A concentração radioligante é de 1 nM. O composto de teste é diluído, em série, através do uso de um Beckman Biomek2000 até uma faixa aproximada final de 100 uM a 100 pM. As membranas são suspensas em uma solução tampão, homogeneizadas em 2 explosões de dez segundos utilizando-se um homogenizador mecânico Vitris ajustado em uma configuração de potência 5. Adicionaram-se dez µg de membranas em cada orifício. Após uma hora de incubação a 30°C, a reação é terminada pela adição de uma solução tampão fria como gelo e pela rápida filtração com um Coletor de Células em Papéis de Filtro Packard através de um filtro GF/B pré-imerso em PEI a 1% durante uma hora. A placa é seca durante uma hora a 37°C e 60 µL de Microscint Cintilante são adicionados em cada orifício. O CPM por orifício é medido em um Contador de Cintilação e Luminescência Packard TopCount NXT. O valores de Ki são determinados em nM. O Ki é calculado a partir do IC₅₀ (isto é, a concentração de

ligante conflitante que desloca 50% da ligação específica do radioligante). Os valores de CPM são expressos como porcentagens de ligação específica e representados graficamente versus a concentração de composto. Ajusta-se uma curva através do uso de um ajuste logístico de quatro parâmetros e o valor IC_{50} é determinado. O K_i é calculado a partir disso utilizando-se a equação Cheng-Prusoff: $pK_i = IC_{50}/1+(L/K_d)$ onde L = concentração de radioligantes livres usados no ensaio, e K_d é a constante de dissociação do radioligante para o receptor. Determina-se L para cada experimento contando-se uma alíquota do radioligante diluído (correspondente à adicionada em cada orifício) e o K_d foi previamente determinado sob condições idênticas para esta linhagem celular/radioligante.

15 Ensaio AMP Cíclico para Atividade Antagonista do Receptor H3 de Histamina

As células H3 estáveis são mantidas no frasco de cultura de tecidos em DMEM com alta glucose, 10 % de FBS, 1X pen/strep, 500 ug/ml GY18, até o experimento. O meio de cultura é removido e as células são lavadas duas vezes com PBS w/ Ca^{++} e Mg^{++} mais 500 μM de IBMX. As células são, então, removidas dando-se um leve tapa na lateral do frasco e re-suspensas na mesma solução tampão. Duas mil células/orifício são incubadas com 1 μM de histamina mais 10 μM de forskolina mais várias concentrações de compostos em um volume total de 30 μL em placas com 96 orifícios durante 30 min a 30°C. As concentrações finais do composto de teste variam de $10^{-4}M$ a $10^{-9,5}M$ em diluições logarítmicas

completas. Os níveis cíclicos de AMP são medidos através do uso um kit HitHunter cAMP disponível junto à Discoverx, cat# 900041 de acordo com as instruções do fabricante. Os sinais de quemiluminescência são detectados através do uso de um Contador de Cintilação e Luminescência (Packard).

Os níveis cíclicos de AMP nas células de controle que recebem 10 μ M de forskolina mais 100 nM de histamina são considerados 0%, e nas células que recebem 10 μ M de forskolina mais 100 nM de histamina mais 1 μ M de clobenpropit são considerados 100%. Os dados são expressos como porcentagens de controle e analisados utilizando-se um software Prizm. Os valores de Kb são calculados utilizando-se a seguinte equação, $KB = EC_{50}$ ou $IC_{50}/[1 + (ligante/Kd)]$. Os dados são apresentados na Tabela XVIII, abaixo.

Para Tabela XVIII.

A = $\leq$ 10 nM

B = 10,1 nM - 25,0 nM

C = 25,1 nM - 50,0 nM

D = 50,1 nM - 100 nM

E = $>$ 100 nM

TABELA XVIII

Exemplo Número	H3 ligação Ki (nM)	cAMP Kb (nM)
1	D	B
2	D	B
3	E	E
4	E	--

Exemplo Número	H3 ligação Ki (nM)	cAMP Kb (nM)
5	E	--
6	D	--
7	C	--
8	E	--
9	B	B
10	C	--
11	D	--
12	D	A
13	E	B
14	E	--
15	E	--
16	E	--
17	E	B
18	E	--
19	E	--
20	E	--
21	E	--
22	E	A
23	E	B
24	E	--
25	E	A
26	E	--
27	E	--
28	B	--
29	E	--
30	--	--
31	E	--

Exemplo Número	H3 ligação Ki (nM)	cAMP Kb (nM)
32	E	--
33	E	--
34	E	--
35	--	--
36	E	--
37	D	--
38	E	--
39	E	--
40	D	--
41	A	A
42	E	--
43	E	--
44	E	C
45	E	--
46	B	A
47	A	A
48	B	A
49	D	A
50	C	B
51	E	E
52	D	A
53	B	A
54	B	A
55	B	--
56	B	A
57	C	B
58	B	A

Exemplo Número	H3 ligação Ki (nM)	cAMP Kb (nM)
59	A	A
60	C	B
61	C	A
62	C	B
63	B	A
64	C	B
65	A	A
66	B	A
67	A	--
68	A	--
69	C	--
70	A	B
71	D	--
72	C	--
73	C	--
74	--	--
75	A	A
76	B	--
77	A	A
78	B	B
79	A	A
80	C	--
81	A	A
82	A	--
83	A	--
84	A	--
85	A	A

Exemplo Número	H3 ligação Ki (nM)	cAMP Kb (nM)
86	E	--
87	E	--
88	E	--
89	E	--
90	E	--
91	A	--
92	B	--
93	A	--
94	E	--
95	D	--
96	E	--
97	E	--
98	B	--
99	C	--
100	D	--
101	E	--
102	E	--
103	A	A
104	A	--
105	A	--
106	A	--
107	A	--
108	E	--
109	A	--
110	A	--
111	B	--
112	A	--

Exemplo Número	H3 ligação Ki (nM)	cAMP Kb (nM)
113	A	--
114	A	--
115	A	--
116	A	
117	A	
118	E	--
119	E	--
120	C	--
121	D	--
122	E	--
123	C	--
124	E	--
125	C	B
126	E	C
127	B	A
128	C	A
129	C	A
130	D	A
131	B	A
132	E	A
133	B	A
134	E	A
135	E	A
136	A	A
137	A	A
138	E	B
139	--	--

Exemplo Número	H3 ligação Ki (nM)	cAMP Kb (nM)
140	A	A
141	A	A
142	A	A
143	A	--
144	A	--
145	A	--
146	A	--
147	A	--
148	A	--
149	A	--
150	A	--
151	A	--
152	A	--
153	A	A
154	A	--
155	A	A
156	A	--
157	A	--
158	A	--
159	B	--
160	E	--
161	D	--
162	E	--
163	E	--
164	A	A
165	A	--
166	A	A

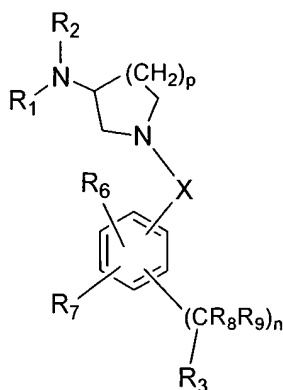
Exemplo Número	H3 ligação Ki (nM)	cAMP Kb (nM)
167	B	
168	A	A
169	B	--
170	A	--
171	--	--
172	A	--
173	E	--
174	E	--
175	E	--
176	E	--
177	B	--
178	A	A
179	A	--
180	E	--
181	B	--
182	C	--
183	B	--
184	A	A
185	C	--
186	C	--
187	A	--
188	B	--
189	A	--
190	A	--
191	A	--
192	B	--
193	B	--

Exemplo Número	H3 ligação Ki (nM)	cAMP Kb (nM)
194	C	--
195	B	--
196	B	--
197	B	--
198	C	--
199	A	--
200	A	--
201	B	--
202	A	A
203	B	--
204	A	--
205	B	--
206	A	--
207	A	--
212	B	--
213	C	--
214	A	--
215	C	--
216	A	--
217	A	--
218	A	--
219	B	--
220	B	--
221	C	--
222	B	--
223	D	--
224	A	--

Exemplo Número	H3 ligação Ki (nM)	cAMP Kb (nM)
225	--	--
226	B	--
227	E	--
228	A	--
229	B	--
230	E	--
231	A	--
232	C	--
233	C	
234	B	

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula I



(I)

CARACTERIZADO pelo fato de que:

X é CO, CH₂ ou SO_m;

5 cada p e n é, individualmente, um número inteiro
igual a 1, 2 ou 3;

m é 0 ou um número inteiro igual a 1 ou 2;

 cada R₁ e R₂ é, independentemente, H ou um grupo
alquila opcionalmente substituído, ou R₁ e R₂ podem
10 juntamente com o átomo ao qual eles são ligados formar um
anel de 4 a 7 membros opcionalmente substituído, contendo
opcionalmente um ou dois heteroátomos adicionais
selecionados a partir de N, O ou S

 R₃ é NR₄R₅ ou um grupo arila ou heteroarila, sendo
15 que cada grupo é opcionalmente substituído;

 R₄ e R₅ juntamente com o átomo ao qual eles são
ligados formam um sistema de anéis unidos bicíclicos,
tricíclicos ou tetracíclicos de 9 a 15 membros opcionalmente

substituídos, contendo opcionalmente um a três heteroátomos adicionais selecionados a partir de N, O ou S;

cada R_6 e R_7 é, independentemente, H, halogênio, OR_{10} ou um grupo alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila ou heteroarila, sendo que
5 cada grupo é opcionalmente substituído;

cada R_8 e R_9 é, independentemente, H, ou um grupo alquila, cicloalquila ou arila, sendo que cada grupo é opcionalmente substituído; e

10 R_{10} é H ou um grupo alquila opcionalmente substituído; ou

um estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
15 **CARACTERIZADO** pelo fato de que X é CO ou CH₂.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que n é 1 e p é 1 ou 2.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que cada R_8
20 e R_9 é, independentemente, H ou metil.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_1 e R_2 juntamente com o átomo ao qual eles são ligados formam um anel de 5 membros.

25 6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_3 é NR_4R_5 ou um anel indol, indazol, fenila ou benzimidazol opcionalmente substituído.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_3 é NR_4R_5 ou um anel benzimidazol opcionalmente substituído na segunda posição do dito anel benzimidazol; e R_4 e R_5 juntamente com o átomo ao qual eles são ligados formam um anel indol, indazol ou benzimidazol opcionalmente substituído.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que consiste em um dos seguintes:

N,N-Dimetil-1-{4-[(2-fenil-1H-benzimidazol-1-il)metil]-benzoil}pirrolidin-3-ilamina;

(3-S)-N,N-Dimetil-1-{4-[(2-fenil-1H-benzimidazol-1-il)metil]-benzoil}pirrolidin-3-ilamina;

(3-R)- N,N-Dimetil-1-{4-[(2-fenil-1H-benzimidazol-1-il)metil]-benzoil}pirrolidin-3-ilamina;

N,N-Dimetil-1-{4-[(6-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)metil]-benzoil}pirrolidin-3-ilamina;

N,N-Dimetil-1-{4-[(6-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]-benzoil}pirrolidin-3-ilamina;

N,N-Dimetil-1-{4-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)metil]-benzoil}pirrolidin-3-ilamina;

N,N-Dimetil-1-{4-[(4-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)metil]-benzoil}pirrolidin-3-ilamina;

N,N-Dimetil-1-[3-(1H-benzimidazol-1-il)metil]-benzoil}pirrolidin-3-ilamina;

N,N-Dimetil-1-[4-(1H-indol-1-ilmetil)benzoil]pirrolidin-3-ilamina;

N,N-Dimetil1-{[4-(2,3,4,9-tetraidro-1H-carbazol)
metil]benzoil}pirrolidin-3-ilamina;

N,N-Dimetil1-{[4-(2-metil-1H-indol-1-il)metil]ben-
zoil}pirrolidin-3-ilamina;

5 N,N-Dimetil1-{[4-(2-fenil-1H-indol-1-il)metil]ben-
zoil}pirrolidin-3-ilamina;

N,N-Dimetil1-{[4-(5-metóxi-1H-indol-1-il)metil]
benzoil}pirrolidin-3-ilamina;

10 N,N-Dimetil1-{[4-(5-metóxi-2-fenil-1H-indol-1-il)
metil]benzoil}pirrolidin-3-ilamina;

N,N-Dimetil1-{[4-(7-aza-1H-indol-1-il)metil]ben-
zoil}pirrolidin-3-ilamina;

N,N-Dimetil1-{[4-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil]
benzoil}pirrolidin-3-ilamina;

15 N,N-Dimetil1-{[4-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-
il)metil]benzoil}pirrolidin-3-ilamina;

N,N-Dimetil1-{[4-(5-hidróxi-1H-indol-1-il)metil]
benzoil}pirrolidin-3-ilamina;

20 N,N-Dimetil1-{[4-(1,2,3,4-tetraidroquinolin-1-il)
metil]benzoil}pirrolidin-3-ilamina;

N,N-Dimetil1-{[4-(5-fluoro-1H-indol-1-il)metil]ben-
zoil}pirrolidin-3-ilamina;

N,N-Dimetil1-{[4-(3-ciano-1H-indol-1-il)metil]ben-
zoil}pirrolidin-3-ilamina;

25 N,N-Dimetil1-{[4-(2-fenil-1H-imidazol-1-il)metil]
benzoil}pirrolidin-3-ilamina;

1'-{4-{(2-Fenil-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}
-1,3'-bipirrolidina;

1'-{4-[(5-Cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

1'-{4-[(6-Cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

5 1'-{4-[(6-Metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

1'-{4-[(5-Fluoro-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

10 (2-R)-1'-[4-(1H-Benzimidazol-1-ilmetil)benzoil]-2-metil-1,3'-bipirrolidina;

(3'-R)-1'-{4-[(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

(3'-S)-1'-{4-[(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

15 (3'S)-[4-(1H-Indol-1-ilmetil)benzoil]-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-[4-(1H-Indazol-1-ilmetil)benzoil]-1,3'-bipirrolidina;

20 (3'S)-1'-{4-[(5-Cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-{4-[(6-Cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-{4-[(6-Fluoro-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

25 (3'S)-1'-{4-[(6-Fluoro-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzil}-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-{4-[(5-Fluoro-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzil}-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-{4-[(5-Fluoro-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-{4-[(7-Cloro-1H-indol-1-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

5 9-{4-[(3'S)-1,3'-Bipirrolidin-1-ilcarbonil]benzil}-9H-carbazol;

(3'-S)-1'-{4-[(1S)-1-(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)etil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

10 (3'-S)-1'-{4-[(1R)-1-(2-Metil-1H-benzimidazol-1-il)etil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

(3'-S)-1'-[4-(1H-Benzimidazol-1-ilmetil)benzil]-1,3'-bipirrolidina;

(3'-S)-1'-[4-(1H-Benzimidazol-1-ilmetil)benzoil]-1,3'-bipirrolidina;

15 N,N-Dimetil-1-{4-[(2-fenil-1H-benzimidazol-1-il)metil]-benzil}pirrolidin-3-ilamina;

(3-S)-N,N-Dimetil-1-{4-[(2-fenil-1H-benzimidazol-1-il)metil]-benzil}pirrolidin-3-ilamina;

20 (3-R)-N,N-Dimetil-1-{4-[(2-fenil-1H-benzimidazol-1-il)metil]-benzil}pirrolidin-3-ilamina;

N,N-Dimetil-1-{4-[(6-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)metil]-benzil}pirrolidin-3-ilamina;

N,N-Dimetil-1-{4-[(6-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]-benzil}pirrolidin-3-ilamina;

25 N,N-Dimetil-1-{4-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)metil]-benzil}pirrolidin-3-ilamina;

N,N-Dimetil-1-{4-[(4-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)metil]-benzil}pirrolidin-3-ilamina;

N,N-Dimetil-1-[3-(1H-benzimidazol-1-il)metil]-benzil}pirrolidin-3-ilamina;

N,N-Dimetil-1-[4-(1H-indol-1-ilmetil)benzil}pirrolidin-3-ilamina;

5 N,N-Dimetil-1-{[4-(2,3,4,9-tetraidro-1H-carbazol)metil]benzil}pirrolidin-3-ilamina;

(3'S)-1'-[4-(1H-indol-3-ilmetil)benzoil]-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-{4-[(1-metil-1H-indol-3-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

(3S)-N,N-dimetil-1-{4-[(1-metil-1H-indol-3-il)metil]benzoil}pirrolidin-3-amina;

2-{4-[(3-piperidin-1-ilpirrolidin-1-il)carbonil]benzil}-1H-benzimidazol;

15 1'-{4-[(1-etil-1H-benzimidazol-2-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

1'-{4-[(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

20 1-metil-2-{4-[(3-piperidin-1-ilpirrolidin-1-il)carbonil]benzil}-1H-benzimidazol;

1'-[4-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)benzoil]-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-(4-benzilbenzoil)-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-{4-[(1-propil-1H-benzimidazol-2-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-{4-[(1-isopropil-1H-benzimidazol-2-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-{4-[(1-isobutil-1H-benzimidazol-2-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-{4-[[1-(ciclopropilmetil)-1H-benzimidazol-2-il]metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

5 (3'S)-1'-{4-[[1-(fenilsulfonil)-1H-benzimidazol-2-il]metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-{4-[[1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-2-il]metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

10 2-(2-{4-[(3'S)-1,3'-bipirrolidin-1'-ilcarbonil]benzil}-1H-benzimidazol-1-il)etanol;

(3'S)-1'-{4-[(1-etil-1H-benzimidazol-2-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-{4-[[1-(2-feniletel)-1H-benzimidazol-2-il]metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

15 (3'S)-1'-{4-[(1-etil-1H-benzimidazol-2-il)metil]benzil}-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-{4-[(1-fenil-1H-benzimidazol-2-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

20 -[(5-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

5-metil-1-{4-[(3-piperidin-1-ilpirrolidin-1-il)carbonil]benzil}-1H-benzimidazol;

4-fluoro-1-{4-[(3-piperidin-1-ilpirrolidin-1-il)metil]benzil}-1H-benzimidazol;

25 1'-[4-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-3-clorobenzil]-1,3'-bipirrolidina;

1-{4-[(4-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzil}-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina;

5-metil-1-(4-{[3-(2-metilpiperidin-1-il)pirrolidin-1-il]carbonil}benzil)-1H-benzimidazol;

5-metil-1-{4-[(3-morfolin-4-ilpirrolidin-1-il)carbonil]benzil}-1H-benzimidazol;

5 5-metil-1-(4-{[3-(4-metilpiperidin-1-il)pirrolidin-1-il]carbonil}benzil)-1H-benzimidazol;

5-metil-1-(4-{[3-(4-metilpiperazin-1-il)pirrolidin-1-il]carbonil}benzil)-1H-benzimidazol;

10 5-metil-1-(4-{[3-(3-metilpiperidin-1-il)pirrolidin-1-il]carbonil}benzil)-1H-benzimidazol;

((2s)-1'-{4-[(5-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidin-2-il)metanol;

N,N-dimetil-1-{4-[(5-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}pirrolidin-3-amina;

15 N-etil-N-metil-1-{4-[(5-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}pirrolidin-3-amina;

1-{2-cloro-4-{(3-piperidin-1-ilpirrolidin-1-il)metil}benzil}-1H-benzimidazol;

20 1-[4-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-2-metoxibenzoil]-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina;

1-[4-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-3-clorobenzil]-N-etil-N-metilpirrolidin-3-amina;

(2R)-1'-[4-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-2-metoxibenzoil]-2-metil-1,3'-bipirrolidina;

25 2-benzil-1'-{4-[(5-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

1'-{4-[(7-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

(2R)-1'-{4-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)metil]
benzoil}-2-metil-1,3'-bipirrolidina;

(2R)-2-metil-1'-{4-[(5-metil-1H-benzimidazol-1-il)
metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

5 1-[4-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-3-clorobenzil]-N,
N-dimetilpirrolidin-3-amina;

(2S)-1'-{4-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)metil]
benzoil}-2-metil-1,3'-bipirrolidina;

10 1-{4-[(3-azepan-1-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ben-
zil}-5-metil-1H-benzimidazol;

5-metil-1-(4-{[3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirro-
lidin-1-il]carbonil}benzil)-1H-benzimidazol;

(3'S)-1'-{4-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)metil]
benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

15 (3'S)-1'-{4-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)metil]
benzil}-1,3'-bipirrolidina;

7-metil-1-{4-[(3-piperidin-1-ilpirrolidin-1-il)car-
bonil]benzil}-1H-benzimidazol;

20 (2R)-1'-{4-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)metil]
benzil}-2-metil-1,3'-bipirrolidina;

1-{4-[(3-azetidin-1-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ben-
zil}-5-metil-1H-benzimidazol;

1'-[4-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-2-fluorobenzoil]
-1,3'-bipirrolidina;

25 (3'S)-1'-{4-[(7-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)metil]
benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

1-(4-{[(3S)-3-azepan-1-ilpirrolidin-1-il]carbonil}
benzil)-7-fluoro-1H-benzimidazol;

7-fluoro-1-(4-{[(3S)-3-piperidin-1-ilpirrolidin-1-il]carbonil}benzil)-1H-benzimidazol;

(3S)-N-etil-1-{4-[(7-fluoro-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}-N-metilpirrolidin-3-amina;

5 7-fluoro-1-(4-{[(3S)-3-(3-metilpiperidin-1-il)pirrolidin-1-il]carbonil}benzil)-1H-benzimidazol;

1-(4-{[(3S)-3-azetidin-1-ilpirrolidin-1-il]carbonil}benzil)-7-fluoro-1H-benzimidazol;

10 (3'S)-1'-(4-{[2-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-1-il]metil}benzoil)-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-(4-[1-(7-cloro-1H-indol-1-il)etil]benzoil)-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-(4-[1-(5-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)etil]benzoil)-1,3'-bipirrolidina;

15 (3'S)-1'-(4-[(1S)-1-(1H-benzimidazol-1-il)etil]benzoil)-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-(4-[(1R)-1-(1H-benzimidazol-1-il)etil]benzoil)-1,3'-bipirrolidina;

20 (3'S)-1'-(4-[(5-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil)-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-(4-[(6-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil)-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-(4-[(1S)-1-(5-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)etil]benzoil)-1,3'-bipirrolidina;

25 (3'S)-1'-(4-[(1S)-1-(6-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)etil]benzoil)-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-(4-[(1R)-1-(5-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)etil]benzoil)-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-{4-[(1R)-1-(6-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)etil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

(3S)-1-{4-[(1R)-1-(6-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)etil]benzoil}pirrolidin-3-amina;

5 (3S)-1-{4-[(1R)-1-(5-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)etil]benzoil}pirrolidin-3-amina;

(3'S)-1'-{4-[(5-cloro-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-{4-[(6-cloro-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

(3S)-1-{4-[(5-cloro-1H-benzimidazol-1-il)metil]benzoil}pirrolidin-3-amina;

(3S)-1-{4-[(1S)-1-(6-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)etil]benzoil}pirrolidin-3-amina;

15 (3S)-1-{4-[(1S)-1-(5-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)etil]benzoil}pirrolidin-3-amina;

(3'S)-1'-{4-[1-(5-cloro-1H-indol-1-il)etil]benzoil}-1,3'-bipirrolidina;

20 1-(1-{4-[(3'S)-1,3'-bipirrolidin-1'-ilcarbonil]fenil}etil)-1H-indol-5-carbonitrila;

2-metil-1-[1-(4-{[1R,4R]-5-metil-2,5-diazabicciclo[2.2.1]hept-2-il]carbonil}fenil)-1H-benzimidazol;

1-{4-[(3-pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil}benzil}-1H-benzimidazol;

25 1'-[4-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)benzoil]-1,3'-bipiperidina;

1-(4-{[3-(2-metilpirrolidin-1-il)piperidin-1-il]carbonil}benzil)-1H-benzimidazol;

4-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)-N-(2-pirrolidin-1-iletal)benzamida;

4-[(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)metil]-N-(2-pirrolidin-1-iletal)benzamida;

1-(4-[[3-(4-metilpiperidin-1-il)pirrolidin-1-il]carbonil]benzil)-1H-benzimidazol;

(2R,3'R)-1'-[4-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)benzoil]-2-metil-1,3'-bipirrolidina;

(2S,3'R)-1'-[4-(1H-benzimidazol-1-ilmetil)benzoil]-2-metil-1,3'-bipirrolidina;

um estereoisômero destes; ou

um sal farmacêuticamente aceitável destes.

9. Método para o tratamento de um distúrbio no sistema nervoso central relacionado ou afetado pelo receptor Histamina-3 em um paciente que necessita deste tratamento, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende fornecer ao dito paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula I, de acordo com uma das reivindicações 1 a 8.

10. Método, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito distúrbio é um distúrbio cognitivo, um distúrbio do crescimento ou um distúrbio do sono.

11. Método, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito distúrbio é um distúrbio cognitivo.

12. Método, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito distúrbio é

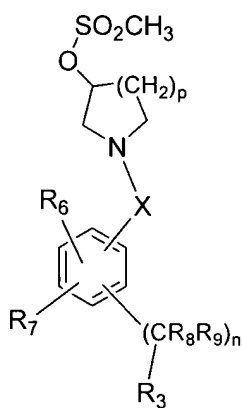
selecionado a partir do grupo que consiste em: doença de Alzheimer; um distúrbio de aprendizado; distúrbio de déficit de atenção; e esquizofrenia.

13. Método para a inibição do receptor H3,
5 **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende colocar o dito receptor em contato com uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I, de acordo com uma das reivindicações 1 a 8, um estereoisômero ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

10 14. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende um veículo farmaceuticamente aceitável de um composto de fórmula I, de acordo com uma das reivindicações 1 a 8, um estereoisômero ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

15 15. Processo para a preparação de um composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 1

CARACTERIZADO pelo fato de que compreende reagir um composto de fórmula XVI



(XVI)

onde X, n, p, R₃, R₆, R₇, R₈ e R₉ são definidos de acordo com o que foi dito anteriormente com uma amina, HNR₁R₂, sendo que R₁ e R₂ são definidos de acordo com o que foi dito anteriormente na presença de uma irradiação de 5 microondas, opcionalmente na presença de um solvente;

e, se desejado, convertê-lo em um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo;

e/ou

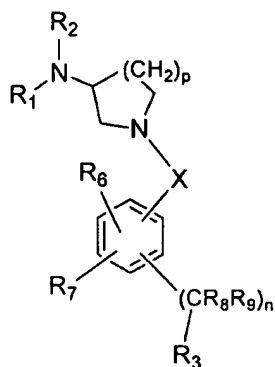
isolar um estereoisômero específico do mesmo.

750709612-7

RESUMO

"COMPOSTO DE FÓRMULA I; MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM DISTÚRBIO NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL RELACIONADO OU AFETADO PELO RECEPTOR HISTAMINA-3 EM UM PACIENTE QUE NECESSITA DESTE TRATAMENTO; MÉTODO PARA A INIBIÇÃO DO RECEPTOR H3; COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA; E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO DE FÓRMULA I"

A presente invenção proporciona um composto de fórmula I e o uso do mesmo para o tratamento de um distúrbio no sistema nervoso central relacionado ou afetado pelo receptor histamina-3.



(I)