



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

(21) **PI0612957-9 A2**

(22) Data de Depósito: 25/04/2006
(43) Data da Publicação: 07/12/2010
(RPI 2083)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 295/088
C07D 213/30
C07D 211/68
C07D 333/16
C07D 211/14
C07D 401/10
A61K 31/40
A61K 31/44
A61K 31/381
A61K 31/5377
A61P 25/00

(54) Título: **COMPOSTO, PROCESSOS DE PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USOS DE UM COMPOSTO**

(57) Resumo: COMPOSTO, PROCESSOS DE PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USOS DE UM COMPOSTO. A presente invenção se refere a novos compostos de fórmula (I), ao seu processo de preparação e ao seu uso.

(30) Prioridade Unionista: 29/04/2005 EP 05290950.4, 26/08/2005 EP 05291793.7, 06/05/2005 US 60/678,243, 29/04/2005 EP 05290950.4, 06/05/2005 US 60/678,243, 26/08/2005 EP 05291793.7, 29/04/2005 EP 05290950.4, 06/05/2005 US 60/678,243, 06/05/2005 US 60/678,243

(73) Titular(es): Bioprojet

(72) Inventor(es): Isabelle Bertrand, Jean-Charles Schwartz, Jeanne-Marie Lecomte, Marc Capet, Nicolas Levoine, Olivia Poupardin-Olivier, Olivier Labeeuw, Philippe Robert, Xavier Ligneau

(74) Procurador(es): Paola Calabria Mattioli

(86) Pedido Internacional: PCT IB2006000991 de 25/04/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/117609 de 09/11/2006

**“COMPOSTO, PROCESSOS DE PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS,
COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USOS DE UM COMPOSTO”**

CAMPO DA INVENÇÃO

O presente pedido de patente se refere a novos ligantes do
5 receptor H₃, ao seu processo de preparação e seu uso.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

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

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

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

Numerosas patentes, pedidos de patentes e documentos referem-
se a compostos agonistas e/ou antagonistas que possuem essa estrutura,
particularmente EP 197.840, EP 494.010, WO 93/14070, WO 96/29315, WO
25 92/15567, WO 93/20061, WO 93/20062, WO 95/11894, US 5.486.526, WO
93/12107, WO 93/12108, WO 95/14007, WO 95/06037, WO 97/29092, EP
680.960, WO 96/38141, WO 96/38142, WO 96/40126.

Na literatura, Plazzi *et al*, *Eur. J. Med. Chem.* 1995, 30, 881, Clitherow

et al, Bioorg. & Med. Chem. Lett. 6 (7), 833-838 (1996), Wolin *et al, Bioorg. & Med. Chem. Lett.*; 8, 2157 (1998) podem também ser mencionados neste particular.

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

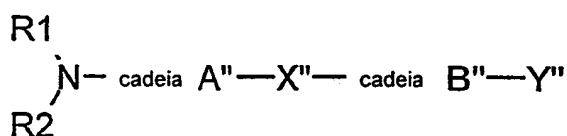
Compostos neuroativos conhecidos não de imidazol tais como betahistina (J-M. Arrang *et al, Eur. J. Pharmacol.* 1985, 111: 72-84), fenciclidina (J-M. Arrang *et al, Eur. J. Pharmacol.* 1988, 157: 31-35), dimaprit (J-C Schwartz
10 *et al, Agents Actions* 1990, 30: 13-23), clozapine (M. Kathmann *et al,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

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

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

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

Mais especificamente, o documento WO 00/06254 descreve, entre outros, compostos de fórmula (IIa):



Mais precisamente, a fórmula (IIa) ilustra farmacoforo geral que é adicionalmente exemplificado amplamente na patente mencionada acima.

Para uso farmacêutico, é desejável ter compostos que sejam metabolicamente estáveis. Um forma geral de metabolização de aromáticos é a para oxidação. Por isso, é inteligente concentrar-se em compostos que possuam substituinte nessa posição.

Os inventores descobriram, entretanto, que compostos de WO 00/06254 que exibem grupo fenila para-substituído geralmente inibem os citocromos 2D6 ou 3A4. Isso é particularmente prejudicial para produtos farmacêuticos, pois estes citocromos são ambos envolvidos na metabolização de xenobióticos e biotransformação de produtos endógenos.

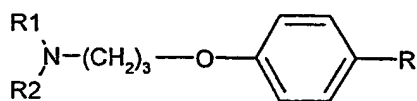
Surpreendentemente, os inventores descobriram agora que algumas modificações específicas sobre estas estruturas geram compostos que exibem afinidade muito boa para o receptor de H3 humano ($K_i < 10 \text{ nM}$) junto com inibição dramaticamente reduzida de citocromos 2D6 e 3A4. Esta é expressa por IC_{50} muito maior que a faixa micromolar.

DESCRIÇÃO INVENÇÃO

A presente invenção se refere aos compostos inovadores que atendam a estas exigências.

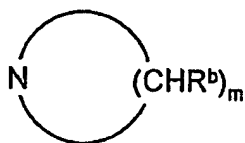
Além disso, os compostos preferidos da presente invenção exibem baixa atividade de HERG. Os que exibem boa disponibilidade são particularmente preferidos.

Segundo um primeiro objeto, a presente invenção se refere a novos compostos de fórmula (I):

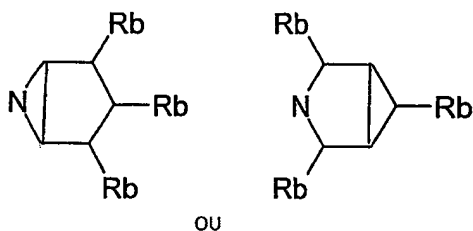


(I)

em que R1 e R2, tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual são ligados, formam um anel que contém nitrogênio saturado mono ou bicíclico; preferencialmente, o mencionado anel é de fórmula:



em que $m = 4$ ou 5 , cada Rb é independentemente idêntico ou diferente e Rb representa um hidrogênio ou alquila C₁-C₄, ou dois Rb formam juntos uma ligação, de maneira a formar um anel bicíclico, tal como, por exemplo:



ou

- R é selecionado a partir dos grupos selecionados dentre:

(a) anel selecionado a partir de heteroarila, heterocicloalquila saturado ou parcialmente saturado ou cicloalquila, cada qual opcionalmente substituído com um ou mais dentre átomo de halogênio, alquila C₁-C₄, alquila C₁-C₄-O, OH, NR₃R₄ e/ou em que a heterocicloalquila ou heteroarila compreendem um átomo de N no anel e o átomo de N pode apresentar-se na forma de N-óxido (N⁺-O⁻); ou

- selecionado a partir de arila mono ou bicíclico, tal como fenila ou naftila opcionalmente substituído com um ou mais dentre átomo de halogênio, alquila C₁-C₄, alquila C₁-C₄-O, OH, NR₃R₄, -alquenila C₂-C₄ ou -alquinila C₂-C₄; em que a alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente

substituída com um heterociclo, um grupo básico funcional, tal como NR₃R₄;

(b) alquila C₁-C₄, alquenila C₂-C₄ ou alquinila C₂-C₄, cada qual substituída com um ou mais dentre CN, arila, cicloalquila ou -(C=O)_m-NR₃R₄, -O-(alquil)_n-heterociclo;

5 em que m = 0 ou 1, n = 0 ou 1;

em que a arila é opcionalmente substituída com um ou mais dentre halogênio, alquila C₁-C₄, alquila C₁-C₄-O, -OH, -(O)_n-X-NR₃R₄;

em que n = 0 ou 1, X representa um alquilenos, alquenileno, alquinileno;

10 em que a cicloalquila é um grupo cicloalquila saturado com 4 a 7 membros opcionalmente substituído com um ou mais dentre halogênio, alquila C₁-C₄, alquila C₁-C₄-O, -OH ou -(alquil)_pNR₃R₄ em que p = 0 ou 1; e

em que o heterociclo é um anel com 5 a 10 membros que contém N saturado, opcionalmente substituído com alquila C₁-C₄;

15 (c) CONR₇R₈, em que R₇ e R₈ representam independentemente uma alquila C₁-C₄ linear ou ramificado;

(d) -C(OH)R₅R₆, em que R₅ e R₆ representam independentemente alquinila ou alquenila C₂-C₄ ou alquila C₁-C₄ linear ou ramificada,, um grupo arila ou, tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual são ligados, formam carbociclo monocíclico ou bicíclico saturado ou
20 parcialmente insaturado;

(e) um grupo fenóxi em que a fenila é opcionalmente substituída por um ou mais dentre halogênio, alquila C₁-C₄, alquila C₁-C₄-O, -OH, NR₃R₄;

25 (f) um grupo benzilóxi em que a fenila é opcionalmente substituída por um ou mais dentre halogênio, alquila C₁-C₄, alquila C₁-C₄-O, -OH, NR₃R₄;

(g) isopropenila;

(h) um grupo benzoíla substituído por um ou mais dentre halogênio, alquila C₁-C₄, alquila C₁-C₄-O, -OH ou NR₃R₄;

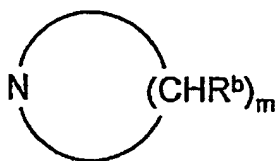
em que R₃ e R₄ representam independentemente hidrogênio, um grupo arila ou alquila C₁-C₄ linear ou ramificado ou, tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual são ligados, formam uma heteroarila ou heterociclo monocíclico ou bicíclico saturado ou parcialmente insaturado que compreende opcionalmente um ou mais heteroátomos adicionais e/ou opcionalmente substituído com um ou mais dentre átomo de halogênio, alquila C₁-C₄, alquila C₁-C₄-O, OH;

ou seus sais, hidratos, sais hidratados, estruturas cristalinas polimórficas destes compostos ou seus isômeros óticos, racematos, diastereômeros ou enantiômeros farmacologicamente aceitáveis.

Em a, quando R for fenila ou naftila, pelo menos um R_b é alquila C₁-C₄.

Preferencialmente, na fórmula geral (I):

- R₁ e R₂ formam, junto com o átomo de nitrogênio ao qual são ligados, anel que contém nitrogênio monossaturado de fórmula:



em que $m = 4$ ou 5 , cada R_b é independentemente idêntico ou diferente e representa hidrogênio ou alquila C₁-C₄;

- R é selecionado a partir de:

(a) anel selecionado a partir de heteroarila monocíclico, heterocicloalquila saturado ou parcialmente saturado ou cicloalquila, cada qual opcionalmente substituído com um ou mais dentre átomo de halogênio, alquila C₁-C₄, alquila C₁-C₄-O, OH, NR₃R₄ e/ou em que o heterocicloalquila ou heteroarila compreendem átomo de N no anel e o átomo de N pode apresentar-

se na forma de N-óxido (N^+-O^-); ou

- selecionado a partir de arila mono ou bicíclico, tal como fenila ou naftila substituído com um ou mais dentre átomo de halogênio, alquila C_1-C_4 , alquila C_1-C_4-O , OH, NR_3R_4 , -alquenila C_2-C_4 ou -alquinila C_2-C_4 ;

5 em que alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituído com heterociclo, grupo básico funcional, tal como NR_3R_4 ;

(b) alquila C_1-C_4 , alquenila C_2-C_4 ou alquinila C_2-C_4 , cada qual substituído com um ou mais dentre CN, arila, cicloalquila ou $-(C=O)_m-NR_3R_4$, -O-(alquil) $_n$ -heterociclo;

10 em que $m = 0$ ou 1 , $n = 0$ ou 1 ;

em que arila é opcionalmente substituído com um ou mais dentre halogênio, alquila C_1-C_4 , alquila C_1-C_4-O , -OH, $-(O)_n-X-NR_3R_4$;

em que $n = 0$ ou 1 , X representa alquileno, alquenileno, alquinileno;

15 em que cicloalquila é grupo cicloalquila saturado com quatro a sete membros opcionalmente substituído com um ou mais dentre halogênio, alquila C_1-C_4 , alquila C_1-C_4-O , -OH ou $-(alquil)_pNR_3R_4$ em que $p = 0$ ou 1 ; e

em que heterociclo é anel com cinco a dez membros que contém N saturado, tal como piperidina, opcionalmente substituído com alquila C_1-C_4 ;

20 (c) $CONR_7R_8$, em que R_7 e R_8 representam independentemente alquila C_1-C_4 linear ou ramificado;

(d) $-C(OH)R_5R_6$, em que R_5 e R_6 representam independentemente alquinila ou alquenila C_2-C_4 ou alquila C_1-C_4 linear ou ramificada, um grupo arila ou, tomados em conjunto com o átomo de carbono
25 ao qual são ligados, formam um carbociclo monocíclico ou bicíclico saturado ou parcialmente insaturado;

(e) grupo fenóxi em que o fenila é substituído por um ou mais dentre halogênio, alquila C_1-C_4 , alquila C_1-C_4-O , -OH, NR_3R_4 ;

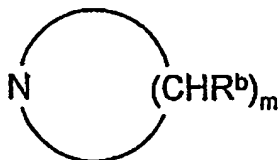
(f) grupo benzilóxi em que o fenila é opcionalmente substituído por um ou mais dentre halogênio, alquila C₁-C₄, alquila C₁-C₄-O, -OH, NR₃R₄;

(g) isopropenila;

em que R₃ e R₄ representam independentemente hidrogênio, grupo arila ou alquila C₁-C₄ linear ou ramificado ou, tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual são ligados, formam heterociclo monocíclico ou bicíclico saturado ou parcialmente insaturado opcionalmente substituído com um ou mais dentre átomo de halogênio, alquila C₁-C₄, alquila C₁-C₄-O, OH;

ou seus sais, hidratos, sais hidratados, estruturas cristalinas polimórficas destes compostos ou seus isômeros óticos, racematos, diastereômeros ou enantiômeros farmacologicamente aceitáveis.

De maior preferência, na fórmula geral (I), R₁ e R₂ formam, junto com o átomo de nitrogênio ao qual são ligados, anel que contém nitrogênio monossaturado de fórmula:



em que $m = 4$ ou 5 , cada R^b é independentemente idêntico ou diferente e representa hidrogênio ou alquila C₁-C₄;

- R é selecionado a partir dos grupos selecionados a partir de:

(a) anel selecionado a partir de heteroarila monocíclico, heterocicloalquila saturado ou parcialmente saturado ou cicloalquila, cada qual opcionalmente substituído com um ou mais dentre átomo de halogênio, alquila C₁-C₄, alquila C₁-C₄-O, OH, NR₃R₄ e/ou em que o heterocicloalquila ou heteroarila compreende átomo de N no anel e o átomo de N pode apresentar-se na forma de N-óxido (N⁺-O⁻); ou

- selecionado a partir de arila monocíclico, tal como fenila ou naftila substituído com um ou mais dentre alquila C₁-C₄, alquila C₁-C₄-O,

NR3R4, -alquênila C₂-C₄;

em que alquila, alquênila ou alquinila é opcionalmente substituído com heterociclo, grupo básico funcional, tal como NR3R4;

(b) alquila C₁-C₄, alquênila C₂-C₄ ou alquinila C₂-C₄, cada qual substituído com um ou mais dentre CN, arila, cicloalquila ou -NR3R4;

em que cicloalquila é grupo cicloalquila saturado com quatro a sete membros opcionalmente substituído com um ou mais NR3R4;

(c) CONR7R8, em que R7 e R8 representam independentemente alquila C₁-C₄ linear ou ramificado;

(d) -C(OH)R5R6, em que R5 e R6 representam independentemente um alquênila C₂-C₄ ou uma alquila C₁-C₄ linear ou ramificada ou, tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual são ligados, formam carbociclo monocíclico saturado ou parcialmente insaturado;

(e) grupo benzilóxi em que o fenila é opcionalmente substituído por um ou mais dentre halogênio, alquila C₁-C₄, alquila C₁-C₄-O, -OH, NR3R4;

(f) isopropenila;

em que R3 e R4 representam independentemente hidrogênio, grupo arila ou alquila C₁-C₄ linear ou ramificado ou, tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual são ligados, formam heterociclo monocíclico ou bicíclico saturado ou parcialmente insaturado opcionalmente substituído com um ou mais dentre átomo de halogênio, alquila C₁-C₄, alquila C₁-C₄-O, OH;

ou seus sais, hidratos, sais hidratados, estruturas cristalinas polimórficas destes compostos ou seus isômeros óticos, racematos, diastereômeros ou enantiômeros farmacologicamente aceitáveis.

De maior preferência, m = 5; preferencialmente, quando m = 4, cada R_b = H.

Compostos em que R é um dentre a são preferidos, particularmente aqueles compostos em que R é selecionado a partir de anéis

arila ou heteroarila.

Compostos particularmente preferidos são aqueles que, em a, R é selecionado a partir de anel selecionado a partir de:

- heteroarila, particularmente os anéis heteroarila que compreendem átomo de N, opcionalmente substituído com um ou mais dentre átomo de halogênio ou alquila C₁-C₄; preferencialmente, os anéis heteroarila que compreendem átomo de N em que o átomo de N encontra-se na forma de N-óxido (N⁺-O⁻); ou

- arila, tal como fenila substituído com um ou mais dentre alquila C₁-C₄, alquila C₁-C₄-O, NR₃R₄, -alquenila C₂-C₄;

em que alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituído com heterociclo ou NR₃R₄.

Os compostos preferidos de fórmula (I) podem ser selecionados a partir de:

- *trans*-1-{3-[4-(*N,N*-dimetilcarbamoil)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina;

- *trans*-1-{3-[4-(*N,N*-tetrametilenocarbamoil)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina;

- 1-{3-(4-benzoilfenil)propóxi]piperidina;

- 1-{3-(4-cianometilfenil)propóxi]piperidina;

- *trans*-1-{3-[4-(1-hidróxi-1-metiletil)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina;

- (*RS*)-1-{3-[4-(1-hidróxi-1-metiletil)fenóxi]propil}-3-metilpiperidina;

- 1-{3-[4-(1-hidróxi-1-propilbutil)fenóxi]propil}piperidina;

- 1-{3-[4-(1-hidroxiciclopentil)fenóxi]propil}piperidina;

- 1-{3-[4-(1-hidróxi-1-alilbut-3-enil)fenóxi]propil}piperidina;

- *trans*-1-{3-(4-isopropenilfenóxi)propil}-3,5-dimetilpiperidina;

- *trans*-1-{3-(4-estirilfenóxi)propil}piperidina;

- (3S,5S)-1-{3-[4-(*trans*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina;
- 1-{3-[4-(benzilóxi)fenóxi]propil}piperidina;
- *trans*-3,5-dimetil-1-[3-(4-fenoxifenóxi)propil]piperidina;
- 5 - 6-[4-(3-piperidinopropóxi)fenil]-2,3,4,5-tetraidropiridina;
- *trans*-6-{4-[3-(3,5-dimetilpiperidino)propóxi]fenil}-2,3,4,5-tetraidropiridina;
- *trans*-1-{3-[4-(4,5-diidro-3H-pirrol-2-il)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina;
- 10 - 1-{3-[4-(*cis*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina;
- 1-{3-[4-(*trans*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina;
- 1-{3-[4-(*cis*-4-tetrametilenoaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina;
- 1-{3-[4-(*trans*-4-tetrametilenoaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina;
- 15 - *trans*-1-{3-[4-(*cis*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina;
- *trans*-1-{3-[4-(*trans*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina;
- 20 - 1-{3-[(bifenil-4-il)óxi]propil}pirrolidina;
- *trans*-1-{3-[(bifenil-4-il)óxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina;
- (3S,5S)-1-{3-[(bifenil-4-il)óxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina;
- 1-{3-[(4'-metilbifenil-4-il)óxi]propil}piperidina;
- 1-{3-[(4'-metoxibifenil-4-il)óxi]propil}piperidina;
- 25 - (*RS*)-1-{3-[(bifenil-4-il)óxi]propil}-3-metilpiperidina;
- *trans*-3,5-dimetil-1-{3-[(4'-metilbifenil-4-il)óxi]propil}piperidina;
- 1-{3-[(2'-metilbifenil-4-il)óxi]propil}piperidina;
- 1-{3-[4-(3-tienil)fenóxi]propil}piperidina;

- 1-{[3-[4-(4-piridil)fenóxi]propil]piperidina};
- *trans*-3,5-dimetil-1-{3-[4-(4-piridil)fenóxi]propil}piperidina;
- 1-{3-[4-(3-piridil)fenóxi]propil}piperidina;
- *trans*-3,5-dimetil-1-{3-[4-(pirrol-1-il)fenóxi]propil}piperidina;
- 5 - *trans*-3,5-dimetil-1-{3-[4-(pirazol-3-il)fenóxi]propil}piperidina;
- di-1,1'-{(bifenil-4,4'-diil)bis[óxi(propan-1,3-diil)]}piperidina;
- 4-(3-{[4'-(3-piperidinopropóxi)bifenil-4-il]óxi}propil)morfolina;
- 1-(3-{[4'-(3-piperidinopropóxi)bifenil-4-il]óxi}propil)pirrolidina;
- di-1,1'-{(bifenil-4,4'-diil)bis[óxi(propan-1,3-diil)]}pirrolidina;
- 10 - di-1,1'-{metilenobis[(fenil)-1,4-diil]óxi(propan-1,3-diil)}piperidina;
- (3*S*,5*S*)-1-{3-[4-(*trans*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}-
3,5-dimetilpiperidina;
- (3*S*)-1-{3-[4-(*trans*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}-3-
metilpiperidina;
- 15 - (3*S*)-3-metil-1-{3-[4-(4-piridil)fenóxi]propil}piperidina;
- 1-(3-{[4'-(piperidinometil)bifenil-4-il]óxi}propil)piperidina;
- (3*S*,5*S*)-1-{3-[4-(*trans*-4-morfolinociclohex-1-il)fenóxi]propil}-3,5-
dimetilpiperidina;
- (3*S*)-1-{3-[4-(*trans*-4-morfolinociclohex-1-il)fenóxi]propil}-3-
20 metilpiperidina;
- 1-{3-[4-(*trans*-4-morfolinociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina;
- dicloridrato de 1-{3-[4-(*cis*-4-morfolinociclohex-1-
il)fenóxi]propil}piperidina;
- dicloridrato de 1-{3-[4-(*trans*-4-morfolinociclohex-1-
25 il)fenóxi]propil}piperidina;
- dicloridrato de (3*S*)-3-metil-1-{3-[4-(*cis*-4-morfolinociclohex-1-
il)fenóxi]propil}piperidina;
- dicloridrato de (3*S*)-3-metil-1-{3-[4-(*trans*-4-morfolinociclohex-1-

il)fenóxi]propil}piperidina;

- 1-{3-[[4'-(piperidinometil)bifenil-4-il]óxi]propil}piperidina;
- 1-{3-[4-(4-piperidinobut-1-in-1-il)fenóxi]propil}piperidina;
- (E)-1-(3-[[4'-(3-piperidinoprop-1-en-1-il)bifenil-4-il]óxi]propil}piperidina;
- 5 - (Z)-1-(3-[[4'-(3-piperidinoprop-1-en-il)bifenil-4-il]óxi]propil}piperidina;
- 1-metil-4-[4'-(3-piperidinopropóxi)bifenil]piperazina;
- 1-{3-[4-(*cis*-4-dimetilaminociclohex-1-il)metilfenóxi]propil}piperidina;
- 1-{3-[4-(*trans*-4-dimetilaminociclohex-1-il)metilfenóxi]propil}piperidina;
- 4-(3-[[4'-(3-piperidinopropil)bifenil-4-il]óxi]propil}piperidina;

10 - (3S,5S)-1-{3-[4-(*trans*-4-aminociclohex-1-il)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina;

- 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propóxi]fenil}piridina;
- 1-óxido de 4-[4-(3-piperidinopropóxi)fenil]piridina;
- 1-óxido de 2-metil-4-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-

15 il]propóxi}fenil)piridina;

- 2-hidróxi-4-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propóxi}fenil)piridina;
- 1-metil-4-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propóxi}fenil)piridínio;
- 2-(3-piperidinopropóxi)-4-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propóxi}

fenil)piridina;

20 - 2-metil-4-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propóxi}fenil)piridina;

- 1-{3-[4-(4-hidroxiciclohexil)fenóxi]propil}piperidina;
- (3S)-1-{3-[*trans*-4-(4-hidroxiciclohexil)fenóxi]propil}-3-metilpiperidina;
- (3S)-1-{3-[4-(4-hidroxiciclohexil)fenóxi]propil}-3-metilpiperidina;
- 1-{3-[*trans*-4-(4-hidroxiciclohexil)fenóxi]propil}pirrolidina;

25 - (3S)-1-{3-[4-(4-hidróxi-4-metilciclohexil)fenóxi]propil}-3-metilpiperidina;

- 1-{3-[*trans*-4-(4-hidroxiciclohexil)fenóxi]propil}piperidina;
- 1-{3-[*trans*-4-(4-hidroxiciclohexil)fenóxi]propil}-2-metilpirrolidina;

- 1-metil-4-[4-(3-piperidinopropóxi)benzilóxi]piperidina;
- 1-metil-4-[4-(3-piperidinopropóxi)benziloximetil]piperidina;
- 1-metil-4-{2-[4-(3-piperidinopropóxi)benzilóxi]etil}piperidina;
- 1-etil-3-[4-(3-piperidinopropóxi)benzilóxi]piperidina;

5 ou seus sais, hidratos, sais hidratados, estruturas cristalinas polimórficas destes compostos ou seus isômeros óticos, racematos, diastereômeros ou enantiômeros farmacologicamente aceitáveis.

Mais especificamente:

- *trans*-1-{3-[4-(*N,N*-dimetilcarbamoil)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina;
- 10 - *trans*-1-{3-[4-(1-hidróxi-1-metiletil)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina;
- 1-{3-[4-(1-hidróxi-1-propilbutil)fenóxi]propil}piperidina;
- (3*S*,5*S*)-1-{3-[4-(*trans*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina;
- 6-[4-(3-piperidinopropóxi)fenil]-2,3,4,5-tetraidropiridina;
- 15 - *trans*-6-[4-[3-(3,5-dimetilpiperidino)propóxi]fenil]-2,3,4,5-tetraidropiridina;
- *trans*-1-{3-[4-(4,5-diidro-3*H*-pirrol-2-il)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina;
- 1-{3-[4-(*cis*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina;
- 20 - 1-{3-[4-(*trans*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina;
- 1-{3-[4-(*cis*-4-tetrametilenoaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina;
- 1-{3-[4-(*trans*-4-tetrametilenoaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina;
- 25 - *trans*-1-{3-[4-(*cis*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina;
- *trans*-1-{3-[4-(*trans*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina;
- 1-{3-[(2'-metilbifenil-4-il)óxi]propil}piperidina;

- 1-{{3-[4-(4-piridil)fenóxi]propil}piperidina;
 - *trans*-3,5-dimetil-1-{{3-[4-(4-piridil)fenóxi]propil}piperidina;
 - 1-{{3-[4-(3-piridil)fenóxi]propil}piperidina;
 - *trans*-3,5-dimetil-1-{{3-[4-(pirazol-3-il)fenóxi]propil}piperidina;
 - 5 - di-1,1'-{{(bifenil-4,4'-diil)bis[óxi(propan-1,3-diil)}}piperidina;
 - 4-(3-{{4'-(3-piperidinopropóxi)bifenil-4-il}óxi}propil)morfolina;
 - 1-(3-{{4'-(3-piperidinopropóxi)bifenil-4-il}óxi}propil)pirrolidina;
 - di-1,1'-{{(bifenil-4,4'-diil)bis[óxi(propan-1,3-diil)}}pirrolidina;
 - (3*S*)-3-metil-1-{{3-[4-(4-piridil)fenóxi]propil}piperidina;
 - 10 - 1-{{3-[4-(*cis*-4-morfolinociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina;
 - 1-{{3-[4-(*trans*-4-morfolinociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina;
 - (3*S*)-3-metil-1-{{3-[4-(*cis*-4-morfolinociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina;
 - 15 - (3*S*)-3-metil-1-{{3-[4-(*trans*-4-morfolinociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina;
 - 1-(3-{{4'-(piperidinometil)bifenil-4-il}óxi}propil)piperidina;
 - 1-{{3-[4-(4-piperidinobut-1-in-1-il)fenóxi]propil}piperidina;
 - 1-óxido de (3*S*)-4-{{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propóxi]fenil}piridina;
 - (3*S*)-1-{{3-[*trans*-4-(4-hidroxiciclohexil)fenóxi]propil}-3-metilpiperidina;
 - 20 - (3*S*)-1-{{3-[4-(4-hidroxiciclohexil)fenóxi]propil}-3-metilpiperidina;
- ou seus sais, hidratos, sais hidratados, estruturas cristalinas polimórficas destes compostos ou seus isômeros óticos, racematos, diastereômeros ou enantiômeros farmacologicamente aceitáveis.
- Ainda mais especificamente:
- 25 - *trans*-1-{{3-[4-(1-hidróxi-1-metiletil)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina;
 - 1-{{3-[4-(1-hidróxi-1-propilbutil)fenóxi]propil}piperidina;
 - 6-[4-(3-piperidinopropóxi)fenil]-2,3,4,5-tetraidropiridina;
 - *trans*-6-{{4-[3-(3,5-dimetilpiperidino)propóxi]fenil}-2,3,4,5-

tetraidropiridina;

- 1-{3-[4-(*cis*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina;
- 1-{3-[4-(*trans*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina;
- 1-{3-[4-(*cis*-4-tetrametilenoaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina;
- 5 - 1-{3-[4-(*trans*-4-tetrametilenoaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}

piperidina;

- *trans*-1-{3-[4-(*cis*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}-3,5-

dimetilpiperidina;

- *trans*-1-{3-[4-(*trans*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}-3,5-

10 dimetilpiperidina;

- 1-[[3-[4-(4-piridil)fenóxi]propil]piperidina];
- *trans*-3,5-dimetil-1-{3-[4-(4-piridil)fenóxi]propil}piperidina;
- 1-{3-[4-(3-piridil)fenóxi]propil}piperidina;
- *trans*-3,5-dimetil-1-{3-[4-(pirazol-3-il)fenóxi]propil}piperidina;
- 15 - di-1,1'-{(bifenil-4,4'-diil)bis[óxi(propan-1,3-diil)]}piperidina;
- 4-(3-{[4'-(3-piperidinopropóxi)bifenil-4-il]óxi}propil)morfolina;
- 1-(3-{[4'-(3-piperidinopropóxi)bifenil-4-il]óxi}propil)pirrolidina;
- di-1,1'-{(bifenil-4,4'-diil)bis[óxi(propan-1,3-diil)]}pirrolidina;
- (3*S*)-3-metil-1-{3-[4-(4-piridil)fenóxi]propil}piperidina;

20

- 1-{3-[4-(*cis*-4-morfolinociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina;
- 1-{3-[4-(*trans*-4-morfolinociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina;
- (3*S*)-3-metil-1-{3-[4-(*cis*-4-morfolinociclohex-1-il)fenóxi]propil}

piperidina;

- (3*S*)-3-metil-1-{3-[4-(*trans*-4-morfolinociclohex-1-il)fenóxi]propil}

25 piperidina;

- 1-(3-{[4'-(piperidinometil)bifenil-4-il]óxi}propil)piperidina;
- 1-{3-[4-(4-piperidinobut-1-in-1-il)fenóxi]propil}piperidina;
- 1-óxido de (3*S*)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propóxi]fenil}piridina;

- (3S)-1-{3-[*trans*-4-(4-hidroxiciclohexil)fenóxi]propil}-3-metilpiperidina;

- (3S)-1-{3-[4-(4-hidroxiciclohexil)fenóxi]propil}-3-metilpiperidina;

ou seus sais, hidratos, sais hidratados, estruturas cristalinas polimórficas destes compostos ou seus isômeros óticos, racematos, diastereômeros ou enantiômeros farmacologicamente aceitáveis.

Compostos particularmente preferidos são:

- dioxalato de (3S)-3-metil-1-{3-[4-(4-piridil)fenóxi]propil}piperidina;

- oxalato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propóxi]fenil}piridina;

- cloridrato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propóxi]fenil}piridina;

- dicloridrato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propóxi]fenil}piridina.

Conforme utilizado acima ou a seguir:

“Alquila” indica grupo hidrocarboneto alifático que pode ser linear ou ramificado que contém de um a vinte átomos de carbono na cadeia. Os grupos alquila preferidos contém de um a doze átomos de carbono na cadeia. Ramificado indica que um ou mais grupos alquila inferiores, tais como metila, etila ou propila, são ligados à cadeia alquila linear. Exemplos de grupos alquila incluem metila, etila, *n*-propila, *i*-propila, *n*-butila, *t*-butila, *n*-pentila, 3-pentila, octila, nonila e decila.

“Alqueno” indica grupo hidrocarboneto alifático que contém ligação dupla carbono-carbono e que pode ser linear ou ramificado, contendo de dois a quinze átomos de carbono na cadeia. Os grupos alqueno preferidos contém de dois a doze átomos de carbono na cadeia; de maior preferência, cerca de dois a quatro átomos de carbono na cadeia. Exemplos de grupos alqueno incluem etenila, propenila, *n*-butenila, *i*-butenila, 3-metilbut-2-enila, *n*-pentenila, heptenila, octenila, nonenila e decenila.

“Alquino” indica grupo hidrocarboneto alifático que contém uma ligação tripla carbono-carbono, pode ser linear ou ramificado e que contém de dois a quinze átomos de carbono na cadeia. Os grupos alquinila preferidos contêm de dois a doze átomos de carbono na cadeia; e, de maior preferência, de dois a quatro átomos de carbono na cadeia. Exemplos de grupos alquinila incluem etinila, propinila, *n*-butinila, 2-butinila, 3-metilbutinila, *n*-pentinila, heptinila, octinila e decinila.

“Átomo de halogênio” indica átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo; preferencialmente, átomo de flúor e cloro.

“Cicloalquila” indica sistema de anéis hidrocarbonetos mono ou multicíclicos com três a dez átomos de carbono, preferencialmente de cinco a dez átomos de carbono. Os tamanhos preferidos de anéis no sistema de anéis incluem cinco a seis átomos de anéis. Exemplos de cicloalquila monocíclicos incluem ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila e similares. Exemplos de cicloalquila multicíclicos incluem 1-decalina, norbornila, adamant-(1 ou 2-)ila.

“Arila” indica sistema de anéis hidrocarbonetos monocíclicos ou multicíclicos aromáticos com seis a quatorze átomos de carbono, preferencialmente com seis a dez átomos de carbono. Exemplos de grupos arila incluem fenila ou naftila.

Da forma utilizada no presente, os termos “heterociclo” ou “heterocíclico” representam anéis mono, bi ou multicíclicos com três a quatorze, preferencialmente cinco a dez membros, não aromáticos, saturados, parcialmente saturados ou insaturados, em que pelo menos um membro do anel é heteroátomo. Tipicamente, os heteroátomos incluem, mas sem limitar-se a átomos de oxigênio, nitrogênio, enxofre, selênio e fósforo. Os heteroátomos preferíveis são oxigênio, nitrogênio e enxofre.

Heterociclos apropriados também são descritos em *The Handbook of Chemistry and Physics*, 76ª edição, CRC Press, Inc., 1995-1996,

págs. 2-25 a 2-26, cuja descrição é incorporada ao presente como referência.

Heterocíclicos não aromáticos preferidos incluem, mas sem limitar-se a pirrolidinila, pirazolidinila, imidazolidinila, oxiranila, tetraidrofurana, dioxolanila, tetraidropiranila, dioxanila, piperidila, piperazinila, morfolinila, 5 piranila, imidazolinila, pirrolinila, pirazolinila, tiazolidinila, tetraidrotiopiranila, ditianila, tiomorfolinila, di-hidropiranila, tetraidropiridila, di-hidropiridila, tetraidropirimidinila, di-hidrotiopiranila, azepanila, bem como os sistemas fundidos resultantes da condensação com grupo fenila.

Da forma utilizada no presente, o termo “heteroarila” ou 10 heterociclo aromático indica anel mono, bi ou multicíclico, heteroaromático com cinco a quatorze, preferencialmente cinco a dez membros. Exemplos incluem pirrolila, piridila, pirazolila, tienila, pirimidinila, pirazinila, tetrazolila, indolila, quinolinila, purinila, imidazolila, tienila, tiazolila, benzotiazolila, furanila, benzofuranila, 1,2,4-tiadiazolila, isotiazolila, triazolila, isoquinolila, benzotienila, 15 isobenzofurila, pirazolila, carbazolila, benzimidazolila, isoxazolila, N-óxido de piridila, bem como os sistemas fundidos resultantes da condensação com grupo fenila.

Da forma utilizada no presente, os termos “carbociclo” ou “carbocíclico” indicam anéis mono, bi ou multicíclicos com três a quatorze, 20 preferencialmente cinco a dez membros, estáveis, não aromáticos, saturados, parcialmente insaturados ou insaturados. Carbociclos apropriados também são descritos em *The Handbook of Chemistry and Physics*, 76ª edição, CRC Press, Inc., 1995-1996, págs. 2-25 a 2-26, cuja descrição é incorporada ao presente como referência.

25 Os carbociclos preferidos incluem, mas sem limitar-se a cicloalquilas, cicloalquenilas ou cicloalquinilas.

“Alquila”, “cicloalquila”, “alquenila”, “alquinila”, “arila”, “heteroarila”, “heterociclo” e similares também indicam o correspondente “alquilenos”,

“cicloalquileno”, “alquenileno”, “alquinileno”, “arileno”, “heteroarileno”, “heterociclono” e similares, que são formados por meio da remoção de dois átomos de hidrogênio.

Da forma utilizada no presente, o termo “paciente” designa animal
5 de sangue quente tal como mamífero, preferencialmente ser humano ou
criança humana, que é afligido ou possui potencial de ser afligido com uma ou
mais doenças e condições descritas no presente.

Da forma utilizada no presente, “quantidade terapeuticamente eficaz”
designa quantidade de composto de acordo com a presente invenção que é eficaz
10 na redução, eliminação, tratamento ou controle dos sintomas das doenças e
condições descritas no presente. O termo “controle” destina-se a indicar todos os
processos em que possa haver redução da velocidade, interrupção, suspensão ou
parada do progresso das doenças e condições descritas no presente, mas não
indicam necessariamente eliminação total de todos os sintomas de doenças e
15 condições e destina-se a incluir tratamento profilático.

Da forma utilizada no presente, a expressão “farmaceuticamente
aceitável” indica os compostos, materiais, composições ou formas de dosagem
que são, dentro do escopo de julgamento médico apropriado, adequados para
contato com os tecidos de seres humanos e animais sem toxicidade excessiva,
20 irritação, reação alérgica ou outras complicações problemáticas compatíveis
com relação risco / benefício razoável.

Da forma utilizada no presente, “sais farmaceuticamente
aceitáveis” designam derivados dos compostos descritos em que o composto
parental é modificado por meio da fabricação de seus sais básicos ou ácidos.
25 Os sais farmaceuticamente aceitáveis incluem os sais não tóxicos
convencionais ou os sais de amônio quaternário do composto parental
formado, por exemplo, a partir de ácidos orgânicos ou inorgânicos não tóxicos.
Esses sais não tóxicos convencionais incluem, por exemplo, os derivados de

ácidos inorgânicos, tais como clorídrico, bromídrico, sulfúrico, sulfâmico, fosfórico, nítrico e similares; e os sais preparados a partir de ácidos orgânicos, tais como acético, propiônico, succínico, tartárico, cítrico, metanossulfônico, benzenossulfônico, glucurônico, glucônico, glutâmico, benzóico, salicílico, 5 toluenossulfônico, oxálico, fumárico, maléico e similares. Outros sais de adição incluem sais de amônio tais como trometamina, meglumina, epolamina etc., sais metálicos tais como sódio, potássio, cálcio, zinco ou magnésio. Sais de oxalato e cloridrato são preferidos.

Os sais farmacologicamente aceitáveis de acordo com a presente 10 invenção podem ser sintetizados a partir do composto parental que contém porção ácida ou básica por meio de métodos químicos convencionais. Geralmente, esses sais podem ser preparados por meio da reação das formas de base ou ácidas livres desses compostos com quantidade estequiométrica da base ou ácido apropriado em água ou em solvente orgânico, ou em mistura de 15 ambos. Geralmente, meios não aquosos tais como éter, acetato de etila, etanol, isopropanol ou acetonitrila são preferidos. Listas de sais apropriados são encontrados em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ª edição, Mack Publishing Company, Easton PA, 1985, pág. 1418, ou P. H. Stahl, C. G. Wermuth, *Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use*, 20 Wiley-VCH, 2002, cuja descrição é incorporada ao presente como referência.

Os compostos de fórmula geral (I) que possuem isômeros geométricos e estereoisômeros também são parte da presente invenção.

Segundo um objeto adicional, a presente invenção também se refere ao processo de preparação dos compostos de fórmula (I).

25 Os compostos e o processo de acordo com a presente invenção podem ser preparados em uma série de formas bem conhecidas dos técnicos no assunto. Os compostos podem ser sintetizados, por exemplo, por meio de aplicação ou adaptação dos métodos descritos abaixo ou suas variações

conforme apreciado pelos técnicos no assunto. As modificações e substituições apropriadas serão facilmente evidentes e bem conhecidas ou podem ser facilmente obtidas a partir da literatura científica para os técnicos no assunto.

Particularmente, esses métodos podem ser encontrados em R. C.

5 Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, 1989.

Apreciar-se-á que os compostos de acordo com a presente invenção podem conter um ou mais átomos de carbono assimetricamente substituídos e podem ser isolados em formas opticamente ativas ou racêmicas. Desta forma, todas as formas quirais, diastereoméricas, racêmicas e todas as
10 formas isoméricas geométricas de estrutura são pretendidas, a menos que a forma isomérica ou estereoquímica seja especificamente indicada. Sabe-se bem na técnica como preparar e isolar essas formas opticamente ativas. Misturas de estereômeros, por exemplo, podem ser separadas por meio de métodos padrão que incluem, mas sem limitar-se a resolução de formas
15 racêmicas, cromatografia normal, de fase reversa e quiral, preferencialmente formação de sais, recristalização e similares, ou por meio de síntese química, seja a partir de materiais de partida quirais ou por meio de síntese deliberada de centros quirais desejados.

Os compostos de acordo com a presente invenção podem ser
20 preparados por meio de uma série de processos sintéticos. Os reagentes e materiais de partida são disponíveis comercialmente ou facilmente sintetizados por meio de métodos bem conhecidos dos técnicos comuns no assunto. Todos os substituintes, a menos que indicado em contrário, são conforme definidos anteriormente.

25 Nas reações descritas a seguir, pode ser necessário proteger grupos funcionais reativos, tais como grupos hidróxi, amino, imino, tio ou carbóxi, em que estes são desejados no produto final, para evitar a sua participação indesejada nas reações. Grupos protetores convencionais podem

ser utilizados de acordo com a prática comum. Para exemplos, vide T. W. Greene e P. G. M. Wuts em *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons, 1991; J. F. W. McOmie em *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, 1973.

5 Algumas reações podem ser conduzidas na presença de base. Não existem restrições específicas sobre a natureza da base a ser utilizada nesta reação e qualquer base convencionalmente utilizada em reações deste tipo pode igualmente ser empregada no presente, desde que não possua efeito prejudicial sobre outras partes da molécula. Exemplos de bases apropriadas
10 incluem: hidróxido de sódio, carbonato de potássio, trietilamina, hidretos de metais alcali, tais como hidreto de sódio e hidreto de potássio; compostos de alquil lítio, tais como metil lítio e butil lítio; e alcóxidos de metais alcali, tais como metóxido de sódio e etóxido de sódio.

Normalmente, reações são conduzidas em solvente apropriado.
15 Uma série de solventes pode ser utilizada, desde que não possua efeito prejudicial sobre a reação ou sobre os reagentes envolvidos. Exemplos de solventes apropriados incluem: hidrocarbonetos, que podem ser hidrocarbonetos aromáticos, alifáticos ou cicloalifáticos, tais como hexano, ciclohexano, benzeno, tolueno e xileno; amidas, tais como *N,N*-
20 dimetilformamida; álcoois, tais como etanol e metanol, e éteres, tais como dietil éter, metil *tert*-butil éter e tetraidrofuran.

As reações podem ter lugar ao longo de ampla faixa de temperaturas. Geralmente, consideramos conveniente conduzir a reação sob temperatura de 0 °C a 150 °C (de maior preferência, cerca da temperatura
25 ambiente a 100 °C). O tempo necessário para a reação pode também variar amplamente, dependendo de vários fatores, notadamente a temperatura da reação e a natureza dos reagentes. Entretanto, como a reação é efetuada sob as condições preferidas descritas acima, período de três a vinte horas

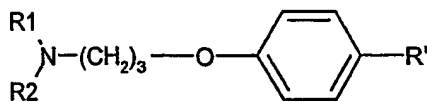
normalmente será suficiente.

O composto preparado desta forma pode ser recuperado da mistura de reação por meios convencionais. Os compostos podem ser recuperados, por exemplo, por meio de destilação do solvente da mistura de reação ou, se necessário, após a destilação do solvente da mistura de reação, despejamento do resíduo em água seguido por extração com solvente orgânico imiscível em água e destilação do solvente do extrato. Além disso, o produto pode, se desejado, ser adicionalmente purificado por meio de vários métodos bem conhecidos, tais como recristalização, reprecipitação ou os vários métodos cromatográficos, notadamente cromatografia de coluna ou cromatografia de camada fina preparativa.

O processo de preparação de composto de fórmula (I) de acordo com a presente invenção é outro objeto da presente invenção.

Segundo a presente invenção, a expressão “grupo precursor” de grupo funcional designa qualquer grupo que pode, por meio de uma ou mais reações, gerar a função desejada, por meio de um ou mais reagentes apropriados. Estas reações incluem as reações de desproteção, bem como as reações de adição, substituição ou funcionalização habituais.

Segundo um primeiro aspecto, os compostos de fórmula (I) de acordo com a presente invenção podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (II):



(II)

em que R1 e R2 são conforme definidos na fórmula geral (I) e R' representa um grupo precursor de R. Geralmente, é conduzida reação de funcionalização ou substituição de R' na função R desejada.

Mais precisamente, quando R representar grupo com função

álcool, o composto de fórmula (I) pode ser obtido a partir de composto de fórmula (II) em que R' representa grupo com função carbonila, com haleto de organomagnésio apropriado ou, ao contrário, a partir de composto de fórmula (II) em que R' representa átomo de halogênio, por meio da formação do haleto de organomagnésio correspondente seguida por reação Grignard, por meio do reagente apropriado que exibe função carbonila.

Mais precisamente, quando R representar grupo com função CONR₃R₄, o composto de fórmula (I) pode ser obtido a partir do composto correspondente de fórmula (II) em que R' representa grupo com função haleto ácido, por meio de reagente apropriado que possui a função HNR₃R₄. O mencionado composto de fórmula (II) em que R' representa grupo com função haleto ácido pode, por sua vez, ser obtido a partir de composto de fórmula (II) em que R' apresenta grupo éster.

Mais precisamente, quando R representar grupo com função alquenila, o composto de fórmula (I) pode ser obtido a partir do composto correspondente de fórmula (II) em que R' representa grupo com função álcool, por meio de reação de desidratação.

Mais precisamente, quando R representar grupo com função NR₃R₄, o composto de fórmula (I) pode ser obtido a partir do composto correspondente de fórmula (II) em que R' representa grupo com função carbonila, por meio de reação de aminação, sob condições redutoras.

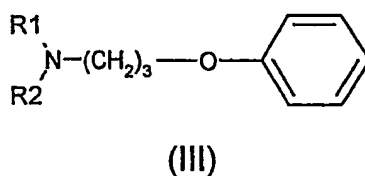
Alternativamente, quando R representar grupo com função NR₃R₄, composto de fórmula (I) pode ser obtido a partir dos compostos correspondentes de fórmula (II) em que R' representa grupo com átomo de halogênio com reagente HNR₃R₄ apropriado.

Mais precisamente, a mencionada reação de funcionalização pode também compreender etapa que consiste em reação Suzuki, a partir de composto de fórmula (II) em que R' representa átomo de halogênio, com

reagente apropriado de fórmula 1: $(\text{OH})_2\text{-B-R}$ (1).

Preferencialmente, esta reação é conduzida na presença de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ sob condições básicas.

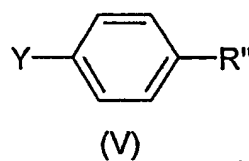
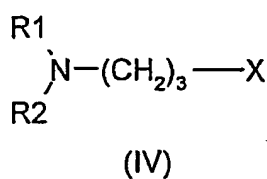
Conforme segundo aspecto, composto de acordo com a presente invenção de fórmula (I) pode ser obtido a partir do composto correspondente de fórmula (III):



em que R1 e R2 são conforme definidos na fórmula geral (I). Geralmente, é conduzida reação que compreende a etapa de enxerto ou construção do grupo R desejado.

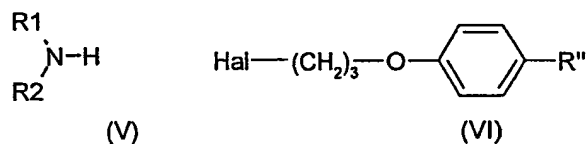
Mais precisamente, quando R representar heterociclo, o mencionado heterociclo pode ser composto em uma ou mais etapas sucessivas de acordo com reações geralmente conhecidas sob condições apropriadas.

Segundo aspecto adicional, compostos de fórmula (I) podem ser obtidos por meio de acoplamento de compostos de fórmula (IV) e (V):



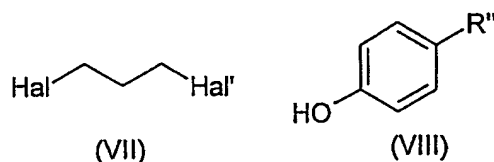
em que R1 e R2 são conforme definidos na fórmula geral (I), Y e X representam, respectivamente um grupo nucleofílico e um grupo de saída ou seu precursor, R'' representa R conforme definido na fórmula (I) ou R' é conforme definido na fórmula (II). Geralmente, quando X e Y representarem função -OH, a mencionada reação é reação Mitsunobu. Geralmente, quando X representar átomo de halogênio e Y representar função -OH, a mencionada reação é conduzida sob condições básicas.

Segundo aspecto adicional, compostos de fórmula (I) podem ser obtidos por meio de acoplamento de compostos de fórmula (V) e (VI):



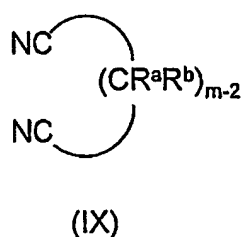
em que R1 e R2 são conforme definidos na fórmula (I), Hal representa um átomo de halogênio, R'' representa R conforme definido na fórmula geral (I) ou R' conforme definido na fórmula geral (II). Geralmente, a mencionada reação é conduzida sob condições básicas.

O composto de fórmula (VI) pode ser obtido por meio de acoplamento de compostos de fórmula (VII) e (VIII):



em que Hal e R'' são conforme definidos na fórmula (VI) e Hal' representa átomo de halogênio.

Composto da fórmula (V) pode ser obtido por meio de redução e ciclização de composto de fórmula (IX):



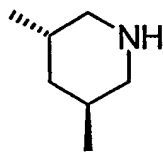
em que Ra, Rb e m são conforme definidos na fórmula (I). Geralmente, esta reação é conduzida sob condições catalíticas, na presença de catalisador tal como ródio sobre alumina.

Além disso, o processo de acordo com a presente invenção pode também compreender a etapa adicional de isolamento do composto de fórmula (I). Isso pode ser feito pelos técnicos no assunto por qualquer dos meios convencionais

conhecidos, tal como os métodos de recuperação descritos acima.

Os produtos iniciais são disponíveis comercialmente ou podem ser obtidos por meio de aplicação ou adaptação de quaisquer métodos conhecidos ou os descritos nos exemplos.

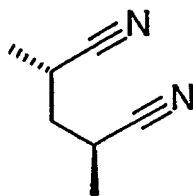
- 5 Particularmente, o processo de acordo com a presente invenção pode fazer uso de produtos iniciais ou intermediários opticamente puros. Mais especificamente, o uso do derivado (X) a seguir:



(X)

- (X) é particularmente útil para o processo de acordo com a presente invenção. Os inventores descobriram agora novo processo de preparação de (3S, 5S)-dimetilpiperidina opticamente pura.
- 10

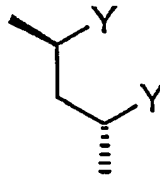
Segundo um objeto adicional, a presente invenção se refere, portanto, a um processo de preparação de um composto de fórmula (X) que compreende a etapa de reação de composto de fórmula (XI):



(XI)

- Mais precisamente, a mencionada etapa compreende a redução de (XI), preferencialmente sob condições catalíticas, tais como catalisador de ródio sobre alumina, na presença de álcool tal como metanol, com agente redutor tal como di-hidrogênio ou hidreto tal como boroidreto ou hidreto de alumínio, opcionalmente na presença de metal tal como sal de níquel.
- 15

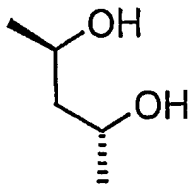
(XI), por sua vez, é obtido a partir de composto de fórmula (XII):



(XII)

em que Y representa grupo de saída tal como mesilato ou átomo de halogênio. Geralmente, a mencionada reação é conduzida na presença de cianeto, tal como cianeto de potássio.

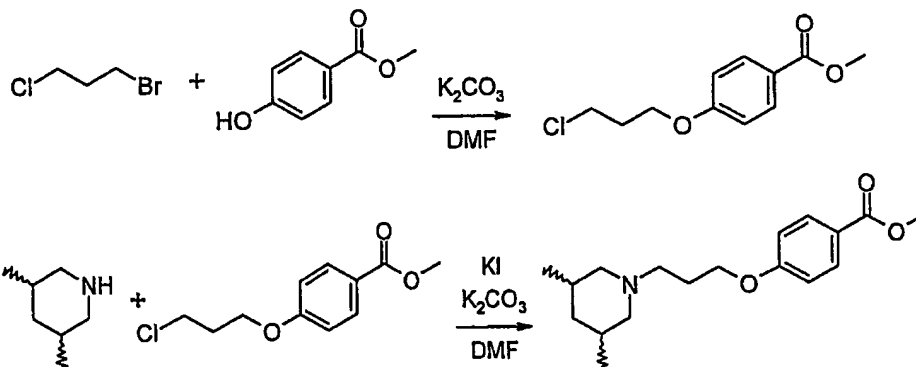
5 (XII) é obtido a partir de composto de fórmula (XIII):

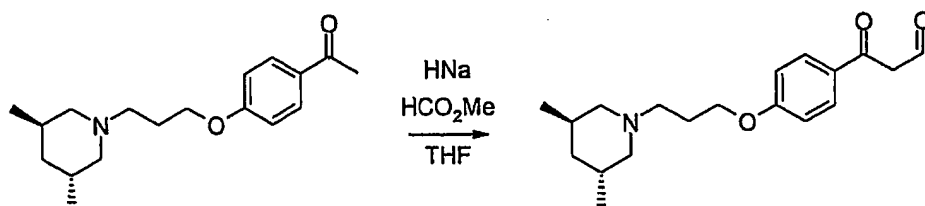
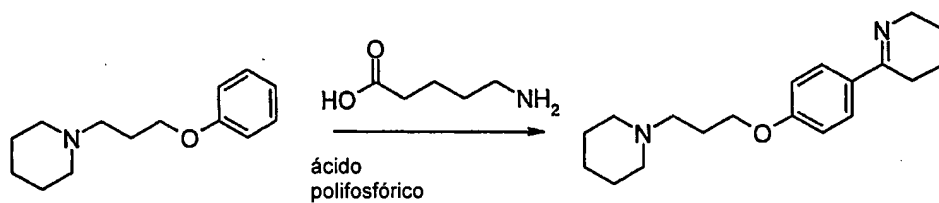
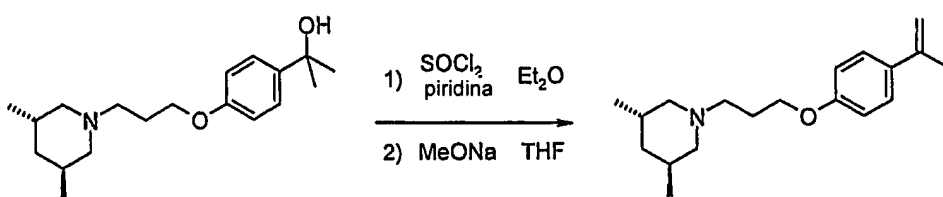
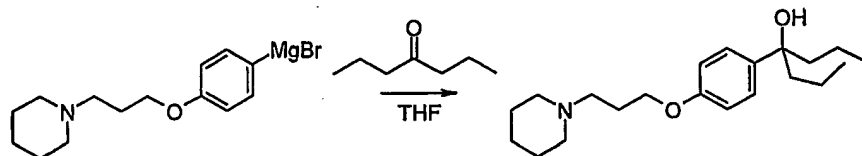
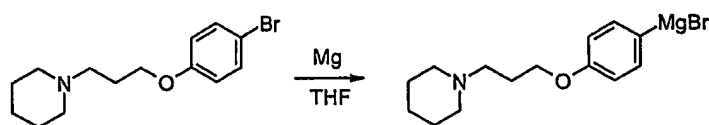
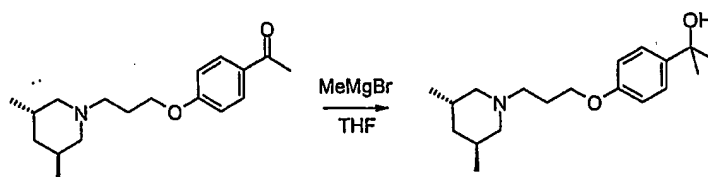
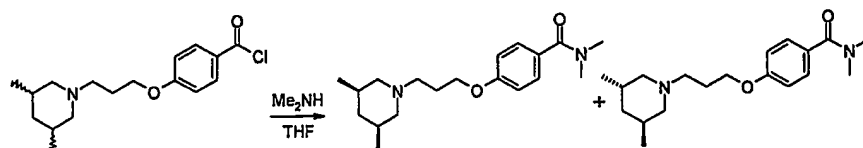
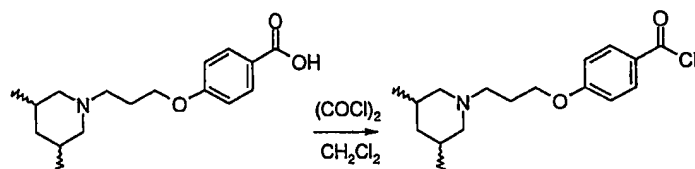
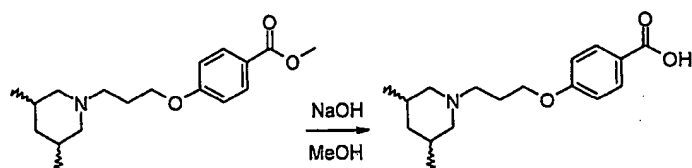


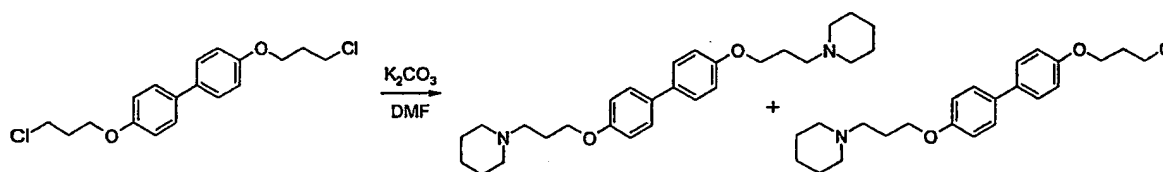
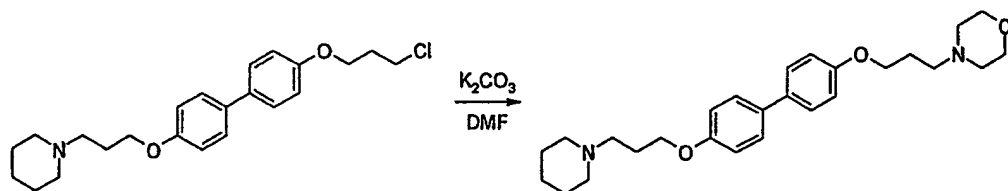
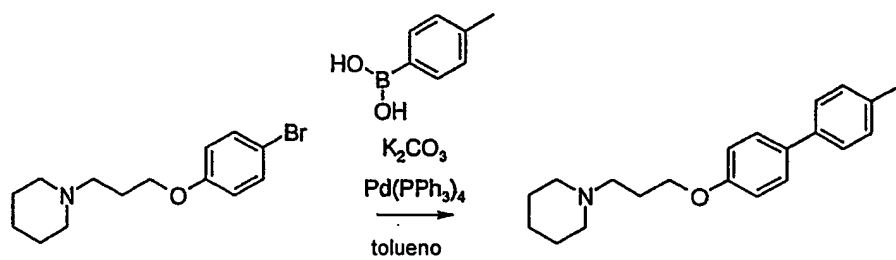
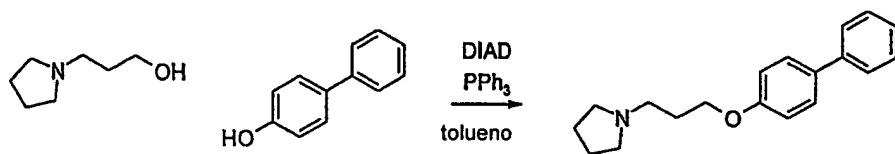
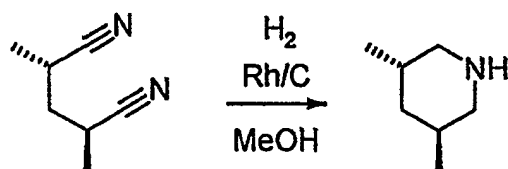
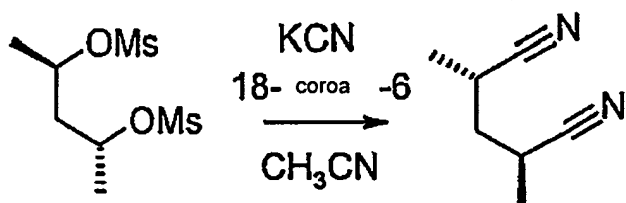
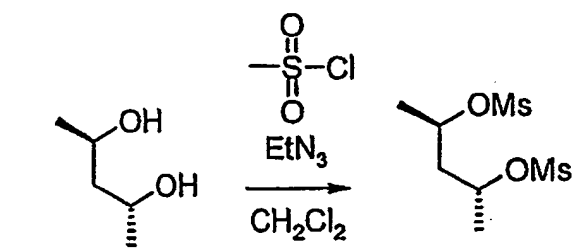
(XIII).

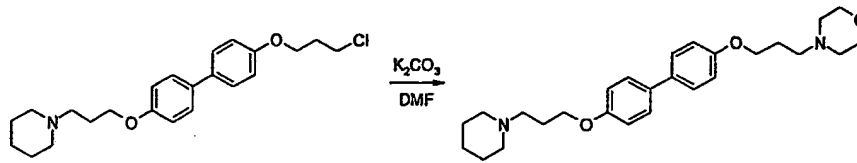
Geralmente, a mencionada reação é conduzida com reagente apropriado de fórmula Hal-Y, tal como cloreto de metanossulfonila, na presença de base ou com agente halogenante tal como cloreto de sulfonila, com ou sem base tal como imidazol.

10 Esquemas representativos dos processos de acordo com a presente invenção encontram-se resumidos abaixo:









A síntese pode também ser conduzida em recipiente, na forma de reação de múltiplos componentes.

Segundo um objeto adicional, a presente invenção também se refere a composições farmacêuticas que compreendem composto de fórmula (I) junto com um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

Os antagonistas são convenientemente utilizados como ingrediente ativo específico de medicamentos que possuem efeitos psicotrópicos, promovendo a insônia, atenção, memória e melhorando o humor, no tratamento de patologias tais como o mal de Alzheimer e outras disfunções cognitivas em pessoas idosas, estados depressivos ou simplesmente astênicos. Preferencialmente, os mencionados compostos podem ser utilizados no tratamento e/ou prevenção de disfunções do SNC, tais como mal de Alzheimer, disfunções de atenção, insônia e memorização, déficits cognitivos em patologias psiquiátricas, particularmente em pessoas idosas, estados depressivos ou de astenia.

Os seus efeitos nootrópicos podem ser úteis para estimular a vigilância, atenção e capacidade de memorização em seres humanos saudáveis. Os compostos de acordo com a presente invenção podem também ser úteis para facilitar o trabalho noturno ou a adaptação a turnos de trabalho em seres humanos.

Além disso, estes agentes podem ser úteis no tratamento de obesidade, vertigens e doenças motoras.

Pode também ser útil associar os compostos de acordo com a presente invenção a outros agentes psiquiátricos, tais como neurolépticos, para

aumentar a sua eficiência e reduzir os seus efeitos colaterais.

Também é prevista a aplicação em certas formas de epilepsia.

As suas aplicações terapêuticas também envolvem órgãos periféricos, principalmente estimulante de secreções da motricidade
5 gastrointestinal.

Os compostos de acordo com a presente invenção são particularmente úteis para o tratamento de disfunções do SNC de pessoas idosas.

Além disso, os mencionados antagonistas ou agonistas inversos
10 podem também ser úteis no tratamento e/ou prevenção de epilepsia.

Da forma utilizada no presente, "epilepsia" indica disfunção cerebral na qual conjuntos de células nervosas, ou neurônios, no cérebro às vezes apresentam sinalização anormal. Epilepsia também é conhecida como disfunção repentina. Repentina indica surto súbito de atividade elétrica no
15 cérebro. A epilepsia normalmente é diagnosticada após uma pessoa haver tido pelo menos dois surtos repentinos que não foram causados por nenhuma condição médica conhecida, tal como abandono de álcool ou nível de açúcar extremamente baixo.

Preferencialmente, a epilepsia é selecionada a partir do grupo que
20 consiste na ausência de epilepsia, em crianças e adultos, surtos repentinos do lóbulo temporal resistentes a fármacos e surtos repentinos fotossensíveis.

Além disso, o presente pedido também se refere ao uso dos compostos de acordo com a presente invenção para o tratamento e/ou prevenção de mal de Parkinson, apnéia do sono obstrutiva (OSA), demência
25 com corpos Lewy e/ou demência vascular e, particularmente, o tratamento dos seus sintomas.

Da forma utilizada no presente, "apnéia do sono obstrutiva" (também denominada no presente "OSA") indica disfunção respiratória que

ocorre principalmente durante o sono com conseqüências que podem persistir ao longo das horas acordadas na forma de sonolência. Esta doença cada vez mais bem reconhecida é caracterizada pelo colapso periódico das vias aéreas superiores durante o sono com apnéias (cessação periódica da respiração), hipopnéias (redução repetitiva da respiração) ou redução contínua ou sustentada da ventilação e sonolência excessiva durante o dia, defeitos neurocognitivos e depressão. Ela afeta quase todos os sistemas do corpo, resultando, nomeadamente, na maior incidência de disfunções cardiovasculares (Qureshi e Ballard, *J. Allergy and Clin. Immunol.*, 2003, 112, 643). Não há tratamento farmacológico conhecido para OSA.

“Mal de Parkinson” (“PD”) está principalmente associado à degeneração de neurônios dopaminérgicos no trato nigrostriatal do qual derivam as dificuldades motoras e as disfunções neuropsiquiátricas características da doença. Embora outras classes de neurônios aminérgicos possam ser afetadas no cérebro parkinsoniano, estudos imunohistoquímicos e neuroquímicos *post mortem* indicaram que neurônios histaminérgicos são completamente poupados do processo de degeneração (Garbarg *et al*, *Lancet* 1983, 1, 74; Nakamura *et al*, *Neurology*, 1996, 4, 1693). Além disso, em modelo de rato “parkinsoniano”, no qual os neurônios dopaminérgicos nigrostriatais haviam sido anteriormente destruídos por meio da administração unilateral da neurotoxina 6-hidróxi-dopamina, o efeito da droga antiparkinson levodopa sobre comportamento de viradas, reflexo da sua atividade antiparkinson, não foi modificado pela coadministração de tioperamida, protótipo de agonista inverso/antagonista de H₃R (Huotary *et al*, *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2000, 6, 159). Esta ausência de efeito não pode ser atribuída à ausência de locais H₃R no complexo nigrostriatal onde, pelo contrário, são abundantes (Pillot *et al*, *Neuroscience*, 2002, 114, 176) ou desaparecimento de locais H₃R como resultado do processo de degeneração neuronal, pois o número desses locais

é, pelo contrário, elevado no mesmo modelo animal (Ryu *et al*, *Neurosci. Letters*, 1994, 178, 19). Tomadas em conjunto, estas descobertas sugeriram a falta de interesse terapêutico desta classe de drogas na administração de PD.

Além dos principais sinais de PD no controle e início de
5 movimentos que constituem o núcleo da doença, tornou-se evidente durante as
últimas décadas que grande proporção (até 74-81%) de pacientes com PD
exibe disfunções do sono e vigília (Garcia-Borreguero *et al*, *Sleep Med. Rev.*, 2003, 7, 115). Estas incluem disfunções de início e manutenção do sono,
fragmentação do sono, parasomnias (incluindo alucinações noturnas),
10 disfunções respiratórias no sono e excessiva sonolência diurna (incluindo
“ataques de sono”, ou seja, sono indesejado e inadequado durante a atividade
diurna). Não está totalmente claro se este grupo de disfunções é puramente
relacionado com o próprio PD ou se há também alguma participação do
tratamento por agonistas dopaminérgicos diretos ou indiretos. O tratamento
15 desta classe de disfunções, que podem todas resultar de perda de ritmo
circadiano, é pouco eficiente: tratamento com modafinil de excessiva
sonolência diurna, por exemplo, foi tentado com sucesso limitado e a indicação
para esta droga estimulante com mecanismo de ação essencialmente
desconhecido não foi reconhecida pelas autoridades de saúde.

20 PD indica PD idiopático ou parkinsonismo idiopático descrito por
James Parkinson em 1817. Os sintomas clínicos de PD incluem tremor em
repouso, bradiquinesia (lentidão de movimentos voluntários) ou aquinesia
(redução ou ausência de movimentos), roda dentada ou rigidez dos tubos
principais e dificuldades de postura, o que causa dificuldade para virar-se e
25 postura inclinada. O marco patológico é a presença de inclusões eosinofílicas
intracitoplasmáticas (corpos Lewy), além da perda de neurônios na substância
negra compacta (*substantia nigra pars compacta*). Além dos principais sinais de
PD no início e controle dos movimentos que constituem o núcleo da doença,

grande parte dos pacientes com PD exhibe disfunções da vigiância e do sono. Estas “disfunções da vigiância e do sono associadas à PD” incluem, particularmente, insônia, disfunções de início e manutenção do sono, fragmentação do sono, parasonias, distúrbios da respiração no sono, excessivo sono diurno (incluindo “ataques de sono”) e disritmia circadiana (inversão do ritmo de períodos de sono e acordados).

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

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

Os compostos de acordo com a presente invenção podem também ser úteis para o tratamento e/ou prevenção de vertigens, doenças motoras, obesidade, diabetes e a chamada “síndrome metabólica”. A síndrome metabólica foi definida em primeiro lugar como síndrome X por Reaven (*Diabetes*, 1988, 37, 1595-607). Ela se refere a conjunto de disfunções metabólicas tais como diabetes, redução da tolerância à glicose, resistência à insulina, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, baixo colesterol HDL, hipertensão, microalbuminúria, obesidade, inflamações, disfunções cardiovasculares e/ou anormalidades de fibrinólise e de coagulação.

Além disso, os compostos de acordo com a presente invenção podem ser úteis para o tratamento e/ou prevenção de disfunções do sono, estresse, disfunções psicotrópicas, convulsões, depressão, narcolepsia, disfunções da secreção hipotálamo-hipofisária, circulação cerebral e/ ou

sistema imunológico.

A presente invenção também se refere aos métodos de tratamento correspondentes, que compreendem a administração de composto de acordo com a presente invenção junto com veículo ou excipiente
5 farmacologicamente aceitável a paciente dele necessitado.

A identificação dos pacientes que se encontram necessitados de tratamento de doenças e condições descritas no presente encontra-se bem dentro da capacidade e do conhecimento dos técnicos no assunto. Médicos especializados podem facilmente identificar, utilizando testes clínicos, exame
10 físico e histórico médico / familiar, os pacientes necessitados deste tratamento.

Quantidade terapêuticamente eficaz pode ser facilmente determinada pelo médico de diagnóstico atendente, pois técnicos no assunto, utilizando métodos convencionais e observando resultados obtidos sob circunstâncias análogas. Ao determinar a quantidade terapêuticamente eficaz,
15 diversos fatores são considerados pelo médico de diagnóstico atendente, incluindo, mas sem limitar-se a: espécie do paciente, seu tamanho, idade e saúde geral; doença específica envolvida; grau de envolvimento ou severidade da doença; reação do paciente individual; composto específico administrado; modo de administração; característica de biodisponibilidade da preparação
20 administrada; regime de dosagem selecionado; uso de medicação concomitante; e outras circunstâncias relevantes.

A quantidade de composto de fórmula (I) que é necessária para atingir o efeito biológico desejado variará dependendo de uma série de fatores, que inclui a dosagem da droga a ser administrada, as características químicas (tais
25 como hidrofobicidade) dos compostos empregados, a potência dos compostos, o tipo de doença, o estado da doença do paciente e a via de administração.

“Farmacologicamente” ou “farmacologicamente aceitáveis” designam entidades moleculares e composições que não produzem reação

adversa, alérgica ou outra indesejada quando administradas a animais ou seres humanos, conforme apropriado.

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

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

“Quantidade terapêuticamente eficaz” indica quantidade de composto / medicamento de acordo com a presente invenção eficaz na produção do efeito terapêutico desejado.

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

Em termos gerais, os compostos de acordo com a presente invenção podem ser fornecidos em solução de tampão fisiológico aquosa que contém de 0,1 a 10% p/v de composto para administração parenteral. As faixas de dosagem típicas são de 1 µg/kg a 0,1 g/kg de peso do corpo por dia; faixa

de dosagem preferida é de 0,01 mg/kg a 10 mg/kg de peso do corpo por dia. Dosagem diária preferida para seres humanos adultos inclui 5, 50, 100 e 200 mg e dose equivalente em criança humana. A dosagem preferida de droga a ser administrada é propensa a depender de variáveis tais como o tipo e a extensão do progresso da doença ou disfunção, a situação de saúde geral do paciente específico, a eficácia biológica relativa do composto selecionado, a formulação do excipiente do composto e a sua via de administração.

Os compostos de acordo com a presente invenção podem ser administrados em formas de dosagem unitária, em que a expressão "dose unitária" indica dose única que é capaz de ser administrada a pacientes e que pode ser facilmente manipulada e embalada, permanecendo como dose unitária física e quimicamente estável que compreende o próprio composto ativo ou na forma de composição farmacologicamente aceitável, conforme descrito a seguir. Desta forma, as faixas de dosagem diária típicas são de 0,01 a 10 mg/kg de peso do corpo. Como forma de orientação geral, doses unitárias para seres humanos variam de 0,1 mg a 1000 mg por dia. Preferencialmente, a faixa de dose unitária é de 1 a 500 mg administrada de uma a quatro vezes por dia e, de preferência ainda maior, de 10 mg a 300 mg, duas vezes por dia. Os compostos fornecidos no presente podem ser formulados em composições farmacêuticas por meio de mistura com um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis. Estas composições podem ser preparadas para uso em administração oral, particularmente na forma de pastilhas ou cápsulas; ou administração parenteral, particularmente na forma de soluções, suspensões ou emulsões líquidas; ou por via intranasal, particularmente na forma de pós, gotas nasais ou aerossóis; ou por via dérmica, tal como local ou por meio de emplastos transdérmicos.

As composições podem ser convenientemente administradas em forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por meio de qualquer dos

métodos bem conhecidos na técnica farmacêutica, conforme descrito, por exemplo, em *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª edição; Gennaro, A. R., ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Filadélfia PA, 2000. Agentes de ligação e/ou materiais adjuvantes farmacêuticamente compatíveis podem ser incluídos como parte da composição. As composições orais geralmente incluirão veículo diluente inerte ou veículo comestível.

As pastilhas, pílulas, pós, cápsulas, expectorantes e similares podem conter um ou mais dentre quaisquer dos ingredientes a seguir ou compostos com natureza similar: aglutinante tal como celulose microcristalina ou goma tragacanto; diluente tal como amido ou lactose; desintegrante tal como amido e derivados de celulose; lubrificante tal como estearato de magnésio; brilho tal como dióxido de silício coloidal; agente adoçante, tal como sacarose ou sacarina; ou agente aromatizante, tal como hortelã ou salicilato de metila. As cápsulas podem apresentar-se na forma de cápsula dura ou cápsula mole, que são geralmente fabricadas com misturas de gelatina opcionalmente misturadas com plastificantes, bem como cápsula de amido. Além disso, formas de unidade de dosagem podem conter vários outros materiais que modificam a forma física da unidade de dosagem, tais como revestimentos de açúcar, goma laca ou agentes entéricos. Outras formas de dosagem oral em xarope ou elixir podem conter agentes adoçantes, conservantes, tinturas, corantes e aromatizantes. Além disso, os compostos ativos podem ser incorporados em preparações e formulações de rápida dissolução, liberação modificada ou liberação prolongada, em que essas formulações de liberação prolongada são preferencialmente bimodais.

Formulações preferidas incluem composições farmacêuticas em que composto de acordo com a presente invenção é formulado para administração oral ou parenteral ou, de maior preferência, aqueles em que composto de acordo com a presente invenção é formulado na forma de

pastilha. As pastilhas preferidas contêm lactose, amido de milho, silicato de magnésio, corscarmelose sódio, povidona, estearato de magnésio ou talco em qualquer combinação. Também é aspecto do presente relatório descritivo que composto de acordo com a presente invenção pode ser incorporado em produto alimentício ou líquido.

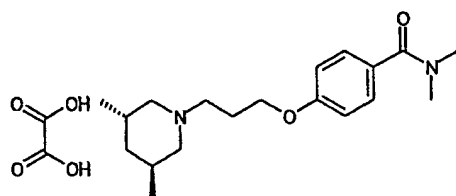
Preparações líquidas para administração incluem soluções, suspensões e emulsões aquosas ou não aquosas estéreis. As composições líquidas podem também incluir aglutinantes, tampões, conservantes, agentes quelantes, adoçantes, agentes aromatizantes, corantes e similares. Solventes não aquosos incluem álcoois, propileno glicol, polietileno glicol, óleos vegetais tais como óleo de oliva e ésteres orgânicos tais como oleato de etila. Veículos aquosos incluem misturas de álcoois e água, meios tamponados e solução salina. Particularmente, polímero de lactídeo biodegradável biocompatível, copolímero de lactídeo e glicolídeo ou copolímeros de polioxietileno e polioxipropileno podem ser excipientes úteis para controle da liberação dos compostos ativos. Veículos intravenosos podem incluir reabastecedores de nutrientes e fluidos, reabastecedores de eletrólitos, tais como os baseados em dextrose de Ringer e similares. Outros sistemas de fornecimento parenteral potencialmente úteis para estes compostos ativos incluem partículas de copolímero de etileno vinil acetato, bombas osmóticas, sistemas de infusão implantáveis e lipossomos.

Modos alternativos de administração incluem formulações para inalação, que incluem meios tais como pó seco, aerossol ou gotas. Elas podem ser soluções aquosas que contêm, por exemplo, polioxietileno-9-lauril éter, glicocolato e desoxicolato, ou soluções oleosas para administração na forma de gotas nasais ou como gel a ser aplicado por via intranasal. Formulações para administração bucal incluem, por exemplo, pastilhas expectorantes ou pastilhas e podem também incluir base aromatizada, tal como sacarose ou acácia, e

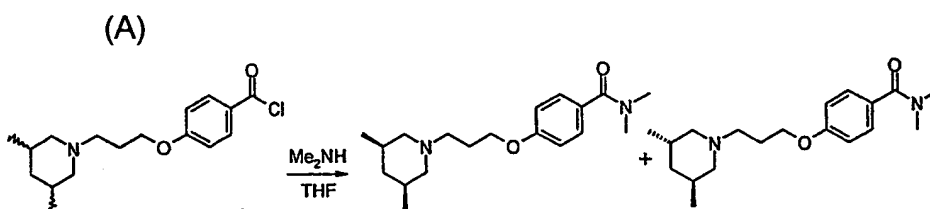
outros excipientes, tais como glicolato. Formulações apropriadas para administração retal são preferencialmente apresentadas na forma de supositórios em dose unitária, com veículo com base em sólido, tal como manteiga de cacau, e podem incluir salicilato. Formulações para aplicação local à pele assumem preferencialmente a forma de unguento, creme, loção, pasta, gel, pulverização, aerossol ou óleo. Veículos que podem ser utilizados incluem geléia de petróleo, lanolina, polietileno glicóis, álcoois ou suas combinações. As formulações apropriadas para administração transdérmica podem ser apresentadas na forma de emplastos discretos e podem ser emulsões lipofílicas ou soluções aquosas tamponadas, dissolvidas e/ou dispersas em polímero ou adesivo.

A presente invenção é adicionalmente ilustrada, mas não restrita pela descrição dos exemplos a seguir.

EXEMPLO 1



Oxalato de *trans*-1-{3-[4-(*N,N*-dimetilcarbamoil)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina:



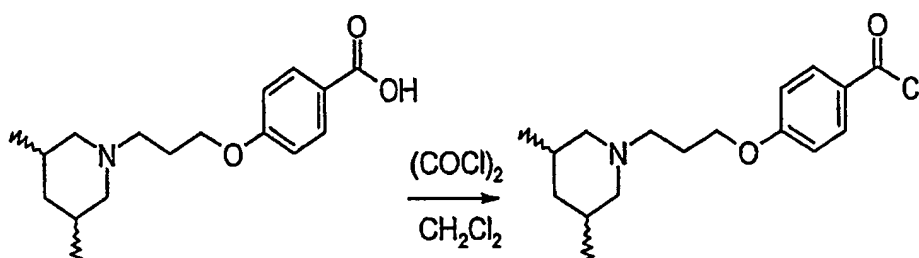
Mistura de cloridrato cloreto de 4-[3-(*cis* e *trans*-3,5-dimetilpiperidino)propóxi]benzoíla (866 mg), solução 2M de dimetilamina em tetraidrofurano (3,75 ml) e tetraidrofurano (10 ml) é agitada por uma hora à temperatura ambiente. A mistura é concentrada sob pressão reduzida e

purificada por meio de cromatografia sobre sílica gel com mistura de óxido de dietila/ligroína/trietilamina 80/20/1 como eluente. Frações que contêm o produto esperado são reunidas, concentradas sob pressão reduzida e salinizadas com 20 mg de ácido oxálico para gerar 37 mg de oxalato de *trans*-1-{3-[4-(*N,N*-dimetilcarbamoil)-fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina na forma de pó rosa.

NMR ¹H: base (CDCl₃)

7,38 (d, J = 8,7 Hz, 2H, arom.), 6,90 (d, J = 8,7 Hz, 2H, arom.), 4,05 (t, J = 6,0 Hz, 2H, CH₂O), 3,05 (br s, 6H, 2 CH₃NCO), 2,5-1,8 (m, 10H, 3 CH₂N, CH₂, 2CH), 1,25 (dd, J = 5,8 Hz, J = 5,8 Hz, 2H, CH₂), 0,95 (2d, J = 6,8 Hz, J = 6,8 Hz, 6H, 2CH₃).

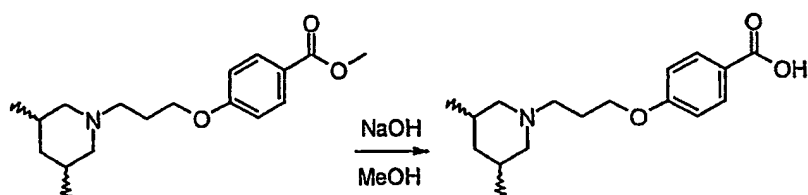
(B)



Cloridrato cloreto de 4-[3-(*cis* e *trans*-3,5-dimetilpiperidino)propóxi]benzoíla pode ser preparado conforme segue:

15 Cloreto oxálico (800 µl) é adicionado em gotas à solução de cloridrato de ácido 4-[3-(*cis* e *trans*-3,5-dimetilpiperidino)propóxi]benzóico (2,33 g) em diclorometano (20 ml) que contém uma gota de *N,N*-dimetilformamida. A mistura é agitada por duas horas à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. Ciclohexano é adicionado e evaporado sob pressão reduzida para gerar 2,55 g de cloridrato cloreto de 4-[3-(*cis* e *trans*-3,5-dimetilpiperidino)propóxi]benzoíla utilizado sem purificação adicional.

(C)

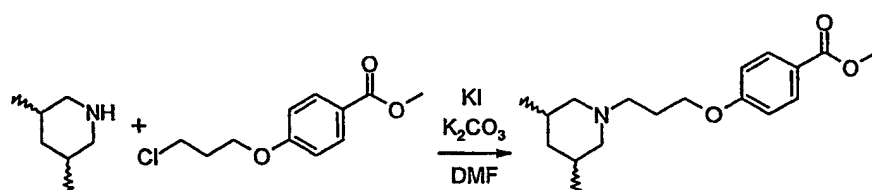


Cloridrato de ácido 4-[3-(*cis* e *trans*-3,5-dimetilpiperidino)propóxi]benzóico pode ser preparado conforme segue:

Solução de *cis* e *trans*-1-{3-[4-(metoxicarbonil)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina (5,3 g) em solução de 1N hidróxido de sódio aquoso (50 ml) e metanol (30 ml) é aquecida sob refluxo por trinta minutos. Metanol é evaporado sob pressão reduzida. A camada aquosa é lavada com acetato de etila e acidulada com ácido clorídrico aquoso. O precipitado decorrente é filtrado e seco para gerar cloridrato de ácido 4-[3-(*cis* e *trans*-3,5-dimetilpiperidino)propóxi]benzóico na forma de sólido branco.

R_f TLC (diclorometano/metanol 90/10) = 0,15.

(D)



cis e *trans*-1-{3-[4-(metoxicarbonil)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina pode ser preparada conforme segue:

Mistura de 4-(3-cloropropóxi)benzoato de metila (4,57 g), carbonato de potássio (8,29 g), *cis* e *trans*-3,5-dimetilpiperidina (5,31 ml) e quantidade catalítica de iodeto de potássio em *N,N*-dimetilformamida (100 ml) é agitada por uma noite a 100 °C. A suspensão é filtrada e o precipitado lavado com etanol. O filtrado é concentrado sob pressão reduzida e purificado por meio de cromatografia sobre sílica gel com gradiente de diclorometano e

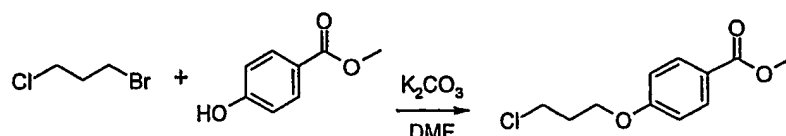
metanol de 98/2 a 90/10. Frações que contêm os produtos esperados são reunidas e concentradas sob pressão reduzida gerando 5,33 g de *cis* e *trans*-1-{3-[4-(metóxi-carbonil)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina.

R_f TLC (diclorometano/metanol 90/10) = 0,5

5

R_f TLC (diclorometano/metanol 95/5) = 0,3

(E)

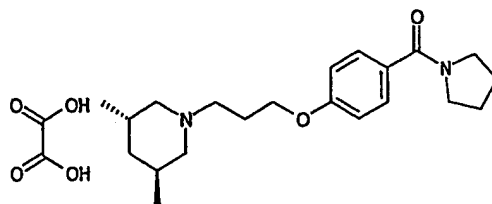


4-(3-Cloropropóxi)benzoato de metila pode ser preparado conforme segue:

Suspensão de carbonato de potássio (48,4 g) em mistura de 4-hidroxibenzoato de metila (10,65 g), 1-bromo-3-cloropropano (55,1 g) e *N,N*-dimetil-formamida (100 ml) é agitada à temperatura ambiente por quinze horas. Os sólidos são separados por meio de filtração e lavados por três vezes com etanol (30 ml). Os filtrados combinados são concentrados sob pressão reduzida e dissolvidos em seguida em acetato de etila (200 ml). A camada orgânica é lavada por duas vezes com água (50 ml), seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida para gerar 15 g de 4-(3-cloropropóxi)benzoato de metila utilizados sem purificação adicional.

R_f TLC (heptano/acetato de etila 2/1) = 0,5

EXEMPLO 2



20

Oxalato de *trans*-1-{3-[4-(*N,N*-tetrametilenocarbamoil)fenóxi]propil}-

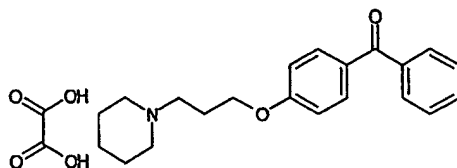
3,5-dimetilpiperidina:

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1§A, mas a partir de cloridrato cloreto de 4-[3-(*cis* e *trans*-3,5-dimetilpiperidino)propóxi]benzoíla (700 mg) e pirrolidina (500 µl) em diclorometano (10 ml) gera 24 mg de oxalato de *trans*-1-[3-[4-(*N,N*-tetrametilenocarbamoil)fenóxi]propil]-3,5-dimetilpiperidina na forma de pó branco.

NMR ¹H: base (CDCl₃)

7,51 (d, J = 8,7 Hz, 2H, arom.), 6,90 (d, J = 8,7 Hz, 2H, arom.), 4,06 (t, J = 6,0 Hz, 2H, CH₂O), 3,55 (m, 4H), 2 CH₂NCO), 2,5-1,8 (m, 14H, 3 CH₂N, 3 CH₂, 2 CH), 1,25 (dd, J = 5,8 Hz, J = 5,8 Hz, 2H, CH₂), 0,95 (2d, J = 6,8 Hz, J = 6,8 Hz, 6H, 2 CH₃).

EXEMPLO 3



Oxalato de 1-[3-(4-benzoilfenil)propóxi]piperidina:

A. Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1§D, mas a partir de 4-(3-cloropropóxi)benzofenona (1,37 g), piperidina (1 ml), carbonato de potássio (2,07 g) e quantidade catalítica de iodeto de potássio em *N,N*-dimetilformamida (25 ml) gera, após a formação de sais com ácido oxálico (55 mg) em acetona (0,6 ml), 239 mg de oxalato de 1-[3-(4-benzoilfenil)propóxi]piperidina na forma de pó branco.

NMR ¹H: oxalato (DMSO)

7,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H, arom.), 7,67-7,53 (m, 5H, Ph), 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 2H, arom.), 4,15 (t, J = 6,0 Hz, 2H, CH₂O), 3,09 (m, 6H, 3 CH₂N), 2,15 (m, 2H, CH₂), 1,70 (m, 4H, 2 CH₂), 1,50 (m, 2H, CH₂).

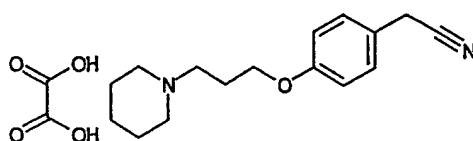
(B) 4-(3-Cloropropóxi)benzofenona pode ser preparada

conforme segue:

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1§E, mas a partir de 4-hidroxibenzofenona (0,99 g), carbonato de potássio (3,45 g) e 1-bromo-3-cloropropano (2,5 ml) em *N,N*-dimetilformamida (7,5 ml) gera 1,4 g de 4-(3-cloropropóxi)benzofenona na forma de óleo amarelo.

Rf TLC (heptano/acetato de etila 1/1) = 0,5

EXEMPLO 4



Oxalato de 1-[3-(4-cianometilfenil)propóxi]piperidina:

A. Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1§D mas a partir de 4-(3-cloropropóxi)fenilacetoneitrila (698 mg), piperidina (658 μ l) e carbonato de potássio (1,38 g) em *N,N*-dimetilformamida (16 ml) gera, após dissolução em mistura de dietil éter (5 ml) e etanol (1 ml) e a formação de sais com ácido oxálico (191 mg) em acetona (0,5 ml), 493 mg de oxalato de 1-[3-(4-cianometilfenil)propóxi]piperidina na forma de sólido bege que se funde a 181 °C.

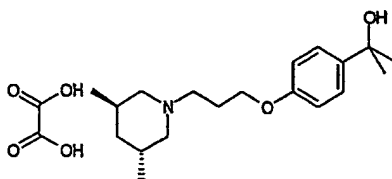
NMR ¹H: oxalato (DMSO)

7,24 (d, J = 8,6 Hz, 2H, arom.), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 2H, arom.), 4,00 (t, J = 6,0 Hz 2H, CH₂O), 3,91 (s, 2H, CH₂CN), 3,05 (m, 6H, 3 CH₂N), 2,07 (m, 2H, CH₂), 1,70 (m, 4H, CH₂), 1,50 (m, 2H, CH₂).

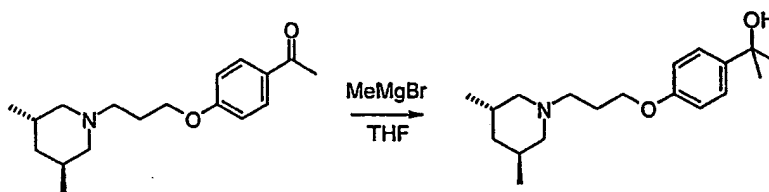
(B) 4-(3-Cloropropóxi)fenilacetoneitrila pode ser preparada conforme segue:

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1§E, mas a partir de 4-hidroxifenilacetoneitrila (4,65 g), carbonato de potássio (24 g) e 1-bromo-3-cloropropano (17,3 ml) em *N,N*-dimetilformamida (23 ml) gera 6,86 g de 4-(3-cloropropóxi)fenilacetoneitrila na forma de sólido amarelo.

Rf TLC (heptano/acetato de etila 1/1) = 0,67

EXEMPLO 5

Oxalato de *trans*-1-[3-[4-(1-hidróxi-1-metiletil)fenóxi]propil]-3,5-dimetilpiperidina:



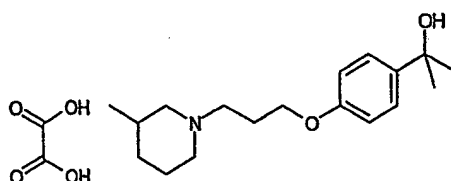
Solução de *trans*-1-[3-(4-acetilfenóxi)propil]-3,5-dimetilpiperidina

- 5 (289 mg) em tetraidrofurano (1 ml) é agitada à temperatura ambiente sob atmosfera anidra e solução de 2,61 M de brometo de metilmagnésio em tetaridrofuran (400 μ l) é adicionada em gotas. A mistura é agitada à temperatura ambiente por três horas e resfriada com solução aquosa saturada de cloreto de amônio. A solução é extraída com acetato de etila e os extratos
- 10 combinados são lavados com água, secos sobre sulfato de magnésio, concentrados sob pressão reduzida e purificados por meio de cromatografia sobre sílica gel com diclorometano/metanol 95/5 como eluente. Frações que contêm o produto esperado são reunidas e salinizadas com 20 mg de ácido oxálico para gerar 70 mg de oxalato de *trans*-1-[3-[4-(1-hidróxi-1-metiletil)-
- 15 fenóxi]propil]-3,5-dimetilpiperidina na forma de sólido amarelo claro.

NMR ^1H : oxalato (DMSO)

7,33 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, arom.), 6,82 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, arom.), 3,98 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H, CH_2O), 3,1-2,5 (m, 6H, 3 CH_2N), 2,05 (m, 4H, CH_2 , 2 CH), 1,36 (m, 8H, 2 CH_3 , CH_2), 0,96 (2d, $J = 6,7$ Hz, $J = 6,7$ Hz, 6H, 2 CH_3).

- 20 *trans*-1-[3-(4-acetilfenóxi)propil]-3,5-dimetilpiperidina pode ser preparada conforme descrito em EP 9905744.

EXEMPLO 6

Oxalato de (RS)-1-{3-[4-(1-hidróxi-1-metiletil)fenóxi]propil}-3-metilpiperidina:

A. Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 5, mas a partir de (RS)-1-{3-[4-(metoxicarbonil)fenóxi]propil}-3-metilpiperidina (146 mg) e solução de 2,61 M de cloreto de metilmagnésio em tetraidrofurano (0,8 ml) gera, após a formação de sais com ácido oxálico, 104 mg de oxalato de (RS)-1-{3-[4-(1-hidróxi-1-metiletil)fenóxi]propil}-3-metilpiperidina na forma de pó branco.

10

NMR ¹H: oxalato (DMSO)

7,34 (d, J = 8,6 Hz, 2H, arom.), 6,82 (d, J = 8,6 Hz, 2H, arom.), 3,98 (t, J = 6,0 Hz, 2H, CH₂O), 3,33 (m, 2H, 2 CH₂CN eq.), 3,06 (m, 2H, CH₂N), 2,70 (m, 1H, CH₂N ax.), 2,46 (m, 1H, CH₂N ax.), 2,05 (m, 2H, CH₂), 1,69 (m, 4H, CH₂, CH, 1 CH₂ eq.), 1,36 (s, 6H, 2 CH₃), 1,06 (m, 1H, CH₂ ax.), 0,88 (d, J = 6,5 Hz, 3H, CH₃).

15

(B) (RS)-1-{3-[4-(metoxicarbonil)fenóxi]propil}-3-metilpiperidina pode ser preparada conforme segue:

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1§D, mas a partir de 4-(3-cloropropóxi)benzoato de metila (458 mg), (RS)-3-metilpiperidina (1,2 ml), carbonato de potássio (2,0 g) e quantidade catalítica de iodeto de potássio em *N,N*-dimetilformamida (25 ml) gera 433 mg de (RS)-1-{3-[4-(metoxicarbonil)fenóxi]propil}-3-metilpiperidina na forma de sólido amarelo.

20

R_f TLC (diclorometano/metanol 90/10) = 0,4

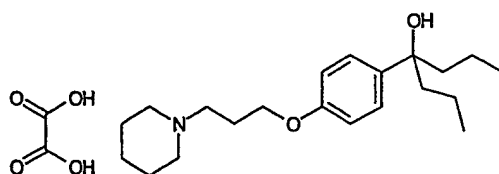
C. 4-(3-Cloropropóxi)benzoato de metila pode ser preparado

conforme segue:

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1§E, mas a partir de 4-hidroxibenzoato de metila (15,2 g), carbonato de potássio (65 g) e 1-bromo-3-cloropropano (50 ml) em *N,N*-dimetilformamida (100 ml) gera 22,5 g de 4-(3-cloropropóxi)benzoato de metila na forma de óleo.

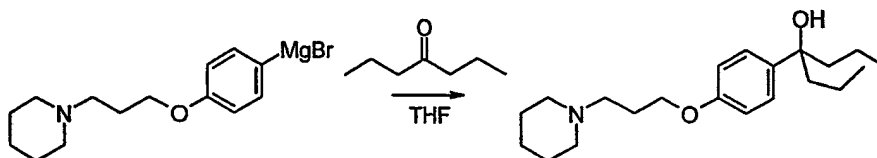
Rf TLC (heptano/acetato de etila 2/1) = 0,55

EXEMPLO 7



Oxalato de 1-{3-[4-(1-hidróxi-1-propilbutil)fenóxi]propil}piperidina:

(A)



10 A solução de 4-heptanona (471 mg) em tetraidrofurano (4 ml), adiciona-se solução de brometo de 4-(3-piperidinopropóxi)fenilmagnésio em tetraidrofurano (11 ml, 3,3 mmol). A mistura é agitada por uma noite à temperatura ambiente e resfriada a 0 °C com solução aquosa saturada de cloreto de amônio (20 ml). A solução é extraída com acetato de etila (20 ml) e a

15 camada orgânica é lavada com solução aquosa saturada de cloreto de amônio (20 ml), seca sobre sulfato de magnésio, concentrada sob pressão reduzida e purificada por meio de cromatografia sobre sílica gel com gradiente de diclorometano/metanol de 98/2 a 95/5 como eluente. Frações que contêm o produto esperado são reunidas e concentradas sob pressão reduzida para

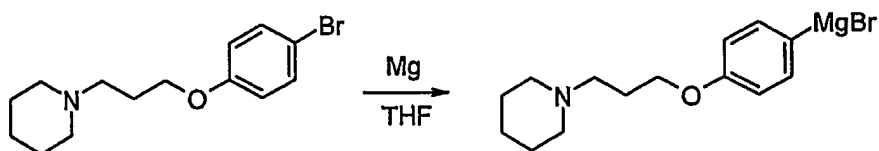
20 gerar 1-{3-[4-(1-hidróxi-1-propilbutil)-fenóxi]propil}piperidina na forma de óleo

amarelo. A formação de sais com ácido oxálico em etanol e precipitação com óxido de dietila gera oxalato de 1-{3-[4-(1-hidróxi-1-propilbutil)-fenóxi]propil}piperidina na forma de sólido branco em fusão a 118 °C.

NMR ¹H: oxalato (DMSO)

5 7,23 (d, J = 8,6 Hz, 2H, arom.), 6,80 (d, J = 8,6 Hz, 2H, arom.),
3,98 (t, J = 6,0 Hz, 2H, CH₂O), 3,08 (m, 6H, 3 CH₂N), 2,07 (m, 2H, CH₂),
1,8-1,3 (m, 10H, 5 CH₂), 1,2-0,8 (m, 4H, 2 CH₂), 0,72 (t, J = 6,9 Hz, 6H, 2
CH₃).

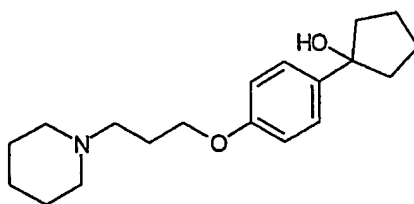
(B)



10 Brometo de 4-(3-piperidinopropóxi)fenilmagnésio pode ser
preparado conforme segue:

Em frasco de fundo abaulado, são introduzidas viradas de magnésio (0,29 g). O frasco é seco em ar, resfriado à temperatura ambiente e introduz-se tetraidrofurano (3 ml). Adiciona-se porção de 3 ml
15 de solução de 1-[3-(4-bromofenil)propóxi]piperidina (2,98 g) em tetraidrofurano (30 ml). A reação é iniciada sobre pequena amostra em tubo de ensaio com 1,2-dibromoetano e algumas voltas de magnésio adicionais. A mistura de reação é aquecida em seguida e o restante da solução de 1-[3-(4-bromofenil)propóxi]piperidina é adicionado. A mistura é
20 aquecida a 70 °C por três horas. O sobrenadante é retirado com seringa para gerar 33 ml (10 mmol) de 1-[3-(4-bromofenil)propóxi]piperidina em tetraidrofurano.

1-[3-(4-Bromofenil)propóxi]piperidina pode ser preparada conforme descrito em EP 9905744.

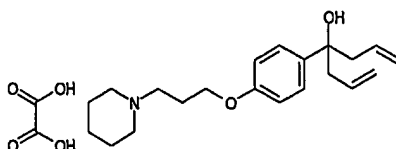
EXEMPLO 8

1-{3-[4-(1-Hidroxiciclopentil)fenóxi]propil}piperidina:

Segundo o procedimento descrito no Exemplo 7§A, mas a partir de ciclopentanona (365 ml), tetraidrofurano (4 ml) e solução de brometo de 4-(3-piperidinopropóxi)fenilmagnésio em tetraidrofurano (11 ml, 3,3 mmol) gera, após a formação de sais com ácido oxálico, 115 mg de 1-{3-[4-(1-hidroxiciclopentil)fenóxi]propil}piperidina.

NMR ¹H: base (CDCl₃)

7,41 (d, J = 6,7 Hz, 2H, arom.), 6,87 (d, J = 6,7 Hz, 2H, arom.), 4,01 (t, J = 6,0 Hz, 2H, CH₂O), 2,55 (m, 6H, 3 CH₂N), 2,15-1,75 (m, 10H, 5 CH₂), 1,70 (m, 4H, CH₂), 1,50 (m, 2H, CH₂).

EXEMPLO 9

Oxalato de 1-{3-[4-(1-hidróxi-1-alilbut-3-enil)fenóxi]propil}piperidina:

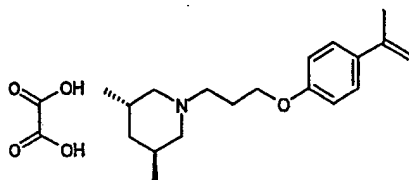
Segundo o procedimento descrito no Exemplo 5, mas a partir de 1-{3-[4-(metoxicarbonil)fenóxi]propil}piperidina (560 mg) e solução de 1 M de brometo de alilmagnésio em óxido de dietila (6,8 ml) gera, após formação de sais com ácido oxálico, 165 mg de oxalato de 1-{3-[4-(1-hidróxi-1-alilbut-3-enil)fenóxi]propil}-piperidina na forma de pó branco:

NMR ¹H: oxalato (DMSO)

7,25 (d, J = 8,7 Hz, 2H, arom.), 6,81 (d, J = 8,7 Hz, 2H, arom.), 5,65 (m, 2H, 2 CH=), 4,89 (d, J = 16,3 Hz, 2H, CH₂=), 4,88 (d, J = 11,2 Hz, 2H,

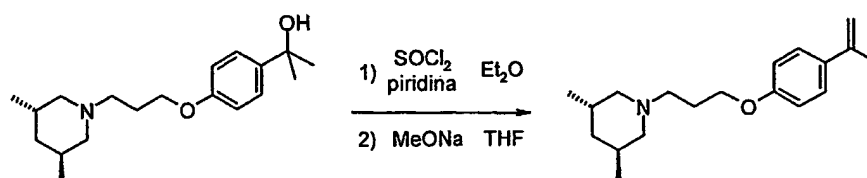
CH₂=), 3,97 (t, J = 5,7 Hz, 2H, CH₂O), 3,3-2,7 (m, 6H, 3 CH₂N), 2,46 (m, 4H, CH₂CH=CH₂), 2,10 (m, 2H, CH₂), 1,70 (m, 4H, CH₂), 1,50 (m, 2H, CH₂).

EXEMPLO 10



Oxalato de *trans*-1-{3-[4-(1-isopropenilfenóxi)propil]-3,5-

5 dimetilpiperidina:



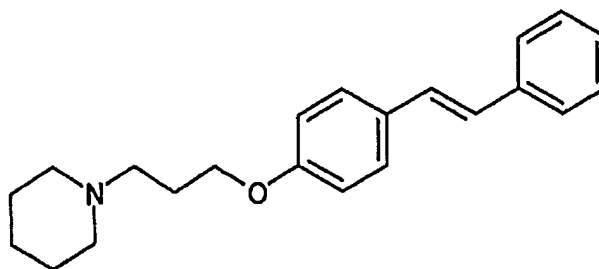
Adiciona-se cloreto de tionila (50 μ l) em gotas a solução de *trans*-1-{3-[4-(1-hidróxi-1-metiletil)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina (115 mg) em óxido de dietila (5 ml) e piridina (35 μ l) agitado a temperatura de cerca de 0 °C. A mistura é agitada por uma hora à temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida e diluída com tetraidrofurano anidro (5 ml). A esta solução, adiciona-se metilato de sódio recém preparado (200 mg). A mistura é agitada à temperatura ambiente por duas horas e purificada por meio de cromatografia sobre sílica gel com gradiente de diclorometano/metanol de 82/2 a 95/5. Frações que contêm o produto esperado são reunidas e concentradas sob pressão reduzida para gerar 50 mg de óleo laranja que é dissolvido em óxido de dietila (2 ml). Solução de ácido oxálico (16 mg) em acetona (0,2 ml) é adicionada para gerar, após filtragem e secagem, 11 mg de oxalato de *trans*-1-{3-[4-(1-isopropenilfenóxi)propil]-3,5-dimetilpiperidina na forma de pó branco.

NMR ¹H: base (CDCl₃)

20 7,40 (d, J = 8,7 Hz, 2H, arom.), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 2H, arom.), 5,28

(s, 1H, CH₂=), 4,99 (s, 1H, CH₂=), 4,04 (t, J = 6,0 Hz, 2H, CH₂O), 2,40 (m, 4H, 2 CH₂CN), 2,13 (s, 3H, CH₃C=), 2,00 (m, 2H, CH₂N), 1,93 (m, 4H, CH₂, 2 CH), 1,28 (dd, J = 6,5 Hz, J = 6,5 Hz, 2H, CH₂), 0,96 (2d, J = 6,8 Hz, J = 6,8 Hz, 6H, CH₃).

5

EXEMPLO 11

Oxalato de *trans*-1-{3-(4-estirilfenóxi)propil]piperidina:

A. Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1§D, mas a partir de 4-(3-cloropropóxi)estilbeno (500 mg), piperidina (362 µl) e carbonato de potássio (760 mg) em *N,N*-dimetilformamida (10 ml) gera, após a formação de sais com ácido oxálico em etanol, 426 mg de oxalato de *trans*-1-{3-(4-estirilfenóxi)propil]piperidina na forma de sólido branco.

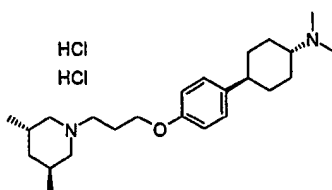
NMR ¹H: oxalato (DMSO)

7,52 (m, 4H, arom.), 7,33 (t, J = 7,2 Hz, 2H, arom.), 7,2 (m, 1H, arom.), 7,18 (m, 1H, CH=), 7,06 (d, J = 16,5 Hz, 1H, CH=), 6,92 (d, J = 8,5 Hz, 2H, arom.), 4,04 (t, J = 5,6 Hz, 2H, CH₂O), 3,11 (m, 6H, 3 CH₂N), 2,11 (m, 2H, CH₂), 1,70 (m, 4H, CH₂), 1,50 (m, 2H, CH₂).

(B) 4-(3-Cloropropóxi)estilbeno pode ser preparado conforme segue:

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1§E, mas a partir de 4-hidroxiestilbeno (2 g), carbonato de potássio (7,04 g) e 1-bromo-3-cloropropano (5 ml) em *N,N*-dimetilformamida (10 ml) gera 2,06 g de 4-(3-cloropropóxi)estilbeno na forma de sólido branco.

R_f TLC (heptano/acetato de etila 1/1) = 0,74

EXEMPLO 12

Dicloridrato de (3S,5S)-1-{3-[4-(*trans*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina:

(A) Mistura de cloridrato de (3S,5S)-1-(3-cloropropil)-3,5-dimetilpiperidina (2,04 g), *trans*-*N,N*-dimetil-4-(4-hidroxifenil)ciclohexanamina (1,98 g) e carbonato de potássio (5,0 g) em *N,N*-dimetilformamida é agitada sob temperatura de cerca de 60 °C por uma noite. O precipitado é filtrado. O filtrado é concentrado sob pressão reduzida, purificado por meio de cromatografia sobre sílica gel com gradiente de diclorometano/metanol/amônia de 90/10/1 a 80/20/1. Frações que contêm o produto esperado são reunidas, concentradas sob pressão reduzida para gerar 2,25 g de (3S, 5S)-1-{3-[4-(*trans*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina. A base é dissolvida em etanol e convertida no cloridrato por meio da adição de cloreto de hidrogênio etanólico. Recristalização em etanol gera 1,93 g de dicloridrato de (3S, 5S)-1-{3-[4-(*trans*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina na forma de pó branco em fusão a 240 °C.

NMR ¹H (DMSO)

10,7 (bs, 1H, NH), 9,9 (bs, 1H, NH), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H, arom.), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H, arom.), 3,97 (t, J = 5,9 Hz, 2H, CH₂O), 3,30-3,05 (m, 6H, 3 CH₂N), 2,90 (m, 1H, CHN), 2,66 (m, 6H, 2 CH₃N), 2,45 (m, 1H, CHAr), 2,20-1,95 (m, 6H), 1,85 (m, 2H), 1,60-1,20 (m, 6H), 1,16 (d, J = 7,4 Hz, 3H, CH₃C), 1,85 (d, J = 6,5 Hz, 3H, CH₃C).

(B) Cloridrato de (3S, 5S)-1-(3-cloropropil)-3,5-dimetilpiperidina

Mistura de (3S, 5S)-1-(3-hidroxipropil)-3,5-dimetilpiperidina (1,91

g), cloreto de tionila (0,96 ml) e diclorometano (10 ml) é agitada à temperatura ambiente por cinco horas, concentrada sob pressão reduzida e triturada em óxido de dietila para gerar 2,0 g de cloridrato de (3S, 5S)-1-(3-cloropropil)-3,5-dimetilpiperidina na forma de pó bege utilizado sem purificação adicional.

5 (C) (3S, 5S)-1-(3-Hidroxiopropil)-3,5-dimetilpiperidina:

Mistura de cloridrato de (3S, 5S)-3,5-dimetilpiperidina (2,58 g), 3-cloropropanol (1,44 ml), carbonato de potássio (3,58 g) e quantidade catalítica de iodeto de potássio em acetona (10 ml) é agitada sob refluxo por 24 horas. Precipitado é filtrado e enxaguado com acetona. Filtrado é concentrado sob pressão
10 reduzida e purificado por meio de cromatografia sobre sílica gel com gradiente de diclorometano/metanol/trietilamina de 80/20/1 a 50/50/1 para gerar 1,9 g de (3S, 5S)-1-(3-hidroxiopropil)-3,5-dimetilpiperidina na forma de óleo amarelo.

(D) *trans*-N,N-dimetil-4-(4-hidroxifenil)ciclohexanamina:

A solução de cloridrato de *trans*-4-(4-hidroxifenil)ciclohexanamina
15 (3,42 g) em dioxano (75 ml), adiciona-se solução de formaldeído aquoso (11,2 ml, 38%) e sal monossódico de ácido fosforoso (150 ml, 1N), adiciona-se solução de hidróxido de sódio aquosa concentrada até que o pH seja neutro. A solução é agitada sob temperatura de cerca de 60 °C por uma hora, resfriada à temperatura ambiente e trazida para pH 7-8 por meio da adição de solução
20 aquosa concentrada de hidróxido de sódio. Evaporação de dioxano causa precipitação. O precipitado é filtrado e lavado com água. Purificação por meio de cromatografia sobre sílica gel com gradiente de diclorometano/metanol/amônia de 90/10/1 a 70/30/1 e trituração em dietil éter geram produto bruto que é adicionalmente purificado por meio de cromatografia
25 sobre sílica gel com diclorometano/metanol/amônia 80/20/1 para gerar *trans*-N,N-dimetil-4-(4-hidroxifenil)ciclohexanamina na forma de pó amarelo claro.

(E) *trans*-4-(4-hidroxifenil)ciclohexanamina pode ser preparada conforme descrito no documento WO 01/81295 (Warner-Lambert

Company) ou conforme segue.

Suspensão de *trans*-*N*-benzil-4-(4-hidroxifenil)ciclohexanamina (7,69 g) e paládio sobre carvão (800 mg) em metanol (300 ml) é agitada sob temperatura de cerca de 40 °C por oito horas sob pressão de 15 bar de di-
5 hidrogênio. Filtragem sobre celite e evaporação do solvente sob pressão reduzida gera 4,9 g de *trans*-4-(hidroxifenil)ciclohexanamina na forma de pó branco. *trans*-*N*-Benzil-4-(4-hidroxifenil)ciclohexanamina pode ser preparada conforme descrito no documento WO 01/81295 (Warner-Lambert Company).

(F) Preparação alternativa: *trans*-*N,N*-dimetil-4-(4-hidroxifenil)-
10 ciclohexanamina:

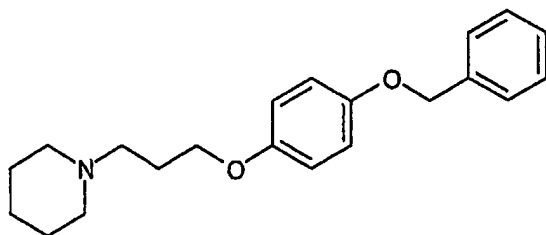
A solução de cloridrato de *trans*-4-(4-hidroxifenil)-*N*-metilciclohexanamina (1,15 g) em dioxano (50 ml), solução de formaldeído aquoso (3,7 ml, 37%) e sal monossódico de ácido fosforoso (49 ml, 1 N), adiciona-se solução aquosa concentrada de hidróxido de sódio até pH neutro.
15 A solução é agitada sob temperatura de cerca de 60 °C por duas horas, resfriada à temperatura ambiente e trazida até pH 7-8 por meio da adição de solução aquosa concentrada de hidróxido de sódio. Evaporação de dioxano causa precipitação. O precipitado é filtrado e lavado com água e dietil éter em seguida para gerar 1,78 g de *trans*-*N,N*-dimetil-4-(4-hidróxi-
20 fenil)ciclohexanamina na forma de sólido branco.

(G) *trans*-4-(4-Hidroxifenil)-*N*-metilciclohexanamina

Mistura de 4-(4-hidroxifenil)ciclohexanona (3 g) em tetraidrofurano (20 ml) e solução de metilamina em tetraidrofurano (7,9 ml, 2 M) é agitada por uma noite à temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida,
25 dissolvida em mistura de diclorometano e metanol (30 ml, 1/1) e resfriada sob temperatura de cerca de 0 °C. Adiciona-se boroidreto de sódio (822 mg) parceladamente e a mistura é agitada à temperatura ambiente por uma hora. O precipitado é filtrado e lavado com óxido de dietila para gerar 1,1 g de *trans*-4-

(4-hidroxifenil)-*N*-metilciclohexanamina utilizada sem purificação adicional.

EXEMPLO 13



Oxalato de 1-{3-[4-(benzilóxi)fenóxi]propil}piperidina:

5 (A) Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1§D, mas a partir de *O*-benzil-4-(3-cloropropóxi)fenol (500 mg), piperidina (357 μ l) e carbonato de potássio (749 mg) em *N,N*-dimetilformamida (10 ml) gera, após a formação de sais com ácido oxálico em etanol, 459 mg de oxalato de 1-{3-[4-(benzilóxi)fenóxi]propil}piperidina na forma de sólido
10 branco.

NMR ¹H: oxalato (DMSO)

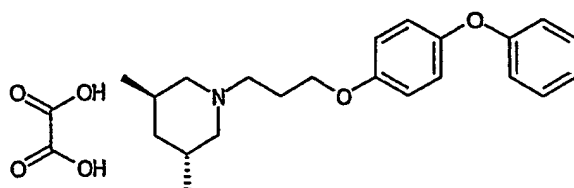
7,34 (m, 5H, arom.), 6,91 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H, arom.), 6,83 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H, arom.), 5,00 (s, 2H, PhCH₂O), 3,93 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H, CH₂O), 3,07 (m, 6H, 3 CH₂N), 2,05 (m, 2H, CH₂), 1,69 (m, 4H, CH₂), 1,50 (m, 2H,
15 CH₂).

(B) *O*-benzil-4-(3-cloropropóxi)fenol pode ser preparado conforme segue:

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1§E, mas a partir de 4-benziloxifenol (2 g), carbonato de potássio (6,90 g) e 1-bromo-3-cloropropano (4,94 ml) em *N,N*-dimetilformamida (10 ml) gera 2,07 g de *O*-benzil-4-(3-cloropropóxi)fenol na forma de sólido branco.
20

R_f TLC (heptano/acetato de etila 1/1) = 0,8

EXEMPLO 14



trans-1-{3-[4-(fenóxi)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina:

(A) Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1§D, mas a partir de 4-(3-cloropropóxi)-*O*-fenilfenol (130 mg), *trans*-3,5-dimetilpiperidina (112 mg), carbonato de potássio (300 mg) e quantidade catalítica de iodeto de potássio em *N,N*-dimetilformamida (10 ml) gera, após a formação de sais com ácido oxálico em etanol, 65 mg de *trans*-1-{3-[4-(fenóxi)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina na forma de sólido branco.

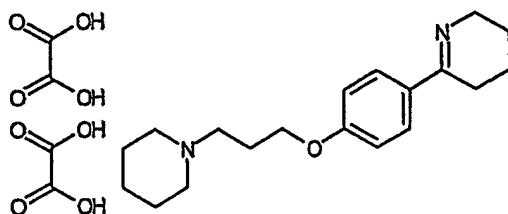
NMR ¹H: oxalato (DMSO)

7,32 (m, 2H, arom.), 7,95 (m, 7H, arom.), 3,99 (t, J = 5,8 Hz, 2H, CH₂O), 3,2-2,5 (m, 6H, 3 CH₂N), 2,06 (m, 4H, CH₂, 2CH), 1,35 (m, 2H, CH₂), 0,96 (2d, J = 5,9 Hz, J = 5,9 Hz, 6H, 2 CH₃).

(B) 4-(3-Cloropropóxi)-*O*-fenilfenol pode ser preparado conforme segue:

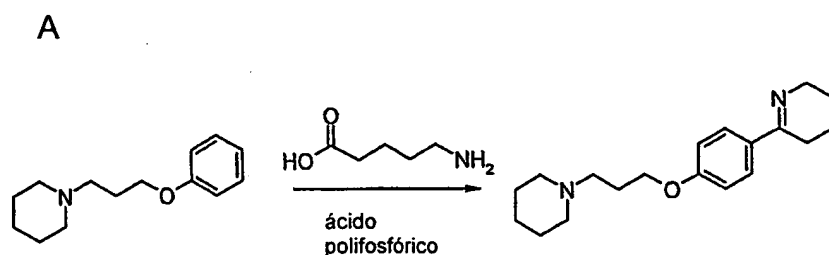
Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1§E, mas a partir de 4-fenoxifenol (950 mg), carbonato de potássio (3,2 g) e 1-bromo-3-cloropropano (2,5 ml) em *N,N*-dimetilformamida (5 ml) gera 0,50 g de 4-(3-cloropropóxi)-*O*-fenilfenol utilizado sem nenhuma purificação adicional.

EXEMPLO 15



Dioxalato de 6-[4-(3-piperidinopropóxi)fenil]-2,3,4,5-

20 tetraidropiridina



Mistura de oxalato de 1-(3-fenoxipropil)piperidina (0,2 g), ácido 5-aminopentanóico (0,076 g) e ácido polifosfórico (2 g) é agitada sob temperatura de cerca de 100 °C por uma hora. A mistura é resfriada à temperatura ambiente, diluída com água (25 ml), tornada alcalina por meio da adição de solução aquosa concentrada de hidróxido de sódio com resfriamento externo e extraída por duas vezes com acetato de etila (25 ml). As camadas orgânicas são reunidas, lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (25 ml), secas sobre sulfato de magnésio e purificadas por meio de cromatografia sobre sílica gel. Frações que contêm o produto esperado são reunidas, concentradas sob pressão reduzida para gerar 0,172 g de 6-[4-(3-piperidinopropóxi)fenil]-2,3,4,5-tetraidropiridina que é dissolvida em etanol (2 ml). Adiciona-se solução de ácido oxálico (0,104 g) em etanol (0,5 ml). O precipitado que aparece mediante repouso é filtrado, enxaguado com etanol e seco para gerar 200 mg de oxalato de 6-[4-(3-piperidinopropóxi)fenil]-2,3,4,5-tetraidropiridina na forma de pó branco em fusão a 104 °C.

NMR ¹H: oxalato (DMSO)

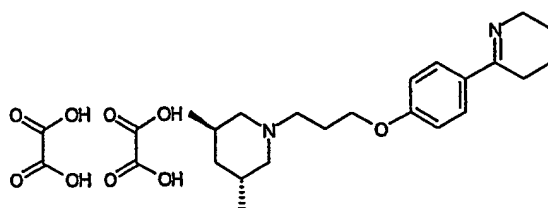
7,88 (d, J = 8,7 Hz, 2H, arom.), 7,06 (d, J = 8,7 Hz, 2H, arom.), 4,11 (t, J = 5,9 Hz, 2H, CH₂O), 3,67 (m, 2H, CH₂N=), 3,3-2,8 (m, 8H, 3 CH₂N, CH₂C=N), 2,13 (m, 2H, CH₂), 1,72 (m, 8H, 4 CH₂), 1,50 (m, 2H, CH₂).

(B) Oxalato de 1-(3-fenoxipropil)piperidina pode ser preparado conforme segue:

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1§D, mas a partir de O-(3-cloropropil)fenol (382 mg), piperidina (0,79 ml), carbonato de potássio

(1,66 g) e quantidade catalítica de iodeto de potássio em *N,N*-dimetilformamida (20 ml) geram, após a formação de sais com ácido oxálico em etanol, 729 mg de oxalato de 1-(3-fenoxipropil)piperidina na forma de sólido branco que se funde a 183 °C.

5

EXEMPLO 16

Dioxalato de *trans*-6-{4-[3-(3,5-dimetilpiperidino)propóxi]fenil}-2,3,4,5-tetraidropiridina

(A) Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1§D, mas a partir de 6-[4-(3-cloropropóxi)fenil]-2,3,4,5-tetraidropiridina (755 mg), mistura comercial de *cis* e *trans*-3,5-dimetilpiperidina (0,796 ml), carbonato de potássio (1,24 g) e quantidade catalítica de iodeto de potássio em *N,N*-dimetilformamida (20 ml) gera, após duas cromatografias sobre sílica gel, a primeira com gradiente de diclorometano/metanol de 98/2 a 95/5, a segunda com gradiente de óxido de dietila/ligroína/trietilamina de 50/49/1 a 75/25/1 e formação de sais com ácido oxálico em etanol e óxido de dietila, 83 mg de dioxalato de *trans*-6-{4-[3-(3,5-dimetilpiperidino)propóxi]fenil}-2,3,4,5-tetraidropiridina na forma de sólido branco em fusão a 72 °C.

NMR ¹H: oxalato (DMSO)

7,89 (d, J = 8,7 Hz, 2H, arom.), 7,07 (d, J = 8,7 Hz, 2H, arom.), 4,11 (t, J = 5,9 Hz, 2H, CH₂O), 3,68 (m, 2H, CH₂N=), 3,2-2,6 (m, 8H, 3 CH₂N, CH₂C=N), 2,11 (m, 4H, CH₂, 2 CH), 1,77 (m, 4H, 2 CH₂), 1,37 (m, 2H, CH₂), 0,96 (2d, J = 5,9 Hz, J = 5,9 Hz, 6H, 2 CH₃).

(B) 6-[4-(3-Cloropropóxi)fenil]-2,3,4,5-tetraidropiridina pode ser

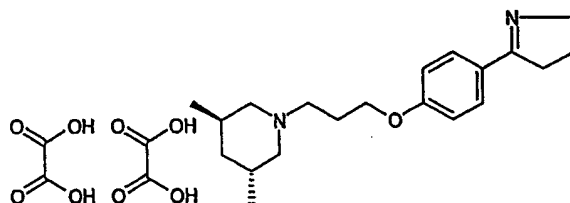
preparada conforme segue:

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 15§A, mas a partir de *O*-(3-cloropropil)fenol (3,55 g), ácido 5-aminopentanóico (2,39 g) e ácido polifosfórico (36 g) gera 1,563 g de 6-[4-(3-cloropropóxi)fenil]-2,3,4,5-tetrahidropiridina.

Rf TLC (diclorometano/metanol 95/5) = 0,3

O-(3-Cloropropil)fenol pode ser adquirido na Aldrich Rare Chemicals and Salor.

EXEMPLO 17



10 Dioxalato de *trans*-1-{3-[4-(4,5- diidro -3*H*-pirrol-2-il)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina

(A) Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1§D, mas a partir de 2-[4-(3-cloropropóxi)fenil]-4,5- diidro -3*H*-pirrol (832 mg), mistura comercial de *cis* e *trans*-3,5-dimetilpiperidina (0,929 ml), carbonato de potássio (1,45 g) e
15 quantidade catalítica de iodeto de potássio em *N,N*-dimetilformamida (20 ml) gera, após duas cromatografias sobre sílica gel, a primeira com gradiente de diclorometano/metanol de 98/2 a 95/5, a segunda com óxido de dietila/ligroína/trietilamina 50/49/1 e formação de sais com ácido oxálico em etanol e
20 il)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina na forma de sólido branco que se funde a 83 °C.

NMR ¹H: oxalato (DMSO)

7,87 (d, J = 8,7 Hz, 2H, arom.), 7,03 (d, J = 8,7 Hz, 2H, arom.), 4,09 (t, J = 5,9 Hz, 2H, CH₂O), 3,94 (m, 2H, CH₂N=), 3,2-2,5 (m, 8H, 3 CH₂N,

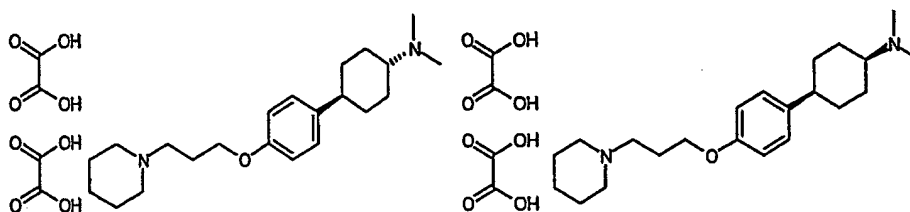
CH₂C=N), 2,03 (m, 6H, 2 CH₂, 2 CH), 1,35 (m, 2H, CH₂), 0,96 (2d, J = 5,6 Hz, J = 5,6 Hz, 6H, 2 CH₃).

(B) 2-[4-(3-Cloropropóxi)fenil]-4,5- diidro -3*H*-pirrol pode ser preparado conforme segue:

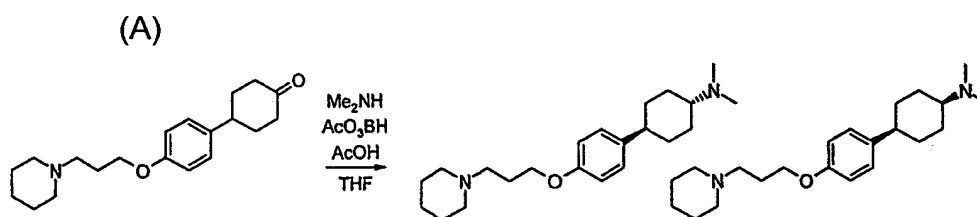
- 5 Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 15A, mas a partir de *O*-(3-cloropropil)fenol (3,41 g), ácido 4-aminobutanóico (2,06 g) e ácido polifosfórico (36 g) gera 0,44 g de 2-[4-(3-cloropropóxi)fenil]-4,5- diidro -3*H*-pirrol.

Rf TLC (diclorometano/metanol 95/5) = 0,23

EXEMPLO 18



- 10 Dioxalato de 1-{3-[4-(*cis*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina e dioxalato de 1-{3-[4-(*trans*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina:



- 15 A solução de 1-{3-[4-(4-oxociclohexil)fenóxi]propil}piperidina (740 mg) em tetraidrofurano (9 ml), adicionou-se sucessivamente solução 2 M de dimetilamina em tetraidrofurano (2,3 ml), ácido acético (141 µl) e triacetoxiboroidreto de sódio (845 mg). A mistura foi agitada por três horas à temperatura ambiente.

- 20 Agrega-se quantidade adicional de solução 2M de dimetilamina em tetraidrofurano (0,7 ml), triacetoxiboroidreto de sódio (253 mg) e ácido acético (42 µl). A mistura é agitada por uma hora à temperatura ambiente e, em

seguida, adiciona-se solução aquosa saturada de hidrogeniocarbonato de sódio (30 ml). A mistura é extraída com acetato de etila (três vezes 50 ml). Os extratos combinados são secos sobre sulfato de magnésio, concentrados sob pressão reduzida e purificados por meio de cromatografia sobre sílica gel com gradiente de ligroína/óxido de dietila/trietilamina/metanol de 80/20/1/0,1 a 20/80/1/0,1, em seguida com gradiente de óxido de dietila/trietilamina/metanol de 100/1/0,1 a 90/1/10. Frações que contêm os produtos são reunidas e concentradas sob pressão reduzida.

Os produtos a seguir são obtidos em ordem de eluição: 348 mg de 1-{3-[4-(4-dimetilaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina (isômero A) na forma de óleo amarelo e 187 mg de 1-{3-[4-(*cis*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina (isômero B) na forma de sólido amarelo.

Estes dois isômeros são salinizados separadamente com 182 mg e 98 mg de ácido oxálico, respectivamente, em etanol para gerar 466 mg de dioxalato de 1-{3-[4-(4-dimetilaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina (isômero A) e 280 mg de dioxalato de 1-{3-[4-(4-dimetilaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina (isômero B).

NMR ¹H: oxalato (DMSO)

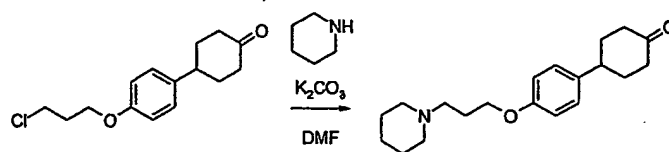
20 Isômero A:

7,19 (d, J = 8,5 Hz, 2H, arom.), 6,83 (d, J = 8,5 Hz, 2H, arom.), 3,96 (t, J = 5,9 Hz, 2H, CH₂O), 2,90 (m, 7H, 3 CH₂N, CHN), 2,62 (m, 6H, 2 CH₃N), 2,47 (m, 1H, CHAr), 2,0-1,3 (m, 16H, 8 CH₂).

Isômero B:

25 7,09 (d, J = 8,6 Hz, 2H, arom.), 6,82 (d, J = 8,6 Hz, 2H, arom.), 3,94 (t, J = 6,0 Hz, 2H, CH₂O), 3,07 (m, 1H, CHN), 2,82 (m, 6H, 3 CH₂CN), 2,65 (m, 6H, 2 CH₃N), 2,38 (m, 1H, CHAr), 1,90 (m, 6H, 3 CH₂), 1,60 (m, 10H, 5 CH₂).

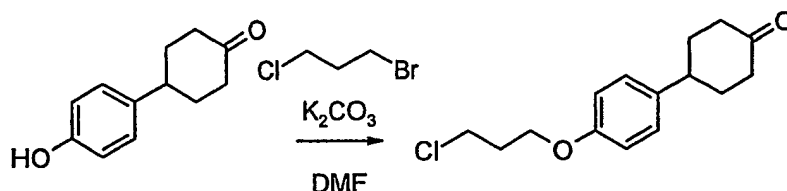
(B)



1-{3-[4-(4-Oxociclohexil)fenóxi]propil}piperidina pode ser preparada conforme segue:

Suspensão de carbonato de potássio (3,11 g) em mistura de 4-[4-(3-cloropropóxi)fenil]ciclohexano (2 g), piperidina (2,22 ml) e *N,N*-dimetilformamida (40 ml) é aquecida por três horas sob temperatura de cerca de 110 °C, agitada em seguida por vinte horas à temperatura ambiente. A mistura é concentrada sob pressão reduzida e dissolvida em acetato de etila (150 ml) e água (150 ml). A fase orgânica é lavada por duas vezes com água (100 ml), seca sobre sulfato de magnésio, concentrada sob pressão reduzida e purificada por meio de cromatografia sobre sílica gel com gradiente de diclorometano/metanol de 95/5 a 90/10. Frações que contêm o produto são reunidas e concentradas sob pressão reduzida, gerando 1,94 g de 1-{3-[4-(4-oxociclohexil)fenóxi]propil}-piperidina na forma de sólido amarelo utilizado sem purificação adicional.

(C)

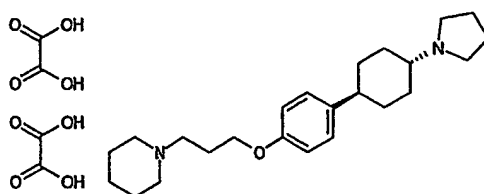


4-[4-(3-Cloropropóxi)fenil]ciclohexanona pode ser preparada conforme segue:

Suspensão de carbonato de potássio (12,4 g) em mistura de 4-(4-hidroxifenil)ciclohexanona (3,42 g) e *N,N*-dimetilformamida (18 ml) é agitada

por 24 horas à temperatura ambiente. Adiciona-se óxido de dietila (63 ml) e a mistura é filtrada. A parte insolúvel é enxaguada por duas vezes com óxido de dietila (15 ml). Fases orgânicas são reunidas e lavadas com água (50 depois 30 ml), secas sobre sulfato de magnésio e concentradas sob pressão reduzida, gerando 4,6 g de 4-[4-(3-cloropropóxi)fenil]ciclohexanona na forma de sólido branco, utilizado sem purificação adicional.

EXEMPLO 19



Dioxalato de 1-{3-[4-(*cis*-4-tetrametilenoaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina e dioxalato de 1-{3-[4-(*trans*-4-tetrametilenoaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina

Segundo o procedimento descrito no Exemplo 18§A, mas a partir de 1-{3-[4-(4-oxociclohexil)fenóxi]propil}piperidina (0,5 g), pirrolidina (159 μ l), ácido acético (91 μ l) e triacetoxiboroidreto de sódio (504 mg) em tetraidrofurano (6 ml), são obtidos os produtos a seguir em ordem de eluição, após a formação de sais com ácido oxálico, 292 mg de 1-{3-[4-(4-pirrolidinociclohexil)fenóxi]propil}piperidina (isômero A) em fusão a 168 °C e 168 mg de 1-{3-[4-(4-pirrolidinociclohexil)fenóxi]propil}piperidina (isômero B) em fusão a 160 °C.

NMR ¹H: oxalato (DMSO)

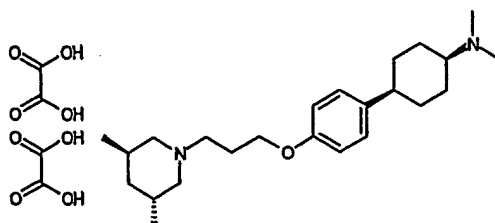
20 Isômero A:

7,19 (d, J = 8,5 Hz, 2H, arom.), 6,81 (d, J = 8,5 Hz, 2H, arom.), 3,96 (t, J = 5,9 Hz, 2H, CH₂O), 3,17 (m, 4H, 2 CH₂N), 3,09 (m, 1H, CHN), 2,88 (m, 6H, 3 CH₂N), 2,59 (m, 1H, CHAr), 2,0-1,3 (m, 20H, 10 CH₂).

Isômero B:

7,10 (d, J = 8,5 Hz, 2H, arom.), 6,82 (d, J = 8,5 Hz, 2H, arom.), 3,96 (t, J = 5,9 Hz, 2H, CH₂O), 3,15 (m, 11H, 5 CH₂N, CHN), 2,40 (m, 1H, CHAr), 2,2-1,3 (m, 20H, 10 CH₂).

EXEMPLO 20



5 Dioxalato de *trans*-1-{3-[4-(*cis*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina e dioxalato de *trans*-1-{3-[4-(*trans*-4-dimetilaminociclohex-1-il)-fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina

(A) Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 18§A, mas a partir de *trans*-3,5-dimetil-1-{3-[4-(4-oxociclohexil)fenóxi]propil}piperidina (780 mg), solução de 2M de dimetilamina em tetraidrofurano (1,36 ml), ácido acético (136 µl) e triacetoxiboroidreto de sódio (722 mg) em tetraidrofurano (8 ml), os produtos a seguir são obtidos em ordem de eluição, após a formação de sais com ácido oxálico, 292 mg de *trans*-3,5-dimetil-1-{3-[4-(4-dimetilaminociclohexil)fenóxi]propil}piperidina (isômero A) em fusão a 98 °C e

10 393 mg de *trans*-3,5-dimetil-1-{3-[4-(4-dimetilaminociclohexil)fenóxi]propil}piperidina (isômero B) em fusão a 162 °C.

NMR ¹H: oxalato (DMSO)

Isômero A:

7,19 (d, J = 8,5 Hz, 2H, arom.), 6,82 (d, J = 8,5 Hz, 2H, arom.),

20 3,95 (t, J = 5,9 Hz, 2H, CH₂O), 3,09 (m, 1H, CHN), 2,68 (m, 10H, 2 CH₂N, 2 CH₃N), 2,46 (m, 3H, CH₂N, CHAr), 2,0-1,5 (m, 12H, 5 CH₂, 2 CH), 1,29 (m, 2H, CH₂), 0,92 (2d, J = 6,8 Hz, J = 6,8 Hz, 6H, 2 CH₃).

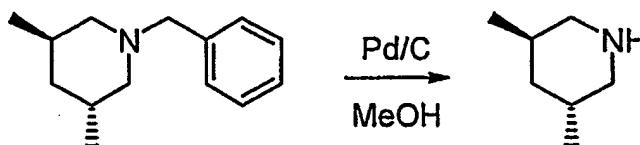
Isômero B:

7,10 (d, J = 8,5 Hz, 2H, arom.), 6,82 (d, J = 8,5 Hz, 2H, arom.), 3,95 (t, J = 5,9 Hz, 2H, CH₂O), 3,14 (m, 1H, CHN), 2,72 (m, 10H, 2 CH₂N, 2 CH₃N), 2,46 (m, 3H, CH₂N, CHAr), 2,1-1,8 (m, 8H, CH₂, 2 CH, 4 CH₂ eq.), 1,7-1,2 (m, 6H, CH₂, 4 CH₂ ax.), 0,92 (2d, J = 6,8 Hz, J = 6,8 Hz, 6H, 2 CH₃).

5 (B) *trans*-3,5-Dimetil-1-{3-[4-(4-oxociclohexil)fenóxi]propil}piperidina pode ser preparada conforme segue:

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 18§B, mas a partir de carbonato de potássio (1,71 g), 4-[4-(3-cloropropóxi)fenil]ciclohexanona (1,5 g), cloridrato de *trans*-3,5-dimetilpiperidina (1,01 g) e *N,N*-dimetilformamida (20 ml), purificação do produto bruto com duas cromatografias com gradiente de heptano e acetato de etila de 4/1 a 0/1 para a primeira e ligroína/óxido de dietila/trietilamina de 80/20/1 a 50/50/1 para a segunda, obtém-se 303 mg de *trans*-3,5-dimetil-1-{3-[4-(4-oxociclohexil)fenóxi]propil}piperidina.

(C)



15 Cloridrato de *trans*-3,5-dimetilpiperidina pode ser preparado conforme segue:

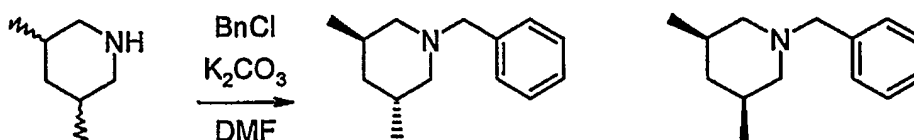
Suspensão de paládio a 10% sobre carvão (1,5 g) em mistura de *trans*-1-benzil-3,5-dimetilpiperidina (7,65 g) e metanol (100 ml) é agitada sob 15 bar de di-hidrogênio a 40 °C por quinze horas. O meio de reação é filtrado sobre almofada de celite e adiciona-se solução em éter de ácido clorídrico. O cloridrato é filtrado e seco para gerar 3,43 g de cloridrato de *trans*-3,5-dimetilpiperidina na forma de sólido rosa utilizado sem purificação adicional.

NMR ¹H: cloridrato (DMSO)

2,90 (m, 2H, CH₂CN), 2,63 (m, 2H, CH₂N), 1,95 (m, 2H, 2 CH), 1,37

(dd, $J = 5,7$ Hz, $J = 5,7$ Hz, 2H, CH₂), 0,95 (2d, $J = 7,1$ Hz, $J = 7,1$ Hz, 6H, 2 CH₃).

(D)



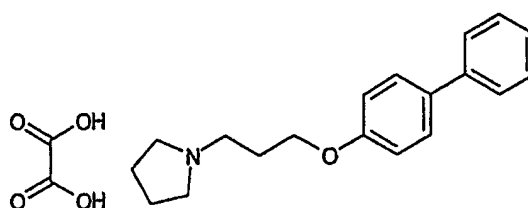
trans-1-Benzil-3,5-dimetilpiperidina pode ser preparada conforme segue:

- 5 Suspensão de carbonato de potássio (83 g) em mistura de cloreto de benzila (37 g), 3,5-dimetilpiperidina (30 g de mistura comercial de isômeros *cis* e *trans*) e *N,N*-dimetilformamida (200 ml) é agitada por quinze horas sob temperatura de cerca de 60 °C. A mistura é filtrada, concentrada sob pressão reduzida e diluída em acetato de etila. A fase
- 10 orgânica é lavada com água, seca sobre sulfato de magnésio, concentrada sob pressão reduzida e purificada por meio de cromatografia sobre sílica gel com mistura de óxido de dietila/ligroína/trietilamina 20/80/1 como eluente para gerar 8 g de *trans*-1-benzil-3,5-dimetilpiperidina na forma de óleo incolor utilizado sem purificação
- 15 adicional.

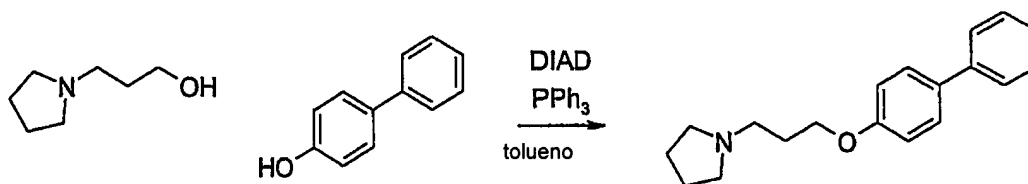
NMR ¹H (DMSO)

- 7,28 (m, 5H, arom.), 3,52 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H, CH₂Ph), 3,37 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H, CH₂Ph), 2,38 (m, 2H, CH₂N), 2,06 (m, 2H, CH₂N), 1,90 (m, 2H, 2 CH), 1,29 (dd, $J = 5,7$ Hz, $J = 5,7$ Hz, 2H, CH₂), 0,96 (2d, $J = 7,1$ Hz, $J = 7,1$ Hz,
- 20 6H, 2 CH₃).

EXEMPLO 21



Oxalato de 1-{3-[(bifenil-4-il)óxi]propil}pirrolidina



Mistura de 1-(3-hidroxipropil)pirrolidina (400 mg), trifenilfosfina (812 mg) em tolueno (18 ml) é agitada por cinco minutos à temperatura ambiente e adiciona-se em seguida 1-hidroxibifenila (493 mg). A mistura é resfriada e adiciona-se azodicarboxilato de diisopropila (609 μ l). A mistura é agitada por 48 horas à temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida e diluída com acetato de etila. A camada orgânica é lavada com água e extraída com solução aquosa de 1N clorídrico. A fase aquosa é lavada com acetato de etila, tornada

10 alcalina em seguida com solução aquosa de 5N hidróxido de sódio e extraída por duas vezes com acetato de etila. Estes extratos são reunidos, secos sobre sulfato de magnésio, concentrados sob pressão reduzida, diluídos com óxido de dietila e misturados com solução de ácido oxálico (169 mg) dissolvido em acetona. O precipitado é filtrado,

15 lavado com óxido de dietila e seco para gerar 480 mg de oxalato de 1-{3-[(bifenil-4-il)óxi]propil}pirrolidina na forma de sólido branco com fusão a 201 °C.

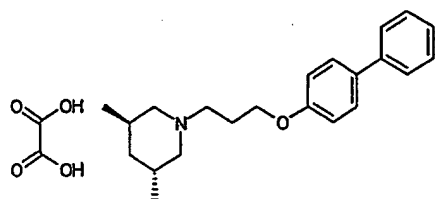
NMR ¹H: oxalato (DMSO)

7,58 (m, 4H, arom.), 7,40 (m, 2H, arom.), 7,27 (m, 1H, arom.),

20 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 2H, arom.), 4,06 (t, J = 6,0 Hz, 2H, CH₂O), 3,22 (m, 6H, 3 CH₂N), 2,10 (m, 2H, CH₂), 1,91 (m, 4H, 2 CH₂).

1-(3-Hidroxipropil)pirrolidina pode ser obtida conforme descrito por J. Cossy e M. Guha, *Tetrahedron Lett.*, 35 (11) 1715-8 (1994).

EXEMPLO 22



Oxalato de *trans*-1-{3-[(bifenil-4-il)óxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina

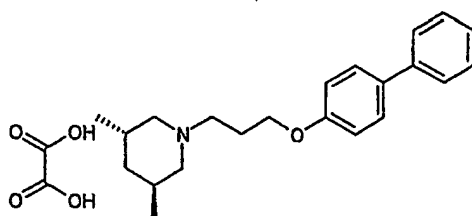
Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1§D, mas a partir de 1-(3-cloropropóxi)bifenila (1,23 g), mistura comercial de *cis* e *trans*-3,5-dimetilpiperidina (1,32 ml), carbonato de potássio (2,07 g) e quantidade catalítica de
 5 iodeto de potássio em *N,N*-dimetilformamida (20 ml) gera, após formação de sais com ácido oxálico (85 mg), 349 mg de oxalato de *trans*-1-{3-[(bifenil-4-il)óxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina na forma de pó branco em fusão a 176 °C.

NMR ¹H: oxalato (DMSO)

7,58 (m, 4H, arom.), 7,40 (m, 2H, arom.), 7,29 (m, 1H, arom.),
 10 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 2H, arom.), 4,05 (t, J = 5,8 Hz, 2H, CH₂O), 3,05 (m, 4H, 2 CH₂N), 2,75 (m, 2H, CH₂N), 2,08 (m, 4H, CH₂, 2 CH), 1,37 (m, 2H, CH₂), 0,96 (2d, J = 6,8 Hz, J = 6,8 Hz, 6H, 2 CH₃).

1-(3-Cloropropóxi)bifenila pode ser preparado conforme descrito por A. Rampa *et al*, *J. Med. Chem.* 44 (23) 3810-20 (2001) ou D. A. Walsh *et al*,
 15 *J. Med. Chem.* 32 (1) 105-8 (1998).

EXEMPLO 23



Oxalato de (3*S*, 5*S*)-1-{3-[(bifenil-4-il)óxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina

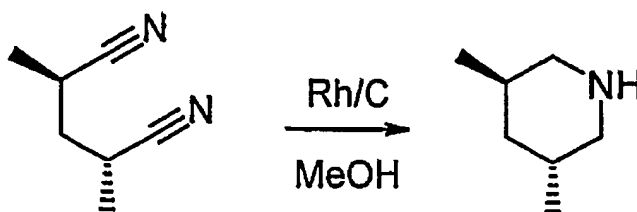
(A) Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1§D, mas a

partir de 1-(3-cloropropóxi)bifenila (440 mg), (3*S*, 5*S*)-3,5-dimetilpiperidina (230 mg), carbonato de potássio (800 mg) e quantidade catalítica de iodeto de potássio em *N,N*-dimetilformamida (10 ml) gera, após formação de sais com ácido oxálico, 34 mg de oxalato de (3*S*, 5*S*)-1-{3-[(bifenil-4-il)óxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina na forma de pó branco.

NMR ¹H: oxalato (DMSO)

7,58 (m, 4H, arom.), 7,40 (m, 2H, arom.), 7,29 (m, 1H, arom.), 7,00 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, arom.), 4,05 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H, CH₂O), 3,05 (m, 4H, 2 CH₂N), 2,75 (m, 2H, CH₂N), 2,08 (m, 4H, CH₂, 2 CH), 1,37 (m, 2H, CH₂), 0,96 (2d, *J* = 6,8 Hz, *J* = 6,8 Hz, 6H, 2 CH₃).

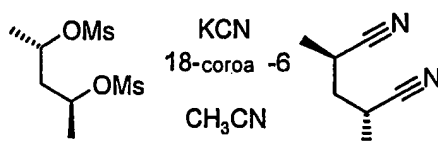
(B)



(3*S*, 5*S*)-3,5-dimetilpiperidina pode ser obtida conforme segue:

Suspensão de ródio a 5% sobre alumina (13 g) em solução de (2*S*, 4*S*)-2,4-dimetilpentanodinitrila (6,5 g) em 400 ml de metanol é agitada sob atmosfera de di-hidrogênio por 24 horas à temperatura ambiente. A mistura é filtrada sobre almofada de celite e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida e purificado por meio de cromatografia sobre sílica gel com gradiente de diclorometano e metanol de 95/5 a 90/10. Frações que contêm o produto esperado são reunidas e concentradas sob pressão reduzida para gerar 650 mg de (3*S*, 5*S*)-3,5-dimetilpiperidinas na forma de óleo com coloração laranja utilizado sem nenhuma purificação adicional.

(C)

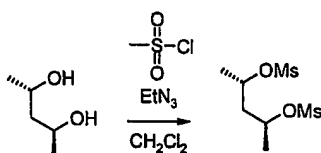


(2S, 4S)-2,4-Dimetilpentanodinitrila pode ser obtida conforme segue:

Suspensão de cianeto de potássio (36 g) em solução de dimetanossulfonato de (2R, 4R)-2,4-pentanodiol (36 g) dissolvido em acetonitrila (77 ml) é agitada por uma noite sob refluxo. A mistura é repartida entre diclorometano (200 ml) e água (150 ml). A camada orgânica é extraída por seis vezes com diclorometano. Os extratos orgânicos combinados são secos sobre sulfato de magnésio, concentrados sob pressão reduzida e purificados por meio de cromatografia sobre sílica gel utilizando gradiente de heptano e acetato de etila de 4/1 a 2/1 para gerar 8,3 g de (2S, 4S)-2,4-dimetilpentanodinitrila na forma de sólido amarelo utilizado sem purificação adicional.

R_f TLC (heptano/acetato de etila 2/1) = 0,5

(D)

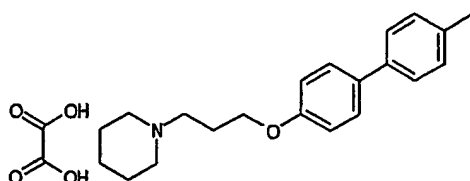


Dimetanossulfonato de (2R, 4R)-2,4-pentanodiol pode ser obtido conforme segue:

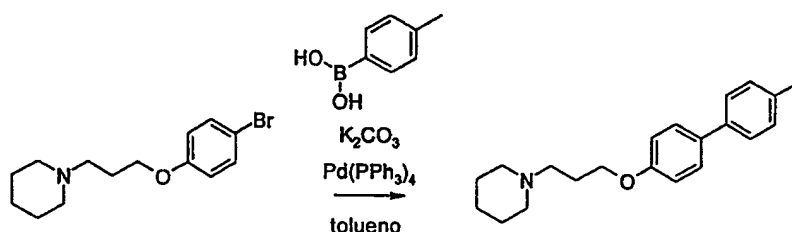
Solução de (2R, 4R)-2,4-pentanodiol (15,0 g), trietilamina (45,2 ml) e diclorometano (350 ml) é resfriada sob temperatura de cerca de 0 °C. Cloreto de metanossulfonila (24,5 ml) é adicionado em gotas. A mistura é agitada por três horas sob temperatura de cerca de 0 °C, hidrolisada com solução clorídrica aquosa de 1,5 N (100 ml) e extraída com diclorometano. Os extratos orgânicos são reunidos, lavados e solução aquosa saturada de hidrogeniocarbonato de sódio, em seguida solução aquosa saturada de cloreto

de sódio, secos sobre sulfato de magnésio e concentrados sob pressão reduzida para gerar 36,06 g de dimetanossulfonato de (2*R*, 4*R*)-2,4-pentanodiol na forma de óleo marrom utilizado sem purificação adicional.

EXEMPLO 24



5 Oxalato de 1-{3-[(4'-metilbifenil-4-il)óxi]propil}piperidina



Suspensão de carbonato de potássio (290 mg) e paládio tetraquistrifenilfosfina (49 mg) em solução de 1-[3-(4-bromofenóxi)propil]piperidina (250 mg) e ácido 4-metilbenzenoborônico (228 mg) em tolueno (5 ml) é aquecida por uma noite sob temperatura de cerca de 10 100 °C. A mistura é diluída com acetato de etila (200 ml), lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (3 ml), seca sobre sulfato de magnésio, concentrada sob pressão reduzida e purificada por meio de cromatografia sobre sílica gel com diclorometano, depois diclorometano/metanol/amônia 99/1/0,5. Frações que contêm o produto 15 esperado são reunidas, concentradas sob pressão reduzida e salinizadas com ácido oxálico para gerar 70 mg de oxalato de 1-{3-[(4'-metilbifenil-4-il)óxi]propil}piperidina na forma de sólido branco que se funde a 195 °C.

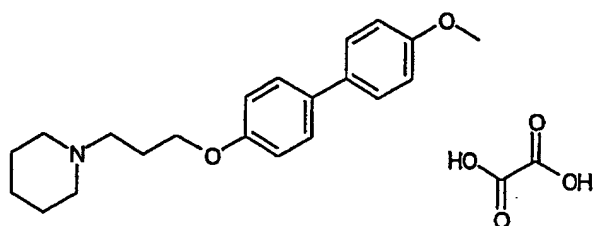
NMR ¹H oxalato (DMSO)

7,55 (d, J = 8,7 Hz, 2H, arom.), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 2H, arom.),
20 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 2H, arom.), 6,98 (d, J = 8,7 Hz, 2H, arom.), 4,02 (t, J = 6,0

Hz, 2H, CH₂O), 3,1 (m, 6H, 3 CH₂N), 2,29 (s, 3H, ArMe), 2,08 (m, 2H, CH₂), 1,71 (m, 4H, 2 CH₂), 1,50 (m, 2H, CH₂).

1-[3-(4-Bromofenóxi)propil]piperidina pode ser preparada conforme descrito em EP 9905744.

5

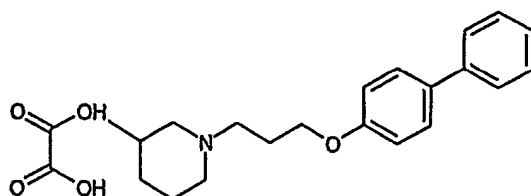
EXEMPLO 25

Oxalato de 1-[3-[(4'-metoxibifenil-4-il)óxi]propil]piperidina

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 24, mas a partir de 1-[3-(4-bromofenóxi)propil]piperidina (250 mg), carbonato de potássio (696 mg), ácido 4-metoxibenzenoborônico (638 mg) e paládio tetraquistrifenilfosfina (194 mg) em tolueno (7 ml) gera, após formação de sais com ácido oxálico, 174 mg de oxalato de 1-[3-[(4'-metoxibifenil-4-il)óxi]propil]piperidina na forma de sólido branco em fusão a 188 °C.

Oxalato de NMR ¹H (DMSO)

7,52 (d, J = 8,4 Hz, 4H, arom.), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 4H, arom.), 4,04 (t, J = 6,3 hz, 2H, CH₂O), 3,75 (s, 3H, CH₃O), 3,15-3,05 (m, 6H, 3 CH₂N), 2,10 (m, 2H, CH₂), 1,70 (m, 4H, 2 CH₂), 1,50 (m, 2H, CH₂).

EXEMPLO 26

Oxalato de (RS)-1-[3-[(bifenil-4-il)óxi]propil]-3-metilpiperidina

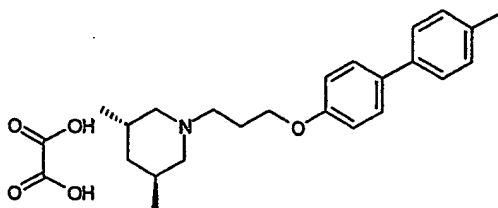
Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1§D, mas a partir

de 1-(3-cloropropóxi)bifenila (493 mg), (RS)-3-metilpiperidina (470 μ l), carbonato de potássio (830 mg) e quantidade catalítica de iodeto de potássio em *N,N*-dimetilformamida (10 ml) gera, após a formação de sais com ácido oxálico, 478 mg de oxalato de (RS)-1-{3-[(bifenil-4-il)óxi]propil}-3-metilpiperidina
 5 na forma de sólido branco que se funde a 173 °C.

NMR ¹H oxalato (DMSO)

7,58 (m, 4H, arom.), 7,37 (m, 2H, arom.), 7,28 (m, 1H, arom.), 6,99 (d, J = 8,7 Hz, 2H, arom.), 4,05 (t, J = 6,0 Hz, 2H, CH₂O), 3,35 (m, 2H, 2 CH₂N eq.), 3,08 (t, J = 7,7 Hz, 2H, CH₂N), 2,70 (m, 1H, 1 CH₂N ax.), 2,47 (m,
 10 1H, 1 CH₂N ax.), 2,14 (m, 2H, CH₂), 1,81 (m, 4H, CH₂, CH, 1 CH₂ eq.), 1,06 (m, 1H, 1 CH₂ ax.), 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 3H, CH₃).

EXEMPLO 27



Oxalato de *trans*-3,5-dimetil-1-{3-[(4'-metilbifenil-4-il)óxi]propil}
 piperidina

(A) Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1§D, mas a
 15 partir de 4-(3-cloropropóxi)-4'-metilbifenila (274 mg), 3,5-dimetilpiperidina (280 μ l de mistura comercial de isômeros *cis* e *trans*), carbonato de potássio (4,34 mg) e quantidade catalítica de iodeto de potássio em *N,N*-dimetilformamida (6,5 ml) gera, após duas cromatografias sobre sílica gel com óxido de
 20 dietila/ligroína/trietilamina 20/80/1 para a primeira e ligroína/trietilamina 100/1 depois 90/10/1 para a segunda e formação de sais com 14,3 mg de ácido oxálico em etanol, 47 mg de oxalato de *trans*-3,5-dimetil-1-{3-[(4'-metilbifenil-4-il)óxi]propil}piperidina na forma de sólido branco.

NMR ¹H oxalato (DMSO)

7,55 (d, J = 8,7 Hz, 2H, arom.), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 2H, arom.), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 2H, arom.), 6,97 (d, J = 8,7 Hz, 2H, arom.), 4,05 (t, J = 6,0 Hz, 2H, CH₂O), 3,10-2,6 (m, 6H, 3 CH₂N), 2,30 (s, 3H, ArCH₃), 2,07 (m, 4H, CH₂, 2 CH), 1,36 (m, 2H, CH₂), 0,96 (2d, J = 6,5 Hz, J = 6,5 Hz, 6H, 2CH₃).

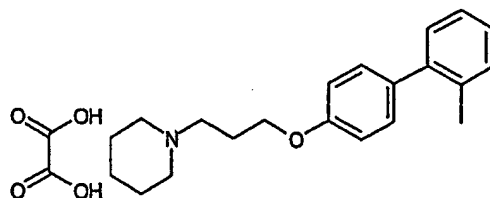
5 (B) 4-(3-Cloropropóxi)-4'-metilbifenila pode ser preparado conforme segue:

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1§E, mas a partir de 4-hidróxi-4'-metilbifenila (194 mg), carbonato de potássio (720 mg) e 1-bromo-3-cloropropano (517 µl) em *N,N*-dimetilformamida (1,5 ml) gera 274 g de
10 4-(3-cloropropóxi)-4'-metilbifenila.

Rf TLC (heptano/acetato de etila 2/1) = 0,82.

4-Hidróxi-4'-metilbifenila pode ser preparado conforme descrito por H. Sakurai *et al*, *J. Org. Chem.* 67 (8) 2721-2 (2002).

EXEMPLO 28



15 Oxalato de 1-{3-[(2'-metilbifenil-4-il)óxi]propil}piperidina

(A) Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1§D, mas a partir de 4-(3-cloropropóxi)-2'-metilbifenila (157 mg), piperidina (100 µl), carbonato de potássio (207 mg) e quantidade catalítica de iodeto de potássio em *N,N*-dimetilformamida (10 ml) gera, após formação de sais com ácido
20 oxálico, 77 mg de oxalato de 1-{3-[(2'-metilbifenil-4-il)óxi]propil}piperidina na forma de sólido branco que se funde a 173 °C.

NMR ¹H oxalato (DMSO)

7,20 (m, 6H, arom.), 6,979 (d, J = 8,6 Hz, 2H, arom.), 4,05 (t, J = 6,0 Hz, 2H, CH₂O), 3,11 (m, 6H, 3 CH₂N), 2,19 s, 3H, ArMe), 2,10 (m, 2H, CH₂),

1,70 (m, 4H, 2 CH₂), 1,50 (m, 2H, CH₂).

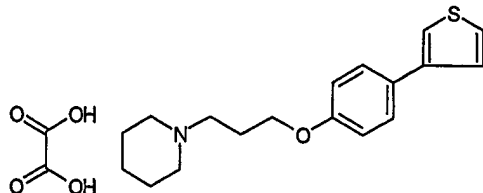
(B) 4-(3-Cloropropóxi)-2'-metilbifenila pode ser obtido conforme segue:

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1§E, mas a partir de 4-hidróxi-2'-metilbifenila (0,55 g), carbonato de potássio (2,07 g) e 1-bromo-3-cloropropano (1,48 ml) em *N,N*-dimetilformamida (20 ml) gera 913 mg de 4-(3-cloropropóxi)-2'-metibifenila utilizado sem purificação adicional.

Rf TLC (heptano/acetato de etila 2/1) = 0,7

4-Hidróxi-2'-metilbifenila pode ser obtido conforme descrito por M. P. Capparelli *et al*, *J. Org. Chem.* 52 (22) 4953-61 (1987) ou R. J. Edsall *et al*, *Bioorg. Med. Chem.* 11 (16) 3457-74 (2003).

EXEMPLO 29

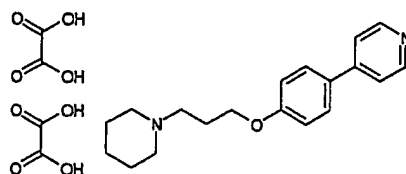


Oxalato de 1-{3-[4-(3-tienil)fenóxi]propil}piperidina

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 24, mas a partir de 1-[3-(4-bromofenóxi)propil]piperidina (250 mg), carbonato de potássio (695 mg), ácido tiofeno-3-borônico (536 mg) e paládio tetraquistrifenilfosfina (194 mg) em tolueno (5 ml) gera, após a formação de sais com ácido oxálico, 161 mg de oxalato de 1-{3-[4-(3-tienil)fenóxi]propil}piperidina na forma de sólido branco que se funde a 217 °C.

NMR ¹H oxalato (DMSO)

7,70 (s, 1H, tiofeno), 6,58 (m, 3H, 2 arom., 1 tiofeno), 7,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H, tiofeno), 6,94 (d, J = 8,6 Hz, 2H, arom.), 4,04 (t, J = 5,8 Hz, 2H, CH₂O), 3,10 (m, 6H, 3 CH₂N), 2,08 (m, 2H, CH₂), 1,70 (m, 4H, 2 CH₂), 1,50 (m, 2H, CH₂).

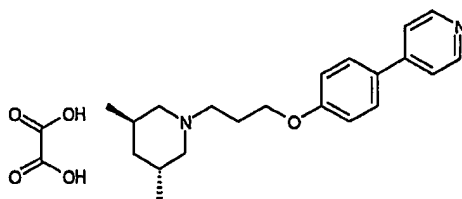
EXEMPLO 30

Oxalato de 1-[[3-[4-(4-piridil)fenóxi]propil]piperidina

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 24, mas a partir de 1-[3-(4-bromofenóxi)propil]piperidina (364 mg), carbonato de potássio (388 mg) em água (4 ml), ácido piridino-4-borônico (300 mg) e paládio tetraquitrifenilfosfina (141 mg) em tolueno (8 ml) gera, após a formação de sais com ácido oxálico, 116 mg de oxalato de 1-[[3-[4-(4-piridil)fenóxi]propil]piperidina.

NMR ¹H oxalato (DMSO)

8,56 (dd, J = 4,7 Hz, J = 1,4 Hz, 2H, piridina), 7,76 (d, J = 8,7 Hz, 2H, arom.), 7,65 (dd, J = 4,7 Hz, J = 1,4 Hz, 2H, piridina), 7,06 (d, J = 8,7 Hz, 2H, arom.), 4,09 (t, J = 6 Hz, 2H, CH₂O), 3,5-2,8 (m, 6H, 3 CH₂N), 2,12 (m, 2H, CH₂), 1,80-1,3 (m, 6H, 3 CH₂).

EXEMPLO 31Oxalato de *trans*-3,5-dimetil-1-[[3-[4-(4-piridil)fenóxi]propil]piperidina

(A) Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 24, mas a partir de *trans*-3,5-dimetil-1-[3-(4-bromofenóxi)propil]piperidina (326 mg), carbonato de potássio (414 mg) em água (4 ml), ácido piridino-4-borônico (246 mg) e paládio tetraquitrifenilfosfina (116 mg) em tolueno (8 ml) gera, após formação de sais com ácido oxálico, 80 mg de oxalato de *trans*-3,5-dimetil-1-[[3-[4-(4-piridil)fenóxi]propil]piperidina na forma de sólido branco.

NMR ¹H oxalato (DMSO)

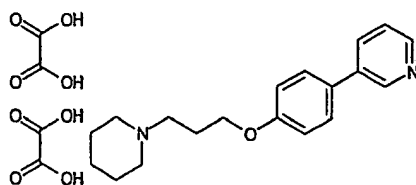
8,56 (d, J = 6,1 Hz, 2H, piridina), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 2H, arom.), 7,61 (d, J = 6,1 Hz, 2H, piridina), 7,05 (d, J = 8,7 Hz, 2H, arom.), 4,10 (t, J = 6,1 Hz, 2H, CH₂O), 2,93 (m, 4H, 2 CH₂N), 2,62 (m, 2H, CH₂N), 2,05 (m, 4H, CH₂, 2 CH), 1,35 (dd, J = 5,8 Hz, J = 5,8 Hz, 2H, CH₂), 0,96 (2d, J = 6,9 Hz, J = 6,9 Hz, 6H, 2 CH₃).

(B) *trans*-3,5-Dimetil-1-[3-(4-bromofenóxi)propil]piperidina pode ser preparada conforme segue:

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1§D, mas a partir de 1-bromo-4-(3-cloropropóxi)benzeno (383 mg), *trans*-3,5-dimetilpiperidina (663 mg), carbonato de potássio (1,06 g) e quantidade catalítica de iodeto de potássio em acetonitrila (10 ml) gera, após cromatografia sobre sílica gel utilizando gradiente de diclorometano/metanol de 0 a 2%, 585 mg de *trans*-3,5-dimetil-1-[3-(4-bromofenóxi)propil]piperidina na forma de óleo amarelo utilizado sem purificação adicional.

1-Bromo-4-(3-cloropropóxi)benzeno pode ser preparado conforme descrito por S. Yakabe *et al*, *Organic Preparations and Procedures International* (1998), 30 (2), 218-222.

EXEMPLO 32



Oxalato de 1-{3-[4-(3-piridil)fenóxi]propil}piperidina

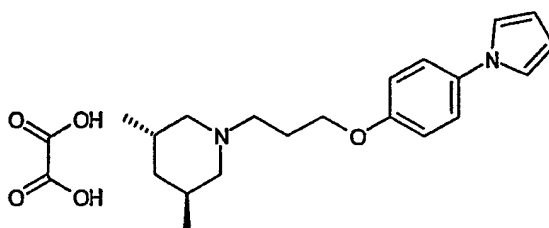
Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 24, mas a partir de 1-[3-(4-bromofenóxi)propil]piperidina (364 mg), carbonato de potássio (388 mg) em água (4 ml), ácido piridino-3-borônico (300 mg) e paládio tetraquitrifenilfosfina (141 mg) em tolueno (8 ml) gera, após formação de sais com ácido oxálico, 75 mg de oxalato de 1-{3-[4-(3-

piridil)fenóxi]propil}piperidina.

NMR ¹H oxalato (DMSO)

8,83 (d, J = 1,8 Hz, 1H, piridina), 8,49 (dd, J = 4,7 Hz, J = 1,4 Hz, 1H, piridina), 7,99 (dt, J = 7,9 Hz, J = 1,8 Hz, 1H, piridina), 7,66 (d, J = 8,7 Hz, 2H, arom.), 7,42 (dd, J = 4,7 Hz, J = 7,9 Hz, 1H, piridina), 7,05 (d, J = 8,7 Hz, 2H, arom.), 4,07 (t, J = 5,9 Hz, 2H, CH₂O), 3,11 (m, 6H, 3 CH₂N), 2,10 (m, 2H, CH₂), 1,70 (m, 4H, 2 CH₂), 1,50 (m, 2H, CH₂).

EXEMPLO 33



Oxalato de *trans*-3,5-dimetil-1-{3-[4-(pirrol-1-il)fenóxi]propil}piperidina

(A) Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1§D, mas a partir de 1-[4-(3-cloropropóxi)fenil]pirrol (236 mg), *trans*-3,5-dimetilpiperidina (190 mg), quantidade catalítica de iodeto de potássio e carbonato de potássio (600 mg) em *N,N*-dimetilformamida (10 ml) gera, após a formação de sais com ácido oxálico, 257 mg de oxalato de *trans*-3,5-dimetil-1-{3-[4-(pirrol-1-il)fenóxi]propil}piperidina na forma de sólido branco.

NMR ¹H oxalato (DMSO)

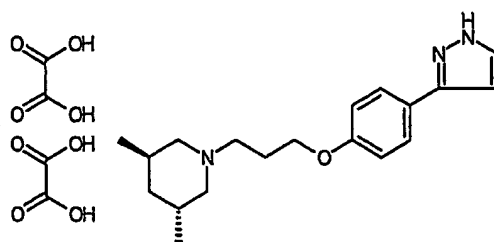
7,43 (d, J = 8,8 Hz, 2H, arom.), 7,19 (d, J = 2 Hz, 2H, pirrol), 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H, arom.), 6,19 (m, 2H, pirrol), 4,04 (t, J = 6,0 Hz, 2H, CH₂O), 3,00 (m, 4H), 2 CH₂N), 2,71 (m, 2H, CH₂N), 2,06 (m, 4H, CH₂, 2 CH), 1,36 (dd, J = 5,6 Hz, J = 5,6 Hz, 2H, CH₂), 0,97 (2d, J = 7,0 Hz, J = 7,0 Hz, 6H, 2 CH₃).

(B) 1-[4-(3-Cloropropóxi)fenil]pirrol pode ser preparado conforme segue:

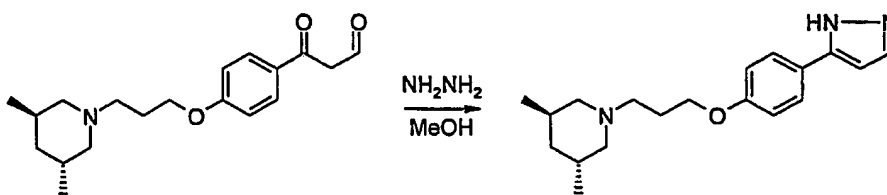
Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1§E, mas a partir de 1-(4-hidroxifenil)pirrol (0,8 g), carbonato de potássio (3,2 g) e 1-bromo-3-

cloropropano (2,5 ml) em *N,N*-dimetilformamida (10 ml) gera 1,37 g de 1-[4-(3-cloropropóxi)fenil]pirrol na forma de sólido marrom utilizado sem purificação adicional.

EXEMPLO 34



- 5 Oxalato de *trans*-3,5-dimetil-1-{3-[4-(pirazol-3-il)fenóxi]propil}piperidina
(A)



Solução

de

trans-3,5-dimetil-1-{3-[4-(3-

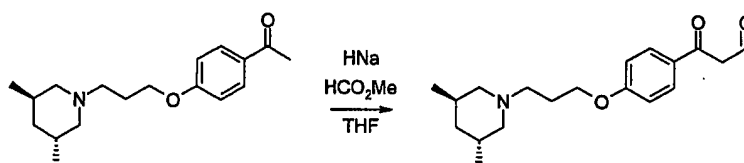
oxopropanoil)fenóxi]propil}piperidina (200 mg) em mistura de hidrato de hidrazina (50 μ l) e metanol (4 ml) é agitada por uma hora à temperatura ambiente. A mistura é

- 10 diluída com água e extraída por duas vezes com acetato de etila, seca sobre sulfato de magnésio, concentrada sob pressão reduzida e purificada por meio de cromatografia sobre sílica gel. Frações que contêm o produto esperado são reunidas, concentradas sob pressão reduzida e salinizadas com ácido oxálico para gerar 142 mg de oxalato de *trans*-3,5-dimetil-1-{3-[4-(pirazol-3-il)fenóxi]propil}piperidina na forma de sólido amarelo claro.

NMR ^1H oxalato (DMSO)

7,67 (m, 3H, 2 arom., 1 pirrazol), 6,95 (m, 2H, arom.), 6,54 (m, 1H, pirrazol), 4,06 (m, 2H, CH_2O), 3,07 (m, 4H, 2 CH_2CN), 2,78 (m, 2H, CH_2N), 2,09 (m, 4H, CH_2 , 2 CH), 1,39 (m, 2H, CH_2), 0,98 (m, 6H, 2 CH_3).

(B)



trans-3,5-Dimetil-1-[3-[4-(3-oxopropanoil)fenóxi]propil]piperidina

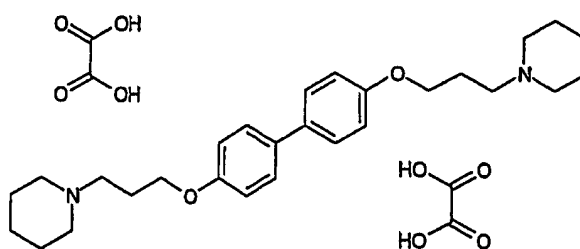
pode ser preparada conforme segue:

A suspensão de hidreto de sódio (82 mg, 60% em parafina), adiciona-
 5 se formato de metila (150 µl) e solução de *trans*-3,5-dimetil-1-[3-(4-acetil-
 fenóxi)propil]piperidina (610 mg) em tetraidrofurano (0,4 ml). A mistura é agitada por
 duas horas à temperatura ambiente e hidrolisada em seguida com solução aquosa
 de 1N de ácido clorídrico mantendo o pH alcalino. A solução é extraída por duas
 vezes com acetato de etila. Os extratos são reunidos, secos sobre sulfato de
 10 magnésio, concentrados sob pressão reduzida e purificados por meio de
 cromatografia sobre sílica gel com gradiente de diclorometano e metanol de 100/0 a
 95/5. Frações que contêm o produto esperado são reunidas, concentradas sob
 pressão reduzida para gerar 100 mg de *trans*-3,5-dimetil-1-[3-[4-(3-
 oxopropanoil)fenóxi]propil]piperidina na forma de óleo amarelo claro que é utilizado
 15 rapidamente, sem purificação adicional na etapa a seguir.

Rf TLC (diclorometano/metanol 90/10) = 0,52

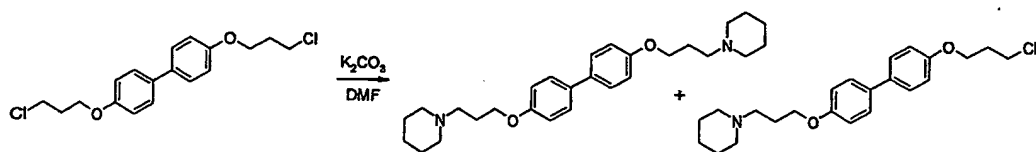
trans-3,5-Dimetil-1-[3-(4-acetilfenóxi)propil]piperidina pode ser
 preparada conforme descrito em EP 9905744.

EXEMPLO 35



20

Dioxalato de di-1,1'-[(bifenil-4,4'-diil)bis[oxi(propan-1,3-diil)]]piperidina



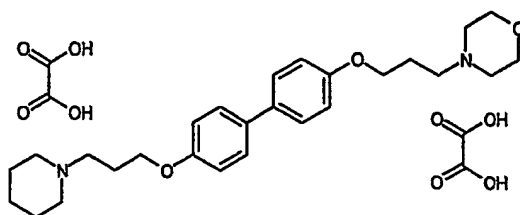
Suspensão de carbonato de potássio (0,8 g) em mistura de 4,4'-bis-(3-cloropropóxi)fenila (0,65 g), piperidina (0,33 g) e *N,N*-dimetilformamida (5 ml) é agitada por seis dias à temperatura ambiente. A mistura é filtrada, concentrada sob pressão reduzida e purificada por meio de cromatografia sobre sílica gel com gradiente de diclorometano e metanol de 100/0 a 95/5. Frações que contêm o produto monoaminado são reunidas e concentradas para gerar 0,2 g de 1-{3-[4'-(3-cloropropóxi)bifen-4-ilóxi]propil}piperidina. Frações que contêm o produto diaminado são reunidas e concentradas para gerar 0,11 g de di-1,1'-{(bifenil-4,4'-diil)bis[óxi(propan-1,3-diil)]}piperidina na forma de sólido branco que é salinizado com 46 mg de ácido oxálico em etanol para gerar 0,11 g de dioxalato de di-1,1'-{(bifenil-4,4'-diil)bis[óxi(propan-1,3-diil)]}piperidina na forma de sólido branco.

NMR ¹H oxalato (DMSO)

7,50 (d, J = 8,6 Hz, 4H, arom.m), 6,96 (d, J = 8,6 Hz, 4H, arom.), 4,02 (t, J = 6 Hz, 4H, CH₂O), 2,78 (m, 12H, CH₂N), 1,98 (m, 4H, CH₂), 1,59 (m, 8H, 4 CH₂), 1,44 (m, 4H, 2 CH₂).

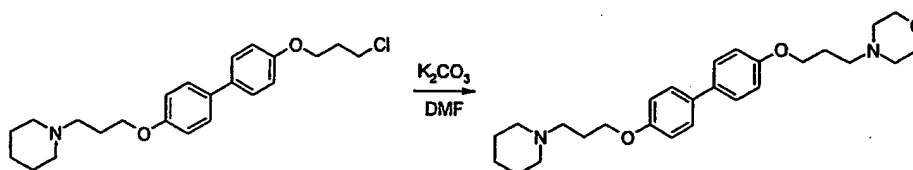
4,4'-bis-(3-Cloropropóxi)fenila pode ser preparado conforme o método descrito em GB 1129175 (dois de outubro de 1968).

EXEMPLO 36



20 Dioxalato de 4-(3-{[4'-(3-piperidinopropóxi)bifenil-4-

il]óxi}propil)morfolina

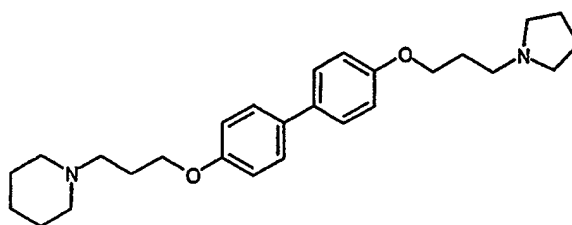


Suspensão de carbonato de potássio (138 mg) em mistura de 1-
 {3-[4'-(3-cloropropóxi)bifenil-4-ilóxi]propil}piperidina (100 mg), morfolina (65 mg)
 e *N,N*-dimetilformamida (1 ml) é agitada por quatro dias à temperatura
 5 ambiente. A mistura é filtrada, concentrada sob pressão reduzida e purificada
 por meio de cromatografia sobre sílica gel com diclorometano e metanol 82/2
 como eluente. Frações que contêm o produto esperado são reunidas e
 concentradas sob pressão reduzida para gerar 25 mg de 4-(3-{[4'-(3-
 piperidinopropóxi)bifenil-4-il]óxi}propil)morfolina na forma de sólido
 10 esbranquiçado que é salinizado com 9,4 mg de ácido oxálico, gerando 15 mg
 de dioxalato de 4-(3-{[4'-(3-piperidinopropóxi)bifenil-4-il]óxi}propil)morfolina na
 forma de sólido branco.

NMR ¹H (DMSO)

7,51 (m, 4H, arom.), 6,97 (m 4H, arom.), 4,03 (m, 4H, CH₂O), 3,65
 15 (m, 4H, 2 CH₂O), 3,50-2,6 (m, 12H, 6 CH₂N), 2,10 (m, 2H, CH₂), 1,98 (m, 2H,
 CH₂), 1,90-1,30 (m, 6H, 3 CH₂).

EXEMPLO 37



1-(3-{[4'-(3-Piperidinopropóxi)bifenil-4-il]óxi}propil)pirrolidina

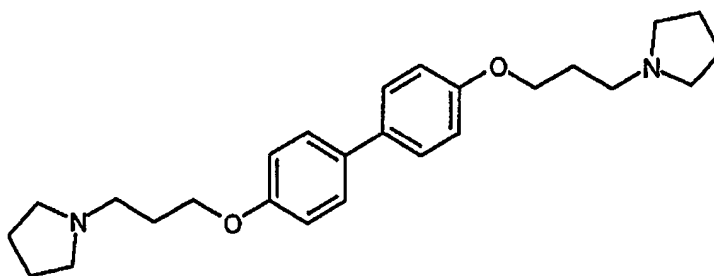
Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 36, mas a partir de
 20 1-{3-[4'-(3-cloropropóxi)bifenil-4-ilóxi]propil}piperidina (250 mg), pirrolidina (138
 mg) e carbonato de potássio (360 mg) em *N,N*-dimetilformamida (2 ml) gera 90

mg de 1-(3-{{4'-(3-piperidinopropóxi)bifenil-4-il}óxi}propil)pirrolidina na forma de cristais brancos que se fundem a 105-108 °C.

NMR ¹H base (CDCl₃)

7,46 (2d, J = 8,5 Hz, J = 8,5 Hz, 4H, arom.), 6,95 (2d, J = 8,5 Hz, J = 8,5 Hz, 4H, arom.), 4,07 (t, J = 6,2 Hz, 2H, CH₂O), 4,05 (t, J = 6,2 Hz, 2H, CH₂O), 2,80-2,40 (m, 12H, CH₂N), 2,08 (m, 4H, 2 CH₂), 1,85 (m, 4H, 2 CH₂ pirrolidina), 1,63 (m, 4H, 2 CH₂ piperidina), 1,47 (m, 2H, 1 CH₂ piperidina).

EXEMPLO 38



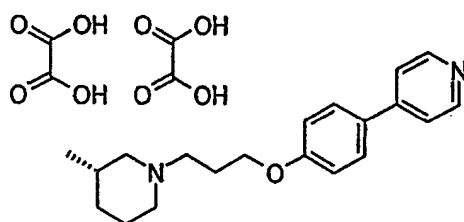
di-1,1'-((Bifenil-4,4'-diil)bis[óxi(propan-1,3-diil)])pirrolidina

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 35, mas a partir de 4,4'-bis-(3-cloropropóxi)fenila (7,73 g), carbonato de potássio (9,1 g), quantidade catalítica de iodeto de potássio em mistura de pirrolidina (2,21 ml) e (100 ml) *N,N*-dimetilformamida gera 3,73 g de 1-{3-[4'-(3-cloropropóxi)bifenil-4-ilóxi]propil}pirrolidina e 209 mg de di-1,1'-((bifenil-4,4'-diil)bis[óxi(propan-1,3-diil)])pirrolidina.

Rf TLC (diclorometano/metanol/amônia 90/10/1) = 0,18 para di-1,1'-((bifenil-4,4'-diil)bis[óxi(propan-1,3-diil)])pirrolidina e 0,46 g para 1-{3-[4'-(3-cloropropóxi)bifenil-4-ilóxi]propil}pirrolidina.

NMR ¹H base (CDCl₃)

7,46 (d, J = 8,7 Hz, 4H, arom.), 6,95 (d, J = 8,7 Hz, 4H, arom.), 4,07 (t, J = 6,4 Hz, 4H, CH₂O), 2,65 (m, 12H, 6 CH₂N), 2,01 (m, 4H, CH₂), 1,83 (m, 8H, 4 CH₂).



Dioxalato de (3S)-3-metil-1-{3-[4-(4-piridil)fenóxi]propil}piperidina

(A) Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 24, mas a partir de (3S)-1-[3-(4-bromofenóxi)propil]-3-metilpiperidina (118 mg), carbonato de potássio (156 mg), ácido 4-piridilborônico (56 mg) e paládio tetraquistrifenilfosfina (22 mg) em tolueno (4 ml) gera, após formação de sais com ácido oxálico, 50 mg de dioxalato de (3S)-3-metil-1-{3-[4-(4-piridil)fenóxi]propil}piperidina na forma de sólido branco que se funde a 88 °C.

NMR ¹H oxalato (DMSO)

8,56 (d, J = 6,1 Hz, 2H, piridina), 7,76 (d, J = 8,7 Hz, 2H, arom.),
 10 7,65 (d, J = 6,1 Hz, 2H, piridina), 7,05 (d, J = 8,7 Hz, 2H, arom.), 4,09 (t, J = 5,9 Hz, 2H, CH₂O), 3,39 (m, 2H, CH₂N), 3,16 (m, 2H, CH₂N), 2,52 (m, 1H, CH₂N), 2,14 (m, 2H, CH₂), 1,84 (m, 4H, 2 CH₂), 1,08 (m, 1H, CH), 0,88 (d, 3H, CH₃).

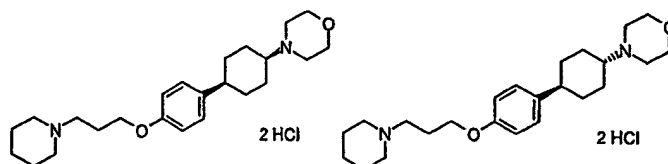
(B) (3S)-1-[3-(4-Bromofenóxi)propil]-3-metilpiperidina pode ser preparada conforme segue.

15 Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1§D, mas a partir de 4-bromo-1-(3-cloropropóxi)benzeno (125 mg), mandelato de (S)-3-metilpiperidina (101 mg), carbonato de potássio (207 mg) e iodeto de potássio (10 mg) em acetonitrila (5 ml) gera, após purificação de sais por meio de cromatografia sobre sílica gel com gradiente de diclorometano e metanol de
 20 100/0 a 95/5, 118 mg de (3S)-1-[3-(4-bromofenóxi)propil]-3-metilpiperidina na forma de pó branco.

Mandelato de (S)-3-metilpiperidina pode ser preparado conforme descrito por E. Coderc, P. Cerruti, J. Vignon, J. F. Rouayrenc e J. M. Kamenka, *Eur. J. Med. Chem.* 30, 463-470 (1995).

4-Bromo-1-(3-cloropropóxi)benzeno pode ser preparado conforme descrito por S. Yakabe, M. Hirano, T. Morimoto, *Org. Prep. Proc. Int.* 30 (2) 218-222 (1998).

EXEMPLO 40



5 Dicloridrato de 1-{3-[4-(*cis*-4-morfolinociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina e dicloridrato de 1-{3-[4-(*trans*-4-morfolinociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 18§A, mas a partir de 1-{3-[4-(4-oxociclohexil)fenóxi]propil}piperidina (5 g), morfolina (2,76 ml), ácido acético (1,18 ml) e triacetoxiboroidreto de sódio (5,56 g) em tetraidrofurano (80 ml), os produtos a seguir são obtidos em ordem de eluição, após a formação de sais com solução de cloreto de hidrogênio em óxido de dietila, 2,75 g de dicloridrato de 1-{3-[4-(4-morfolinociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina (isômero A) que se funde a 297-298 °C e 1,2 g de dicloridrato de 1-{3-[4-(*trans*-4-morfolinociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina (isômero B) que se funde a 296-297 °C.

NMR ¹H: dicloridrato (DMSO)

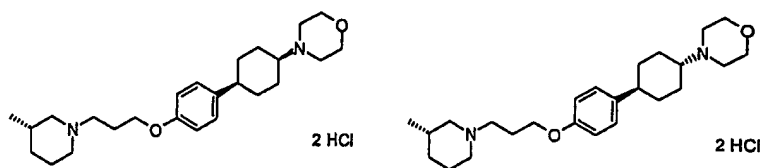
Isômero A:

7,32 (d, J = 8,6 Hz, 2H, arom.), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 2H, arom.), 3,98 (m, 6H, 3 CH₂O), 3,47 (m, 4H), 2,70-3,30 (m, 8H), 2,15-1,4 (m, 16H).

20 Isômero B:

7,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H, arom.), 6,83 (d, J = 8,5 Hz, 2H, arom.), 3,96 (m, 6H, 3 CH₂O), 3,38 (m, 4H), 3,09 (m, 5H), 2,79 (m, 2H), CHN, 2,43 (m, 1H), 2,15-1,3 (m, 16H).

EXEMPLO 41

EXEMPLO 41

Dicloridrato de (3S)-3-metil-1-{3-[4-(*cis*-4-morfolinociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina e dicloridrato de (3S)-3-metil-1-{3-[4-(*trans*-4-morfolinociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina

- 5 (A) Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 47§A, mas a partir de (3S)-3-metil-1-{3-[4-(4-oxociclohexil)fenóxi]propil}piperidina (5,16 g), morfolina (2,77 ml), ácido acético (1,17 ml) e triacetoxiboroidreto de sódio (5,6 g) em tetraidrofurano (78 ml), os produtos a seguir são obtidos em ordem de eluição, após a formação de sais com solução de cloreto de hidrogênio em
- 10 óxido de dietila, 2,0 g de dicloridrato de (3S)-3-metil-1-{3-[4-(4-morfolinociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina (isômero A) que se funde a 275-276 °C e 1 g de dicloridrato de (3S)-3-metil-1-{3-[4-(4-morfolinociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina (isômero B) que se funde a 280 °C.

NMR ¹H: cloridrato (D₂O)

15 Isômero A:

7,35 (d, J = 8,6 Hz, 2H, arom.), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 2H, arom.), 4,11 (t, J = 5,7 Hz, 2H, CH₂O), 4,10-3,80 (m, 4H, 2 CH₂O), 3,65-3,05 (m, 10H), 2,94 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,19 (m, 4H), 1,84 (m, 9H), 1,15 (m, 1H), 0,93 (d, J = 6,4 Hz, 3H, CH₃).

20 Isômero B:

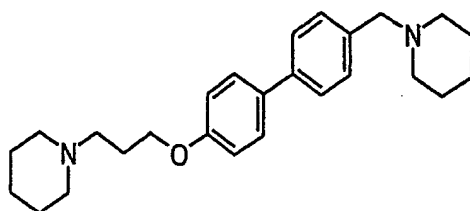
7,24 (d, J = 8,6 Hz, 2H, arom.), 6,95 (d, J = 8,6 Hz, 2H, arom.), 4,10 (t, J = 5,6 Hz, 2H, CH₂O), 4,10-3,70 (m, 4H, 2 CH₂O), 3,65-3,05 (m, 9H), 2,82 (m, 1H), 2,55 (m, 2H), 2,19 (m, 4H), 2,05-1,45 (m, 10H), 1,14 (m, 1H), 0,92 (d, J = 6,4 Hz, 3H, CH₃).

25 (B) (3S)-3-Metil-1-{3-[4-(4-oxociclohexil)fenóxi]propil}piperidina

pode ser preparada conforme segue:

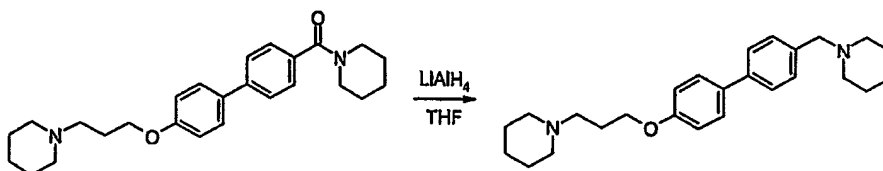
Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 47§C, mas a partir de carbonato de potássio (10,52 g), 4-[4-(3-cloropropóxi)fenil]ciclohexanona (7 g), mandelato de (3S)-3-metilpiperidina (8,31 g), quantidade catalítica de iodeto de potássio e *N,N*-dimetilformamida (105 ml) gera 5,12 g de (3S)-3-metil-1-[3-[4-(4-oxociclohexil)fenóxi]propil]piperidina na forma de óleo laranja utilizado sem purificação adicional.

EXEMPLO 42



1-(3-([4'-(piperidinometil)bifenil-4-il]óxi)propil)piperidina

(A)



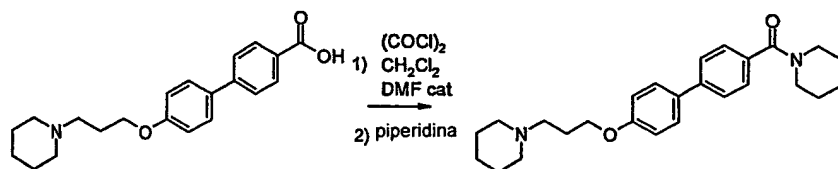
A uma solução de 1-(3-([4'-(piperidinocarbonil)bifenil-4-il]óxi)propil)piperidina (500 mg) em tetraidrofurano, adiciona-se hidreto de alumínio e lítio (105 mg). A suspensão é agitada à temperatura ambiente por três horas e hidrolisada em seguida por meio da adição sucessiva de água (110 μ l), solução aquosa a 15% de hidróxido de sódio (110 μ l) e água (330 μ l). A mistura é agitada por meia hora e filtrada. O filtrado é seco sobre sulfato de magnésio e concentrado sob pressão reduzida. O produto obtido desta forma é recristalizado em óxido de diisopropila e purificado por meio de cromatografia sobre sílica gel com gradiente de diclorometano e metanol de 98/2 a 85/15.

Frações que contêm o produto esperado são reunidas, concentradas sob pressão reduzida para gerar 125 mg de 1-(3-[[4'-(piperidinometil)bifenil-4-il]óxi]propil)piperidina na forma de cristais brancos que se fundem a 90 °C.

NMR ¹H: base (CDCl₃)

5 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H, arom.), 7,50 (d, J = 7,9 Hz, 2H, arom.),
7,36 (d, J = 7,9 Hz, 2H, arom.), 6,97 (d, J = 8,5 Hz, 2H, arom.), 4,05 (t, J = 6,3
Hz, 2H, CH₂O), 3,5 (s, 2H, CH₂Ar), 2,49 (m, 10H, 5 CH₂N), 2,00 (m, 2H, CH₂),
1,60 (m, 8H, 4 CH₂), 1,45 (m, 4H, 2 CH₂).

(B)



10 1-(3-[[4'-Piperidinocarbonil)bifenil-4-il]óxi]propil)piperidina pode
ser preparada conforme segue:

A solução de ácido 4'-(3-piperidinopropóxi)bifenil-1-carboxílico (0,9 g) em diclorometano (10 ml) que contém uma gota de *N,N*-dimetilformamida, adiciona-se cloreto de oxalila (285 µl). A suspensão é
15 agitada por uma hora à temperatura ambiente, adiciona-se em seguida clorofórmio (20 ml) e uma gota de *N,N*-dimetilformamida e a mistura é agitada por três horas à temperatura ambiente. Adiciona-se em seguida piperidina (1,6 ml) e a mistura é agitada por meia hora à temperatura ambiente, lavada com água, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. O
20 produto obtido desta forma é purificado por meio de cromatografia sobre sílica gel com gradiente de diclorometano e metanol de 100/0 a 90/10. Frações que contêm o produto esperado são reunidas, concentradas sob pressão reduzida para gerar 620 mg de 1-(3-[[4'-piperidinocarbonil)bifenil-4-il]óxi]propil)piperidina na forma de cristais brancos que se fundem a 122 °C.

(C) Ácido 4'-(3-piperidinopropóxi)bifenil-1-carboxílico pode ser preparado conforme segue:

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1§C, mas a partir de 1-(3-[[4'-(etoxicarbonil)bifenil-4-il]óxi]propil)piperidina (2,65 g) e solução aquosa normal de hidróxido de sódio (8 ml) em etanol (20 ml) gera ácido 4'-(3-piperidinopropóxi)bifenil-1-carboxílico em rendimento quantitativo.

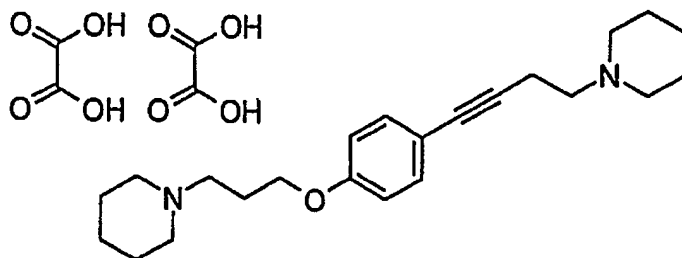
(D) 1-(3-[[4'-Etoxicarbonil)bifenil-4-il]óxi]propil)piperidina pode ser preparada conforme segue:

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1§D, mas a partir de etil éster de ácido 4'-(3-cloropropóxi)bifenil-1-carboxílico (8,26 mmol), carbonato de potássio (2,3 g) e piperidina (1,1 g) em *N,N*-dimetilformamida (20 ml) gera 1-(3-[[4'-(etoxicarbonil)bifenil-4-il]óxi]propil)piperidina (2,65 g) na forma de cristais brancos.

(E) Etil éster de ácido 4'-(3-cloropropóxi)bifenil-1-carboxílico pode ser preparado conforme segue:

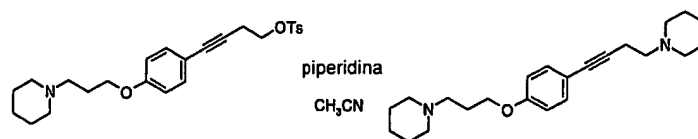
Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 47§D, mas a partir de etil éster de ácido 4'-hidroxibifenil-1-carboxílico (3 g), carbonato de potássio (8,55 g) e 1-bromo-3-cloropropanol (6 ml) em *N,N*-dimetilformamida (30 ml) gera etil éster de ácido 4'-(3-cloropropóxi)bifenil-1-carboxílico em rendimento quantitativo utilizado sem purificação adicional.

EXEMPLO 43



1-(3-[4-(4-Piperidinobut-1-in-1-il)fenóxi]propil)piperidina:

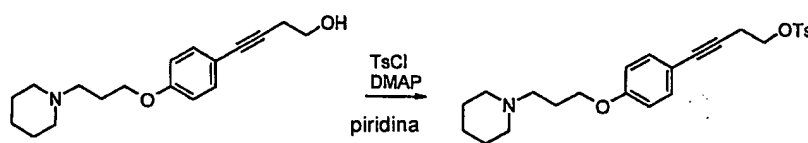
(A)



Suspensão de carbonato de potássio (760 mg) em solução de 1-{3-[4-(4-tosiloxibut-1-in-1-il)fenóxi]propil}piperidina (487 mg) em mistura de piperidina (1,09 ml) e acetonitrila (8 ml) é aquecida sob temperatura de cerca de 60 °C por 24 horas. A suspensão é filtrada. O filtrado concentrado sob pressão reduzida e purificado por meio de cromatografia sobre sílica gel utilizando gradiente de diclorometano e metanol de 100/0 a 95/5. Frações que contêm o produto esperado são reunidas, concentradas sob pressão reduzida e salinizadas com ácido oxálico para gerar 190 mg de 1-{3-[4-(4-piperidinobut-1-in-1-il)fenóxi]propil}piperidina na forma de sólido esbranquiçado que se funde a 167 °C.

NMR ¹H: oxalato (DMSO) 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 2H, arom.), 6,89 (d, J = 8,6 Hz, 2H, arom.), 4,01 (t, J = 5,8 Hz, 2H, CH₂O), 3,09 (m, 12H, 6 CH₂N), 2,81 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂C), 2,07 (m, 2H, CH₂), 1,69 (m, 8H, 4 CH₂), 1,49 (m, 4H, 2 CH₂).

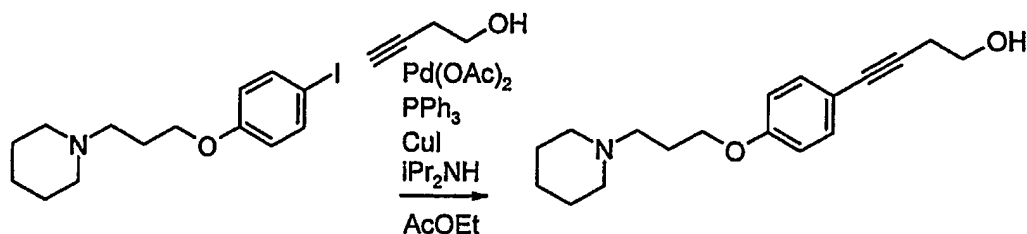
(B)



15 1-{3-[4-(4-Tosiloxibut-1-in-1-il)fenóxi]propil}piperidina pode ser preparada conforme segue:

A solução de 1-{3-[4-(4-hidroxi-but-1-in-1-il)fenóxi]propil}piperidina (393 mg) em acetonitrila (10 ml), adiciona-se sucessivamente trietilamina (0,446 ml), 4-dimetilaminopiridina (18 mg) e cloreto de tosila (617 mg). A mistura é agitada por uma noite à temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida e purificada por meio de cromatografia sobre sílica gel para gerar 495 g de 1-{3-[4-(4-tosiloxibut-1-in-1-il)fenóxi]propil}piperidina.

(C)



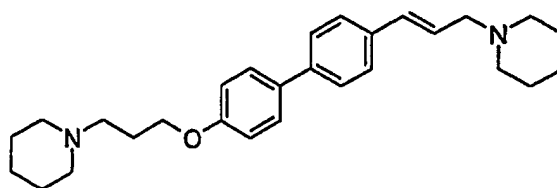
1-{3-[4-(4-Hidroxibut-1-in-1-il)fenóxi]propil}piperidina pode ser preparada conforme segue:

A solução de 1-[3-(4-iodofenóxi)propil]piperidina (0,72 g) em acetato de etila (10 ml) resfriada sob temperatura de cerca de 5 °C, adiciona-se sucessivamente acetato de paládio (4,5 mg), trifenilfosfina (10,5 mg), iodeto cuproso (7,6 mg), 3-butin-1-ol (203 µl) e diisopropilamina (560 µl). A mistura é agitada sob temperatura de cerca de 15 °C por uma hora, depois sob temperatura de cerca de 50 °C por cinco horas. A mistura é resfriada à temperatura ambiente, filtrada sobre almofada de celite e o filtrado concentrado sob pressão reduzida. Purificação por meio de cromatografia sobre sílica gel utilizando gradiente de diclorometano e metanol 100/0 a 95/5 gera 444 mg de 1-{3-[4-(4-hidroxibut-1-in-1-il)fenóxi]propil}piperidina que se funde a 56 °C.

(D) 1-[3-(4-Iodofenóxi)propil]piperidina pode ser preparada conforme segue:

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1§E, mas a partir de 1-(3-cloropropóxi)-4-iodobenzeno (3 g), carbonato de potássio (4,15 g) e piperidina (1,7 g) em *N,N*-dimetilformamida (30 ml) gera 3,49 g de 1-[3-(4-iodofenóxi)propil]piperidina utilizada sem purificação adicional.

1-(3-Cloropropóxi)-4-iodobenzeno pode ser preparado conforme descrito em DE 19958246.

EXEMPLO 44

(E)-1-(3-([4'-(3-Piperidinoprop-1-en-1-il)bifenil-4-

il]óxi}propil)piperidina:

(A) Seguindo o procedimento do Exemplo 42§A, mas a partir
 5 de 1-(3-([4'-(2-piperidinocarboniletén-1-il)bifenil-4-il]óxi}propil)piperidina (0,6 g) e hidreto de alumínio e lítio (120 mg) em tetraidrofurano (15 ml) gera 15 mg de 1-(3-([4'-(3-piperidinoprop-1-en-1-il)bifenil-4-il]óxi}propil)piperidina na forma de cristais amarelos claros que se fundem a 100-105 °C.

NMR ¹H: base (CDCl₃)

10 7,49 (m, 6H, arom.), 6,97 (d, J = 8,7 Hz, 2H, arom.), 6,53 (d, J = 15,8 Hz, 1H, ArCH=), 6,33 (dt, J = 15,8 Hz, J = 6,4 Hz, 1H, CH=), 4,05 (t, J = 6,3 Hz, 2H, CH₂O), 3,14 (d, J = 6,4 Hz, 2H, =CH₂N), 2,47 (m, 10H, 5 CH₂N), 2,00 (m, 2H, CH₂), 1,61 (m, 8H, 4 CH₂), 1,46 (m, 4H, 2 CH₂).

(B) 1-(3-([4'-(2-Piperidinocarboniletén-1-il)bifenil-4-
 15 il]óxi}propil)piperidina pode ser preparada conforme segue:

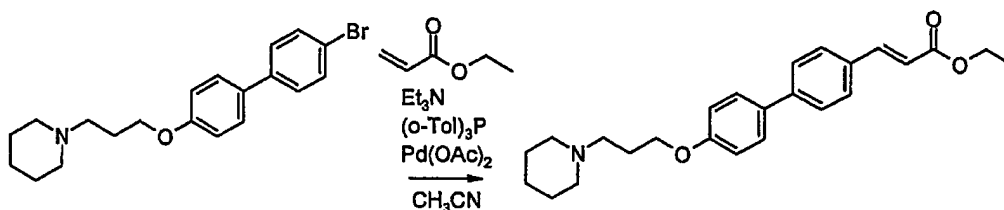
Solução de ácido 3-[4'-(3-piperidinopropóxi)bifenil-4-il]acrílico (1 g) em cloreto de sulfonila (5 ml) é agitada sob temperatura de cerca de 40 °C por duas horas e concentrada em seguida sob pressão reduzida. O concentrado é dissolvido em diclorometano (10 ml) e piperidina (4 ml) é adicionada em gotas.
 20 A mistura é agitada à temperatura ambiente por uma hora, lavada com água, depois solução aquosa normal de ácido clorídrico, seca sobre sulfato de magnésio, concentrada e purificada por meio de cromatografia sobre sílica gel utilizando gradiente de diclorometano e metanol de 100/0 a 95/5. Frações que contêm o produto esperado são reunidas e concentradas sob pressão reduzida

para gerar 840 mg de 1-(3-{[4'-(2-piperidinocarboniletên-1-il)bifenil-4-il]óxi}propil)piperidina na forma de cristais bege que se fundem a 146-150 °C.

(C) Ácido 3-[4'-(3-piperidinopropóxi)bifenil-4-il]acrílico pode ser
5 preparado conforme segue:

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1§C, mas a partir de 1-(3-{[4'-(2-etoxicarboniletên-1-il)bifenil-4-il]óxi}propil)piperidina (2,4 g) e solução aquosa normal de hidróxido de sódio (10 ml) em etanol (10 ml) gera ácido 3-[4'-(3-piperidinopropóxi)bifenil-4-il]acrílico utilizado sem purificação
10 adicional na etapa a seguir.

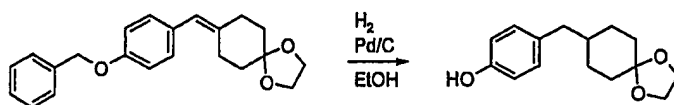
(D)



1-(3-{[4'-(2-Etoxicarboniletên-1-il)bifenil-4-il]óxi}propil)piperidina
pode ser preparada conforme segue:

Solução degassificada de 1-{3-[(4'-bromobifenil-4-
15 il]óxi}propil}piperidina (2,8 g), trietilamina (2,8 ml), tri(o-tolil)fosfina (365 mg), acetato de paládio (170 mg) e acrilato de etila (2,9 ml) em acetonitrila (5 ml) é agitada sob temperatura de cerca de 60 °C por uma hora, depois à temperatura ambiente por uma noite e, por fim, por seis horas sob temperatura de cerca de 90 °C. A solução é concentrada sob pressão
20 reduzida, novamente dissolvida em diclorometano, filtrada e cromatografada sobre sílica gel para gerar 1,3 g de 1-(3-{[4'-(2-etoxicarboniletên-1-il)bifenil-4-il]óxi}propil)piperidina.

(E)



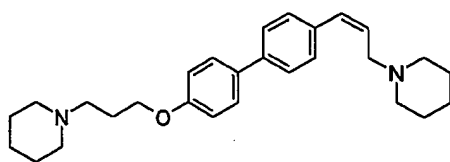
1-{3-[(4'-Bromobifenil-4-il)óxi]propil}piperidina pode ser preparada conforme segue: seguindo o procedimento descrito no Exemplo 47§C, mas a partir de 4'-bromo-4-(3-cloropropóxi)bifenila (3,25 g), piperidina (0,85 g) e carbonato de potássio (2,8 g) em acetonitrila (100 ml) gera 2,8 g de 1-{3-[(4'-bromobifenil-4-il)óxi]propil}piperidina.

(F) 4'-Bromo-4-(3-cloropropóxi)bifenila pode ser preparado conforme segue:

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1§E, mas a partir de 4-bromo-4'-hidroxibifenila (5 g), carbonato de potássio (13,8 g) e 1-bromo-3-cloropropano (15,7 g) em acetonitrila (100 ml) gera 6,4 g de 4'-bromo-4-(3-cloropropóxi)bifenila na forma de cristais brancos.

Rf TLC (heptano/acetato de etila 2/1) = 0,6

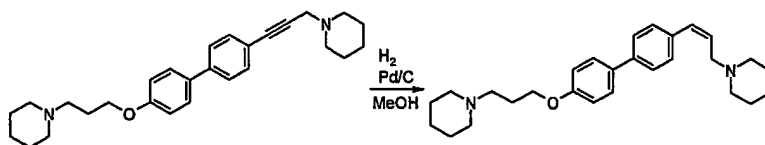
EXEMPLO 45



15

(Z)-1-(3-[[4'-(3-Piperidinoprop-1-en-1-il)bifenil-4-il]óxi]propil)piperidina:

(A)



A solução de 1-(3-[[4'-(3-piperidinoprop-1-in-1-il)bifenil-4-il]óxi]propil)piperidina em metanol (5 ml), adiciona-se 5% paládio sobre carvão

(2 mg). A suspensão é agitada sob atmosfera de di-hidrogênio à temperatura ambiente por cinco horas e filtrada sobre almofada de celite. O filtrado é concentrado sob pressão reduzida e purificado por meio de cromatografia sobre sílica gel utilizando gradiente de diclorometano e metanol de 98/2 a 95/5.

- 5 Frações que contêm o produto esperado são reunidas e concentradas sob pressão reduzida para gerar 40 mg de (Z)-4-(3-{{4'-(3-piperidinoprop-1-en-1-il)bifenil-4-il}óxi}propil)piperidina.

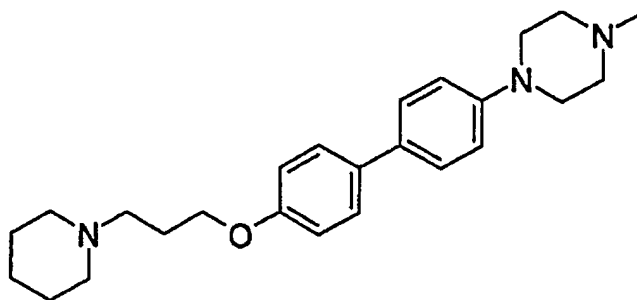
NMR ¹H (CDCl₃)

7,54 (m, 4H, arom.), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 2H, arom.), 6,98 (d, J = 8,7 Hz, 2H, arom.), 6,58 (d, J = 11,9 Hz, 1H, ArCH=), 5,83 (dt, J = 11,9 Hz, J = 6,4 Hz, 1H, CH=), 4,06 (t, J = 6,4 Hz, 2H, CH₂O), 3,31 (2d, J = 6,4 Hz, =CH₂N), 2,49 (m, 10H, 5 CH₂N), 2,01 (m, 2H, CH₂), 1,64 (m, 8H, 4 CH₂), 1,45 (m, 4H, 2 CH₂).

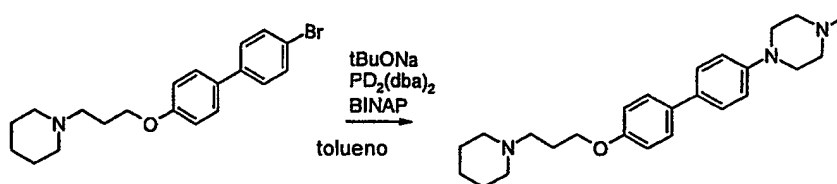
- (B) 1-(3-{{4'-(3-Piperidinoprop-1-in-1-il)bifenil-4-il}óxi}propil)piperidina pode ser preparada conforme segue:

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 43§C, mas a partir de 1-{{3-{{4'-bromobifenil-4-il}óxi}propil}piperidina (0,75 g), 1-prop-2-in-1-ilpiperidina (320 mg), trietilamina (20 ml), iodeto cuproso (4,2 mg), trifenilfosfina (20 mg) e bis(cloreto de trifenilfosfinopaládio) gera 179 mg de 1-(3-{{4'-(3-piperidinoprop-1-in-1-il)bifenil-4-il}óxi}propil)piperidina cujo oxalato funde-se a 195 °C.

EXEMPLO 46



1-Metil-4-[4'-(3-piperidinopropóxi)bifenil]piperazina:

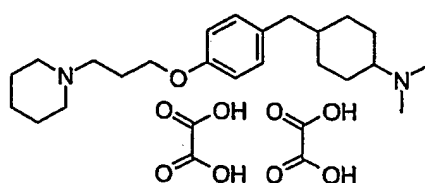


Mistura de 1-{3-[(4'-bromobifenil-4-il)óxi]propil}piperidina (374 mg), 1-metilpiperazina (133 μ l), *terc*-butilato de sódio (139 mg), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (19 mg) e 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftila (32 mg) em tolueno (20 ml) é agitada sob refluxo por dezesseis horas. A suspensão é filtrada sobre almofada de clarcel que é enxaguada em seguida por duas vezes com óxido de dietila (50 ml). As fases orgânicas combinadas são reunidas, lavadas por duas vezes com solução saturada aquosa de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio e concentradas sob pressão reduzida. Purificação por meio de cromatografia sobre sílica gel utilizando gradiente de diclorometano e metanol de 100/0 a 95/5 gera 160 mg de 1-metil-4-[4'-(3-piperidinopropóxi)bifenil]piperazina.

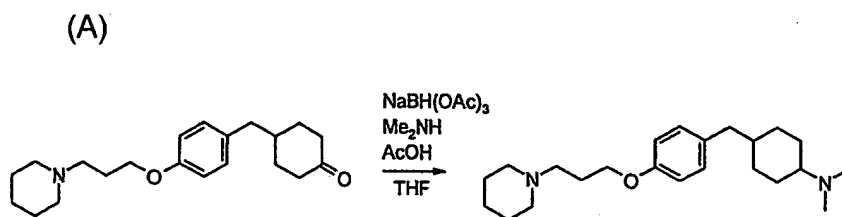
NMR ^1H (CDCl_3)

7,47 (2d, $J = 8,6$ Hz, 4H, arom.), 6,98 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, arom.), 6,94 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, arom.), 4,04 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H, CH_2O), 3,25 (m, 4H, 2 CH_2N), 2,60 (m, 4H, 2 CH_2N), 2,47 (m, 6H, 5 CH_2N), 2,37 (s, 3H, NCH_3), 2,00 (m, 2H, CH_2), 1,61 (m, 4H, 2 CH_2), 1,46 (m, 2H, CH_2).

EXEMPLO 47



Dioxalato de 1-{3-[4-(*cis*-4-dimetilaminociclohex-1-il)metilfenóxi]propil}piperidina e dioxalato de 1-{3-[4-(*trans*-4-dimetilaminociclohex-1-il)metilfenóxi]propil}piperidina



A solução de 1-{3-[4-(4-oxociclohex-1-

il)metilfenóxi]propil}piperidina (110 mg) em mistura de tetraidrofurano (2 ml),
solução 2M de dimetilamina em tetraidrofurano (330 μ l) e ácido acético (20 μ l),

5 adiciona-se triacetoxiboroidreto (120 mg). A mistura é agitada por cinco horas à
temperatura ambiente e resfriada com solução aquosa saturada de bicarbonato
de sódio (4 ml). A solução é extraída com acetato de etila (três vezes 10 ml).

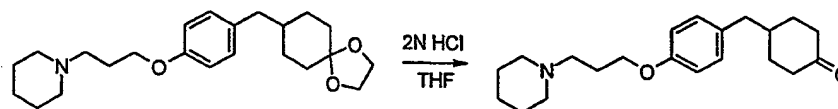
Os extratos combinados são lavados com solução aquosa saturada de cloreto
de sódio (duas vezes 5 ml), secos sobre sulfato de magnésio e concentrados

10 sob pressão reduzida. Purificação por meio de cromatografia de coluna sobre
sílica gel utilizando gradiente de ligroína/óxido de dietila/trietilamina/metanol de
50/50/1/0,1 a 0/100/1/3, depois diclorometano/metanol/amônia 90/10/1, gera 52
mg da base bruta, que é cristalizada com ácido oxálico para gerar 43 mg de
dioxalato de 1-{3-[4-(*cis*-4-dimetilaminociclohex-1-il)metilfenóxi]propil}piperidina.

15 **NMR ^1H oxalato (DMSO)**

7,08 (d, J = 8,2 Hz, 2H, arom.), 6,82 (d, J = 8,2 Hz, 2H, arom.),
3,96 (t, J = 5,6 Hz, 2H, CH₂O), 3,00 (m, 7H, 3 CH₂N, CHN), 2,69 (s, 6H, NCH₃),
2,53 (m, 2H, CH₂Ar), 2,02 (m, 2H, CH₂), 1,80 (m, 1H, CH), 1,67 (m, 8H, 4 CH₂),
1,46 (m, 6H, 3 CH₂).

20 (B)



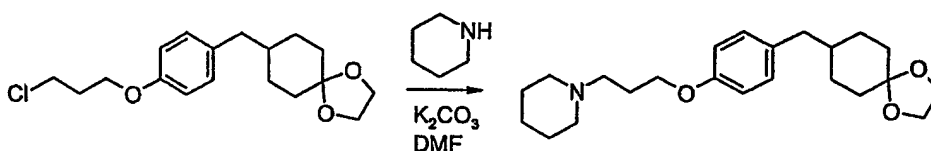
1-{3-[4-(4-Oxociclohex-1-il)metilfenóxi]propil}piperidina pode ser

preparada conforme segue:

Suspensão de carbonato de potássio (369 mg) em solução de 4-[4-(3-cloropropóxi)benzil]ciclohexanona (250 mg) e piperidina (264 μ l) em *N, N*-dimetilformamida (6 ml) é aquecida por três horas sob temperatura de cerca de 80 °C, depois por dois dias sob temperatura de cerca de 50 °C. Solvente é evaporado e o resíduo é repartido entre acetato de etila (10 ml) e água (10 ml). A fase orgânica é separada por meio de decantação, lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de magnésio, concentrada sob pressão reduzida e purificada por meio de cromatografia de coluna utilizando gradiente de diclorometano/metanol/amônia de 99/1/0,1 a 98/2/0,2 para gerar 270 mg de 1-{3-[4-(4-oxociclohex-1-il)metilfenóxi]propil}piperidina.

Rf TLC (diclorometano/metanol/amônia 90/10/1) = 0,74

(C)



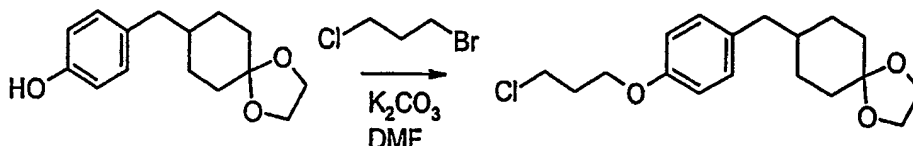
4-[4-(3-Cloropropóxi)benzil]ciclohexanona pode ser preparada conforme segue:

Solução de 8-[4-(3-cloropropóxi)benzil]-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (630 mg) em mistura de tetraidrofurano (9,7 ml) e solução aquosa 2N de ácido clorídrico (4,85 ml) é agitada por vinte horas à temperatura ambiente, depois concentrada sob pressão reduzida e diluída com acetato de etila (10 ml) e alcalinizada com solução aquosa de hidróxido de sódio. A fase orgânica é separada por meio de decantação, lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida para gerar 546 mg de 4-[4-(3-cloropropóxi)benzil]ciclohexanona

utilizada sem purificação adicional.

Rf TLC (heptano/acetato de etila 4/1) = 0,38

(D)

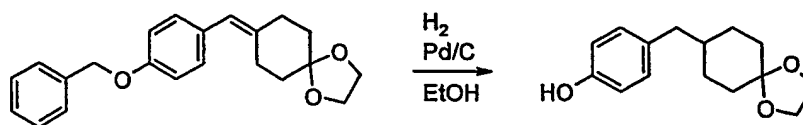


8-[4-(3-Cloropropóxi)benzil]-1,4-dioxaspiro[4.5]decano pode ser
5 preparado conforme segue:

Suspensão de carbonato de potássio (3,92 g) em solução de 8-(4-hidroxi-benzil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (1,41 g) e 1-bromo-3-cloropropano (2,81 ml) em *N,N*-dimetilformamida (35 ml) é agitada por vinte horas à temperatura ambiente. Óxido de dietila (210 ml) é adicionada e a suspensão é filtrada. O filtrado
10 é lavado com água (duas vezes 50 ml), seco sobre sulfato de magnésio e concentrado sob pressão reduzida para gerar 1,635 g de 8-[4-(3-cloropropóxi)benzil]-1,4-dioxaspiro[4.5]decano utilizado sem purificação adicional.

Rf TLC (heptano/acetato de etila 4/1) = 0,47

(E)



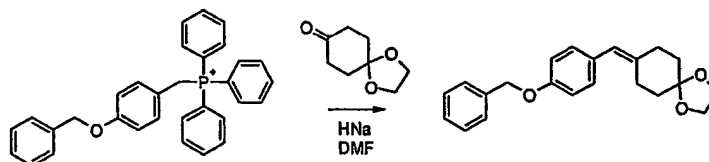
15 8-(4-Hidroxi-benzil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano pode ser preparado conforme segue:

Suspensão de paládio a 10% sobre carvão (139 mg) em solução de 8-(4-benziloxibenzilideno)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (1,93 g) em etanol (50 ml) é agitada sob di-hidrogênio (3 bar) por 24 horas à temperatura ambiente,
20 filtrada sobre almofada de clarcel e o filtrado concentrado sob pressão reduzida para gerar 1,418 g de 8-(4-hidroxi-benzil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano na forma de

sólido bege.

Rf TLC (heptano/acetato de etila 1/1) = 0,62

(F)

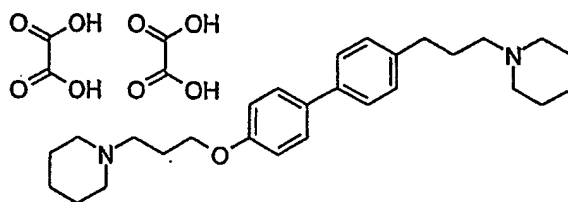


8-(4-Benziloxibenzilideno)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano pode ser
5 preparado conforme segue:

A suspensão de hidreto de sódio (729 mg, 60% em óleo mineral) em *N, N*-dimetilformamida que contém uma gota de pentano, adiciona-se cloreto de (4-benziloxibenzil)trifenilfosfônio (7,52 g). A mistura é agitada por quarenta minutos e adiciona-se em seguida 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (2,37 g). A mistura é
10 agitada por uma hora à temperatura ambiente e a suspensão muda de vermelha para verde. A mistura é despejada em gelo (250 g) e extraída com acetato de etila (quatro vezes 100 ml). Os extratos orgânicos são reunidos, lavados com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (três vezes 50 ml), secos sobre sulfato de magnésio, concentrados sob pressão reduzida e purificados por meio de
15 cromatografia de coluna sobre sílica gel utilizando gradiente de heptano e acetato de etila de 90/10 a 60/40 para gerar 2,43 g de 8-(4-benziloxibenzilideno)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano na forma de óleo incolor.

Rf TLC (heptano/acetato de etila 1/1) = 0,73

EXEMPLO 48



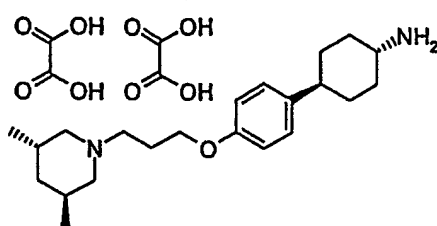
20 Dioxalato de 4-(3-{{4'-(3-piperidinopropil)bifenil-4-
il}óxi}propil)piperidina

Suspensão de paládio a 10% sobre carvão (70 mg) em solução de (*E*)-1-(3-{[4'-(3-piperidinoprop-1-en-1-il)bifenil-4-il]óxi}propil)piperidina (0,2 g) em etanol é agitada sob atmosfera de di-hidrogênio à temperatura ambiente por vinte horas, filtrada sobre almofada de clarcel e concentrada sob pressão
 5 reduzida. O resíduo é purificado por meio de cromatografia de coluna sobre sílica gel com gradiente de diclorometano/metanol/amônia de 99/1/0,1 a 97/3/0,3 e, em seguida, com outra cromatografia sobre sílica gel com diclorometano/metanol/amônia 99/1/0,1 como eluente. A base bruta é convertida no dioxalato com ácido oxálico em etanol para gerar 37 mg de
 -10 dioxalato de 4-(3-{[4'-(3-piperidinopropil)bifenil-4-il]óxi}propil)piperidina que se funde a 130 °C.

NMR ¹H: oxalato (DMSO)

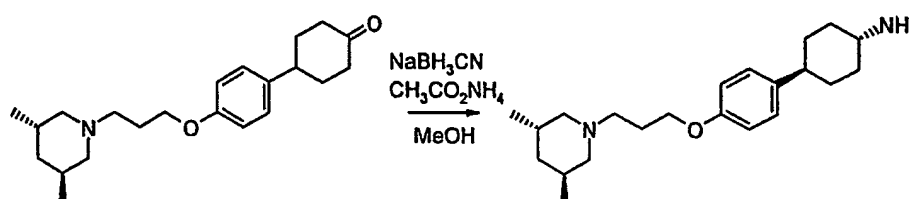
7,56 (m, 4H, arom.), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 2H, arom.), 6,98 (d, J = 8,7 Hz, 2H, arom.), 4,05 (t, J = 5,8 Hz, 2H, CH₂O), 3,06 (m, 12H, 6 CH₂N), 2,61
 15 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂Ar), 2,09 (m, 2H, CH₂), 1,94 (m, 2H, CH₂), 1,60 (m, 8H, 4 CH₂), 1,50 (m, 4H, 2 CH₂).

EXEMPLO 49



Dioxalato de (3*S*, 5*S*)-1-{3-[4-(*trans*-4-aminociclohex-1-il)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina:

(A)

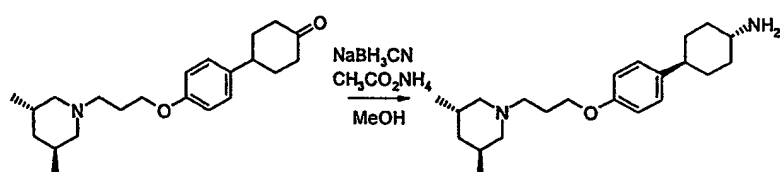


Mistura de (3S, 5S)-1-{3-[4-(4-oxociclohex-1-il)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina (392 mg), acetato de amônio (745 mg) e cianoboroidreto de sódio (364 mg) em metanol (15 ml) é agitada sob refluxo por duas horas, resfriada em seguida à temperatura ambiente e resfriada com solução aquosa
 5 3N de ácido clorídrico. Adiciona-se água (10 ml) e a mistura é tornada alcalina mediante adição de solução aquosa a 35% de hidróxido de sódio, extraída com diclorometano, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. Purificação por meio de cromatografia de coluna sobre sílica gel com óxido de dietila/metanol/trietilamina 10/0,4/0,2 como eluente gera 65 mg de
 -10 base bruta que é convertida em 60 mg de dioxalato de (3S, 5S)-1-{3-[4-(*trans*-4-aminociclohex-1-il)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina, que se funde a 234 °C.

NMR ¹H: oxalato (DMSO)

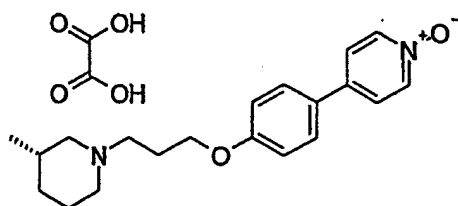
7,11 (d, J = 8,3 Hz, 2H, arom.), 6,80 (d, J = 8,3 Hz, 2H, arom.),
 3,93 (t, J = 5,7 Hz, 2H, CH₂O), 3,00 (m, 1H), 2,70 (m, 4H), 2,41 (m, 3H), 2,1-1,7
 15 (m, 8H, 1,5-1,3 (m, 6H), 0,92 (2d, J = 6,7 Hz, 6H, 2 CH₃).

(B)



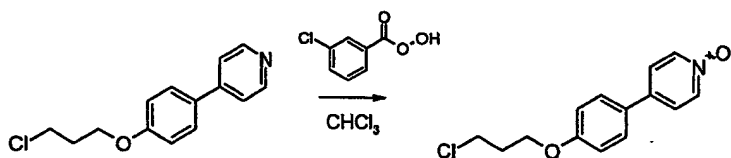
(3S, 5S)-1-{3-[4-(4-oxociclohex-1-il)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina pode ser preparada conforme segue:

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 47§C, mas a partir
 20 de carbonato de potássio (1,24 g), 4-[4-(3-cloropropóxi)fenil]ciclohexanona (0,8 g), cloridrato de (3S, 5S)-3,5-dimetilpiperidina (539 mg), quantidade catalítica de iodeto de potássio e *N, N*-dimetilformamida (10 ml) gera 332 mg de (3S, 5S)-3,5-dimetil-1-{3-[4-(4-oxociclohexil)fenóxi]propil}piperidina na forma de óleo amarelo utilizado sem purificação adicional.

EXEMPLO 50

Oxalato 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propóxi]fenil}piridina

(A)



5

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 47§C, mas a partir de carbonato de potássio (1,71 g), 1-óxido de 4-[4-(3-cloropropóxi)fenil]piridina (1,09 g), mandelato de (3S)-3-metilpiperidina (1,25 g) e *N,N*-dimetilformamida (20 ml) gera 19 mg da base bruta que é convertida no oxalato com ácido oxálico para gerar 13 mg de oxalato 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propóxi]fenil}piridina.

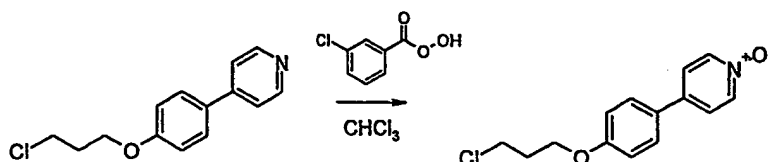
10

NMR ¹H: (CDCl₃)

8,18 (d, J = 7,22, 2H, arom.), 7,46 (m, 4H, arom.), 6,96 (d, J = 8,7, 2H, arom.), 4,05 (t, J = 5,8 Hz, 2H, CH₂O), 3,03 (m, 2H, CH₂N), 2,67 (m, 2H, CH₂N), 2,2-1,8 (m, 9H), 0,86 (d, J = 6,06 Hz, CH₃).

15

(B)



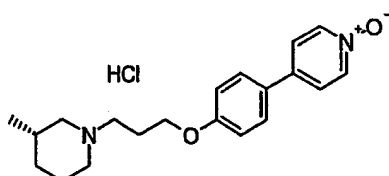
1-Óxido de 4-[4-(3-cloropropóxi)fenil]piridina pode ser preparado conforme segue:

Mistura de 4-[4-(3-cloropropóxi)fenil]piridina (1,22 g) e ácido metacloroperbenzóico (1,82 g) em clorofórmio (25 ml) é agitada à temperatura ambiente por quatro horas, concentrada em seguida sob pressão reduzida e purificada por meio de cromatografia de coluna sobre sílica gel utilizando gradiente de diclorometano e metanol de 100/0 a 95/5. Frações que contêm o produto esperado são reunidas e concentradas sob pressão reduzida para gerar 1,09 g de 1-óxido de 4-[4-(3-cloropropóxi)fenil]piridina na forma de sólido amarelo claro utilizado sem purificação adicional.

(C) 4-[4-(3-Cloropropóxi)fenil]piridina pode ser preparada conforme segue:

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 24, mas a partir de 1-bromo-4-(3-cloropropóxi)benzeno (2,5 g), carbonato de potássio (4,14 g), ácido 4-piridilborônico (1,47 g) e paládio tetraquistrifenilfosfina (116 mg) em tolueno (24 ml) gera 2,11 g de 4-[4-(3-cloropropóxi)fenil]piridina na forma de sólido branco.

EXEMPLO 51

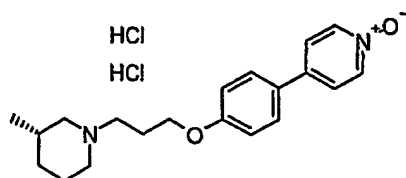


Cloridrato 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propóxi]fenil}piridina

A solução de 1-óxido de 4-[4-(3-cloropropóxi)fenil]piridina (231 mg) e trietilamina (336 μ l) em *N,N*-dimetilformamida (5 ml), adiciona-se carbonato de potássio (363 mg) e mandelato de (3S)-3-metilpiperidina (264 mg). A mistura é agitada sob temperatura de cerca de 60 °C por quatro horas. Quantidade adicional de mandelato de (3S)-3-metilpiperidina (100 mg) é adicionada e o aquecimento prossegue por uma noite. A suspensão é filtrada e

o precipitado é lavado com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas são concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado duas vezes por meio de cromatografia de coluna sobre sílica gel utilizando gradiente de diclorometano/metanol/trietilamina de 100/0/0 a 95/5/0,1. Frações que contêm o produto esperado são reunidas e concentradas sob pressão reduzida para gerar 90 mg da base bruta que é convertida no cloridrato com solução em éter de cloreto de hidrogênio em etanol para gerar 75 mg de cloridrato 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propóxi]fenil}piridina que se funde a 74 °C.

EXEMPLO 52

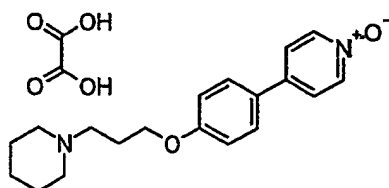


10 Dicloridrato 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propóxi]fenil}piridina

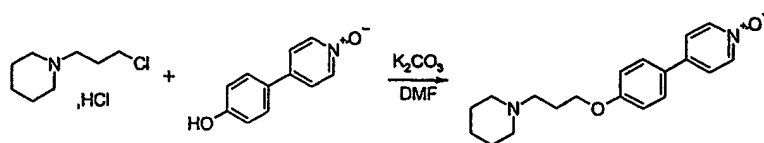
A base bruta é dissolvida em etanol. Adição de solução 4 M de cloreto de hidrogênio em acetato de etila gera cloridrato 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propóxi]fenil}piridina que se funde a 193 °C.

15

EXEMPLO 53



Oxalato 1-óxido de 4-[4-(3-piperidinopropóxi)fenil]piridina



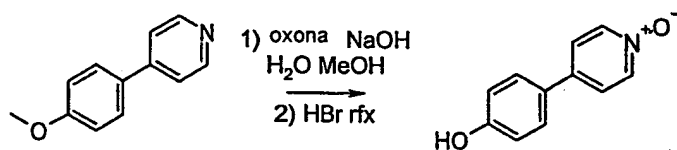
(A) Mistura de 1-óxido de 4-(4-hidroxifenil)piridina (250 mg),

carbonato de potássio (560 mg) e cloridrato de 1-(3-cloropropil)piperidina em *N,N*-dimetilformamida (10 ml) é aquecida sob temperatura de cerca de 65 °C por uma noite, resfriada em seguida de volta à temperatura ambiente e filtrada. O filtrado é concentrado sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por meio de cromatografia sobre sílica gel (eluente diclorometano/metanol de 100/0 a 90/10). Frações que contêm o composto são reunidas e concentradas sob pressão reduzida. Base bruta é diluída com etanol, adiciona-se ácido oxálico (28 mg) e o solvente é removido sob pressão reduzida para gerar 40 mg de oxalato 1-óxido de 4-[4-(3-piperidinopropóxi)fenil]piridina na forma de produto amarelo viscoso.

NMR (DMSO)

8,17 (d, 2H, *Harom.*, J = 7,0 Hz); 7,70 (d, 2H, *Harom.*, J = 8,7 Hz); 7,67 (d, 2H, *Harom.*, J = 7,0 Hz); 7,04 (d, 2H, *Harom.*, J = 8,7 Hz); 4,10 (t, 2H, CH₂O, J = 5,9 Hz); 3,00-3,30 (m, 6H, 3 CH₂N); 2,15 (m, 2H, CH₂); 1,40-1,80 (m, 6H, 3 CH₂).

(B) 1-Óxido de 4-(4-hidroxifenil)piridina pode ser preparado conforme segue:

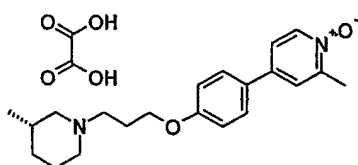


A solução de oxona (166 g) em água (300 ml) e metanol (590 ml), adiciona-se parceladamente 4-(4-metoxifenil)piridina (55,6 g). Adição de solução aquosa 5N de hidróxido de sódio mantém o pH em cerca de 5,5 por seis horas. Precipitado é filtrado e enxaguado com metanol (250 ml). Solução aquosa 1M de metabissulfito de sódio (60 ml) é adicionada ao filtrado. A solução é agitada por vinte minutos, o pH é ajustado em cerca de 10 com solução aquosa 5N de hidróxido de sódio e concentrada até volume de cerca de 300 ml. Solução aquosa a 48% de ácido bromídrico é adicionada e a

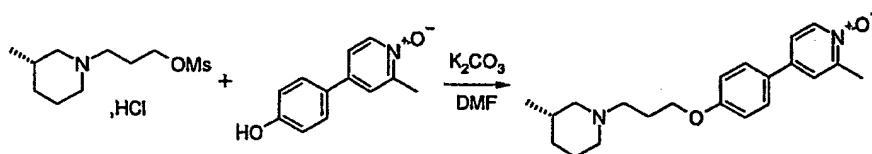
solução é aquecida sob refluxo por três horas e meia. Após resfriamento de volta à temperatura ambiente, surge precipitado que é filtrado e seco, dissolvido em solução aquosa a 48% de ácido bromídrico e aquecido sob refluxo por quatro horas e meia. Mediante resfriamento, surge precipitado que é filtrado e seco para gerar 65 g de bromidrato 1-óxido de 4-(4-hidroxifenil)piridina.

Segunda safra é filtrada e purificada sobre sílica gel (eluente diclorometano/metanol 100/0 a 90/10) para gerar 2 g de 1-óxido de 4-(4-hidroxifenil)piridina.

EXEMPLO 54



Oxalato 1-óxido de 2-metil-4-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propóxi}fenil)piridina



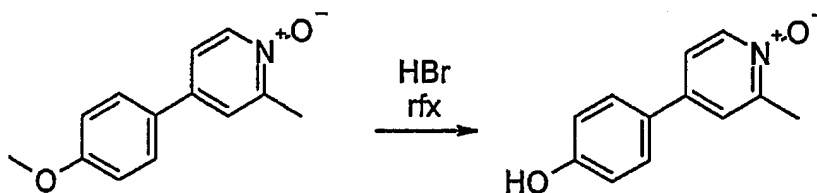
(A) Mistura de 1-óxido de 4-(4-hidroxifenil)-2-metilpiridina (55 mg), carbonato de potássio (187 mg) e cloridrato de (3S)-1-(3-metanossulfoniloxipropil)-3-metilpiperidina em *N,N*-dimetilformamida (3 ml) é aquecida sob temperatura de cerca de 65 °C por uma noite e novamente resfriada à temperatura ambiente. Adiciona-se água (5 ml); a solução é lavada com metilciclohexano (duas vezes 10 ml) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por meio de cromatografia sobre sílica gel (eluente diclorometano/metanol de 95/5 a 80/20). Frações que contêm o produto esperado são reunidas e concentradas sob pressão reduzida. A base bruta é diluída em etanol, adiciona-se ácido oxálico (7 mg) e o solvente é removido sob pressão reduzida para gerar 32 mg de oxalato 1-óxido de

(3S)-2-metil-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propóxi]fenil}piridina na forma de material cristalino marrom.

NMR (DMSO)

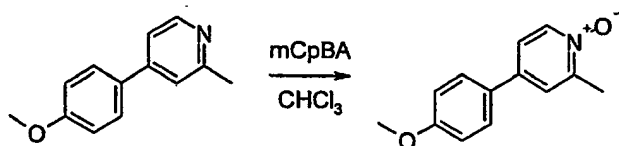
8,22 (d, 1H, *Harom.*, J = 6,9 Hz); 7,81 (s, 1H, *Harom.*); 7,73 (d, 2H, *Harom.*, J = 8,7 Hz); 7,57 (dd, 1H, *Harom.*, J = 6,9 Hz + J = 2,6 Hz); 7,03 (d, 2H, *Harom.*, J = 8,7 Hz); 4,09 (t, 2H, CH₂O); 2,70-3,60 (m, 6H, 3 CH₂N); 2,37 (s, 3H, CH₃); 2,15 (m, 2H, CH₂); 1,60-1,90 (m, 4H); 1,10 (m, 1H); 0,88 (d, 3H, CH₃).

(B) 1-Óxido de 4-(4-hidroxifenil)-2-metilpiridina pode ser obtido conforme segue:



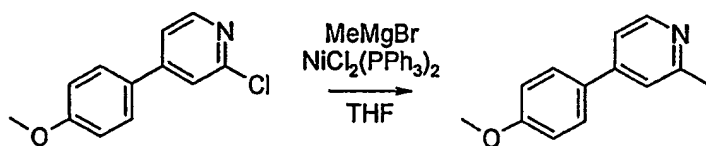
Solução de 1-óxido de 4-(4-metoxifenil)-2-metilpiridina (384 mg) em solução aquosa a 48% de ácido bromídrico (2,08 ml) é aquecida sob refluxo por quatro horas. A mistura é mantida em resfriamento de volta à temperatura ambiente, adiciona-se água e acetato de etila e as duas fases são separadas por meio de decantação. A fase aquosa é concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é dissolvido em clorofórmio (4 ml); adiciona-se trietilamina (1 equivalente), seguida por ácido metacloroperbenzóico (1 equivalente). A mistura é agitada por duas horas à temperatura ambiente; algumas gotas de metanol são adicionadas para dissolver os reagentes e novamente agitadas por uma hora à temperatura ambiente. Concentração sob pressão reduzida gera 55 mg de 1-óxido de 4-(4-hidroxifenil)-2-metilpiridina na forma de óleo amarelo utilizado sem purificação adicional.

(C) 1-Óxido de 4-(4-metoxifenil)-2-metilpiridina pode ser obtido conforme segue:



Mistura de 4-(4-metoxifenil)-2-metilpiridina (375 mg) e ácido meta-cloroperbenzóico (70%, 695 mg) em clorofórmio é agitada à temperatura ambiente por duas horas. Concentração e purificação sobre sílica gel (eluente diclorometano/metanol de 100/0 a 90/10) gera 384 mg de
 5 1-óxido de 4-(4-metoxifenil)-2-metilpiridina na forma de óleo laranja utilizado sem purificação adicional.

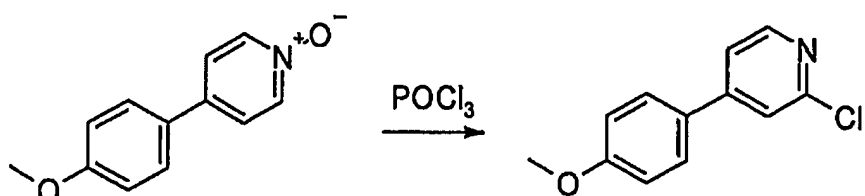
(D) 4-(4-Metoxifenil)-2-metilpiridina pode ser obtida conforme segue:



Mistura de 2-cloro-4-(4-metoxifenil)piridina (660 mg) e dicloreto de
 10 bis(trifenilfosfina)níquel (200 mg) em tetraidrofurano anidro (7,5 ml) é resfriada até temperatura de cerca de 0 °C. Solução de brometo de metilmagnésio em tetraidrofurano (2,6 M, 2 ml) é adicionada lentamente. A mistura é agitada à temperatura ambiente por duas horas, concentrada sob pressão reduzida e dissolvida em metil *terc*-butil éter (10 ml). Alcalóides são extraídos com solução
 15 aquosa 3N de ácido clorídrico (três vezes 10 ml). Extratos são reunidos, alcalinizados e extraídos de volta com metil *terc*-butil éter (três vezes 20 ml) e diclorometano (30 ml). Fases orgânicas são secas sobre sulfato de magnésio, concentradas sob pressão reduzida e purificadas sobre sílica gel (eluente diclorometano/metanol de 100/0 a 95/5). Frações que contêm o produto
 20 esperado são reunidas e concentradas sob pressão reduzida para gerar 385 mg de 4-(4-metoxifenil)-2-metilpiridina na forma de pó marrom claro utilizado

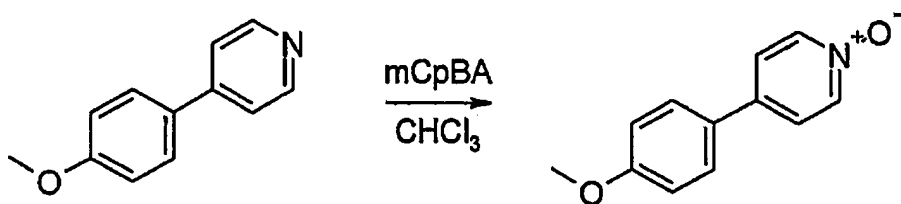
sem purificação adicional.

(E) 2-Cloro-4-(4-metoxifenil)piridina pode ser obtida conforme segue:

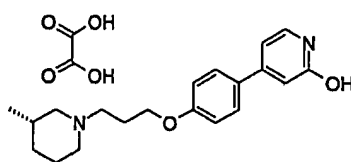


Mistura de 1-óxido de 4-(4-metoxifenil)piridina (1,68 g) e oxiclureto de fósforo (15 ml) é aquecida sob refluxo por seis horas e concentrada sob pressão reduzida. Adiciona-se tolueno e a mistura é concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é dissolvido em tolueno quente (20 ml) e a fase orgânica é lavada com água (duas vezes 10 ml) e solução aquosa saturada de hidrogeniocarbonato de sódio (10 ml), seca sobre sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida para gerar 1,45 g de 2-cloro-4-(4-metoxifenil)piridina na forma de material cristalino com coloração laranja.

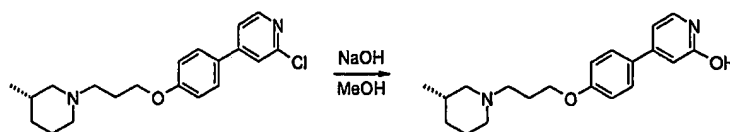
(F) 1-Óxido de 4-(4-metoxifenil)piridina pode ser preparado conforme segue:



Solução de 4-(4-metoxifenil)piridina (5,68 g) e ácido meta-cloroperbenzóico (70%, 11,34 g) em clorofórmio é agitada por duas horas e meia à temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida e purificada por meio de cromatografia sobre sílica gel (eluente diclorometano/metanol de 100/0 a 90/10) para gerar 5,62 g de 1-óxido de 4-(4-metoxifenil)piridina utilizado sem purificação adicional.

EXEMPLO 55

Oxalato de 2-hidróxi-4-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propóxi}fenil)piridina

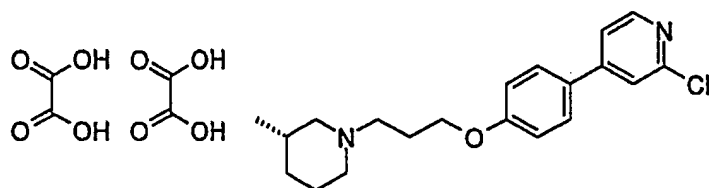


(A) Mistura de 2-cloro-4-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-

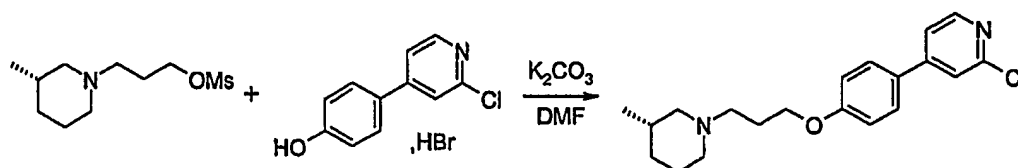
5 il]propóxi}fenil)piridina (345 mg), hidróxido de sódio (288 mg) e metanol (1,55 ml) é aquecido por uma noite sob temperatura de cerca de 170 °C em tubo vedado. A mistura é resfriada até temperatura de cerca de 0 °C e neutralizada com solução clorídrica aquosa concentrada fria. Adiciona-se metanol (1,3 ml) e o precipitado é separado por meio de filtragem. O filtrado é concentrado sob
10 pressão reduzida e purificado por meio de cromatografia sobre sílica gel (eluente diclorometano/metanol de 100/0 a 80/20). Frações que contêm o produto esperado são reunidas e concentradas sob pressão reduzida. A base bruta é dissolvida em etanol; adiciona-se ácido oxálico (118 mg) seguido por dietil éter. O precipitado decorrente é separado por meio de filtragem, lavado
15 com etanol e seco sob pressão reduzida para gerar 110 mg de oxalato de 2-hidróxi-4-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propóxi}fenil)piridina na forma de pó branco que se funde a 110 °C.

NMR (DMSO)

10,7 (bs, 1H, *NH*); 7,68 (d, 2H, *Harom.*, J = 8,5 Hz); 7,60 (d, 1H, *Harom.*, J = 6,7 Hz); 7,04 (d, 2H, *Harom.*, J = 8,5 Hz); 6,75-6,79 (s + d, 2H, *Harom.*, J = 6,7 Hz); 4,10 (t, 2H, *CH₂O*), J = 5,9 Hz); 2,50-3,40 (m, 6H, 3 *CH₂N*); 2,20 (m, 2H, *CH₂*); 1,60-2,10 (m, 4H); 1,00 (m, 1H); 0,86 (d, 3H, *CH₃*, J = 6,5 Hz).

EXEMPLO 56

Dioxalato de 2-cloro-4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propóxi}fenil)piridina



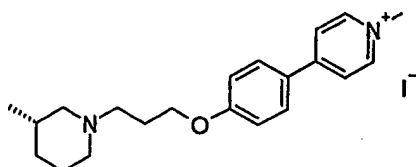
(A) A mistura de bromidrato de 2-cloro-4-(4-
 5 hidroxifenil)piridina (593 mg) e carbonato de potássio (1,66 g) em *N, N*-
 dimetilformamida (15 ml) aquecida à temperatura de cerca de 65 °C,
 adiciona-se cloridrato de (3S)-1-(3-metanossulfoniloxipropil)-3-
 metilpiperidina (625 mg). A mistura é aquecida sob temperatura de cerca
 de 65 °C por seis horas, mantida em resfriamento à temperatura ambiente
 10 e filtrada. O precipitado é lavado com *N,N*-dimetilformamida e as fases
 orgânicas são concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado
 por meio de cromatografia de coluna sobre sílica gel (eluente
 diclorometano/metanol de 100/0 a 90/10) para gerar 434 mg de 2-cloro-4-
 (4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propóxi}fenil)piridina na forma de óleo
 15 laranja. Conversão no oxalato é realizada por meio de mistura da base
 bruta (87 mg) e ácido oxálico (46 mg) em mistura de etanol e dietil éter.
 Filtragem do insolúvel e secagem sob pressão reduzida gera 82 mg de
 dioxalato de 2-cloro-4-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propóxi}fenil)piridina
 na forma de sólido esbranquiçado que se funde a 143 °C.

20 (B) Bromidrato de 2-cloro-4-(4-hidroxifenil)piridina pode ser
 preparado conforme segue:

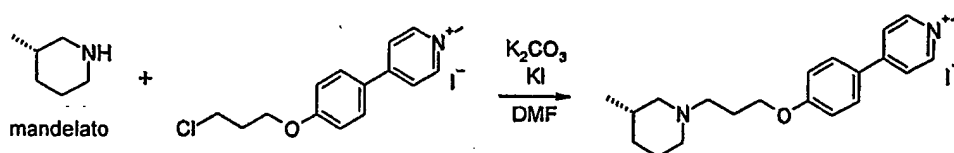


Mistura de 2-cloro-4-(4-metoxifenil)piridina (4,6 g) e solução de ácido bromídrico aquosa a 48% é aquecida sob refluxo por três horas e meia e mantida em resfriamento de volta à temperatura ambiente. O precipitado decorrente é separado por meio de filtragem, lavado com água e seco sob pressão reduzida para gerar 4,9 g de bromidrato de 2-cloro-4-(4-hidroxifenil)piridina na forma de sólido amarelo utilizado sem purificação adicional.

EXEMPLO 57



Iodeto de 1-metil-4-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propóxi}fenil)piridínio



(A) Mistura de iodeto de 1-metil-4-[4-(3-cloropropóxi)fenil]piridínio (442 mg), carbonato de potássio (470 mg), mandelato de (3S)-3-metilpiperidina (355 mg) e quantidade catalítica de iodeto de potássio em *N,N*-dimetilformamida (5 ml) é aquecida por seis horas sob temperatura de cerca de 100 °C, mantida em resfriamento de volta à temperatura ambiente e filtrada. O precipitado é enxaguado com *N,N*-dimetilformamida e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por duas vezes por meio de cromatografia sobre sílica gel (eluente

diclorometano/metanol de 98/2 a 90/10 para a primeira, diclorometano/metanol/amônia de 95/5/1 a 90/10/1 para a segunda) para gerar 60 mg de iodeto de 1-metil-4-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propóxi}fenil)piridínio.

5

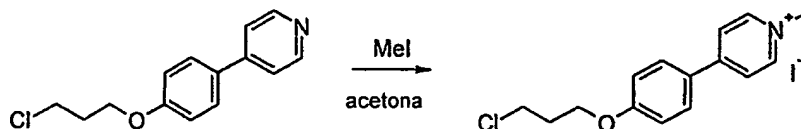
NMR (DMSO)

8,88 (d, 2H, *Harom.*, J = 6,6 Hz); 8,41 (d, 2H, *Harom.*, J = 6,6 Hz); 8,07 (d, 2H, *Harom.*, J = 8,5 Hz); 7,15 (d, 2H, *Harom.*, J = 8,5 Hz); 4,25 (s, 3H, CH_3N); 4,13 (t, 2H, CH_2O , J = 5,9 Hz); 2,50-3,50 (m, 6H, 3 CH_2N); 2,00 (m, 2H, CH_2); 1,40-1,70 (m, 4H); 0,90 (m, 1H); 0,84 (d, 3H, CH_3 , J = 6,1 Hz).

10

(B) Iodeto de 1-metil-4-(4-(3-cloropropóxi)fenil)piridínio pode ser obtido conforme segue:

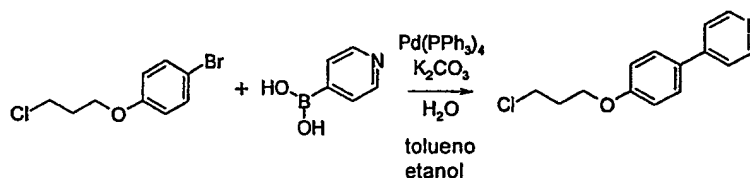
H



A solução de 4-(4-(3-cloropropóxi)fenil)piridina (408 mg) em acetona (1 ml), adiciona-se iodometano (0,206 ml). A solução é agitada à temperatura ambiente por uma hora. O precipitado decorrente é separado por meio de filtragem, lavado por duas vezes com dietil éter e seco sob pressão reduzida para gerar 442 mg de iodeto de 1-metil-4-(4-(3-cloropropóxi)fenil)piridínio utilizado sem purificação adicional.

15

(C) 4-(4-(3-Cloropropóxi)[fenil]piridina pode ser preparada conforme segue:

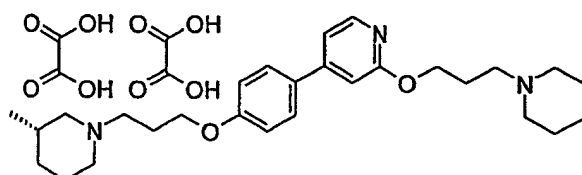


20

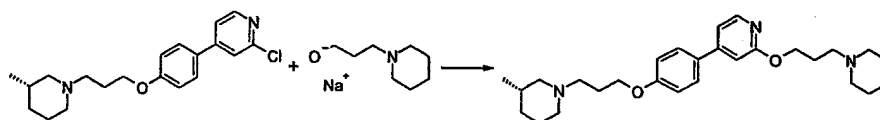
A mistura de 1-bromo-4-(3-cloropropóxi)benzeno (1,25 g) e tetraquitrifenilfosfoniopaládio (58 mg) em tolueno (12 ml) e carbonato de potássio (2,07 g) em água (6 ml), adiciona-se ácido piridino-4-borônico (380

mg) dissolvido em etanol. A mistura é aquecida por cinco horas sob temperatura de cerca de 80 °C. Solventes são removidos sob pressão reduzida e o resíduo é dissolvido em acetato de etila. A fase orgânica é lavada com solução aquosa a 10% de hidróxido de potássio e com água em seguida, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. O resíduo é purificado por meio de cromatografia sobre sílica gel (eluente diclorometano/metanol de 100/0 a 95/5) para gerar 408 mg de 4-(4-(3-cloropropóxi)fenil]piridina na forma de óleo ocre utilizado sem purificação adicional.

EXEMPLO 58



Dioxalato de 2-(3-piperidinopropóxi)-4-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propóxi}fenil)piridina



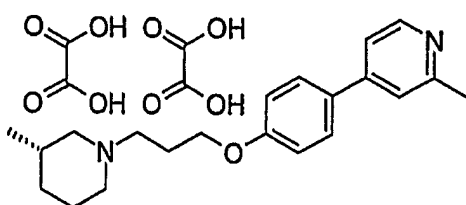
A 1-(3-hidroxiopropil)piperidina (287 mg), adiciona-se sucessivamente sódio (46 mg) e 2-cloro-4-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propóxi}fenil)piridina (345 mg). A mistura é aquecida por uma noite, resfriada à temperatura ambiente e dissolvida em diclorometano (20 ml). A fase orgânica é lavada com água (20 ml), seca sobre sulfato de magnésio, concentrada sob pressão reduzida e purificada sobre sílica gel (eluente (diclorometano/metanol de 100/0 a 90/10). Frações que contêm o produto esperado são reunidas e concentradas sob pressão reduzida. A base bruta é dissolvida em etanol, adiciona-se ácido oxálico (32 mg) e o precipitado decorrente é separado por meio de filtragem e seco para gerar 70 mg de dioxalato de 2-(3-piperidinopropóxi)-4-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propóxi}fenil)piridina na

forma de sólido branco que se funde a 122 °C.

NMR (DMSO)

8,14 (d, 1H, *Harom.*, J = 5,4 Hz); 7,73 (d, 2H, *Harom.*, J = 8,7 Hz);
 7,27 (dd, 1H, *Harom.*, J = 5,4 Hz + J = 1,6 Hz); 7,02 (d, 2H, *Harom.*, J = 8,7
 5 Hz); 7,01 (d, 1H, *Harom.*, J = 1,6 Hz); 4,31 (t, 2H, CH₂O, J = 6,1 Hz); 4,07 (t,
 2H, CH₂O, J = 5,9 Hz); 2,50-3,40 (m, 12H, 6 CH₂N); 1,40-2,40 (m, 14H); 1,00
 (m, 1H); 0,87 (d, 3H, CH₃, J = 6,5 Hz).

EXEMPLO 59

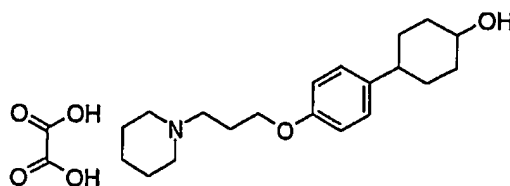


Dioxalato de 2-metil-4-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-
 10 il]propóxi}fenil)piridina

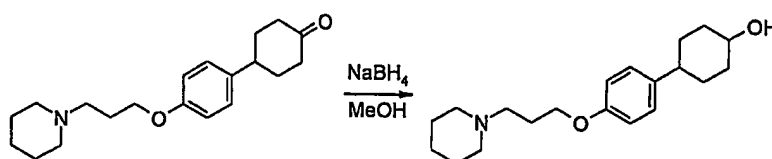
(A) Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 56A, mas a partir de bromidrato de 2-metil-4-(4-hidroxifenil)piridina (130 mg), carbonato de potássio (415 g), cloridrato de (3S)-1-(3-metanossulfoniloxipropil)-3-metilpiperidina (170 mg) e *N, N*-
 15 dimetilformamida (5 ml) gera 82 mg de dioxalato de 2-metil-4-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propóxi}fenil)piridina na forma de pó amarelo claro que se funde a 97 °C.

(B) Bromidrato de 2-metil-4-(4-hidroxifenil)piridina pode ser preparado conforme segue:

20 Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 56B, mas a partir de (4-metoxifenil)-2-metilpiridina (141 mg) e solução aquosa de ácido bromídrico (48%, 0,85 ml) gera 130 mg de bromidrato de 2-metil-4-(4-hidroxifenil)piridina na forma de pó amarelo utilizado sem purificação adicional.

EXEMPLO 60

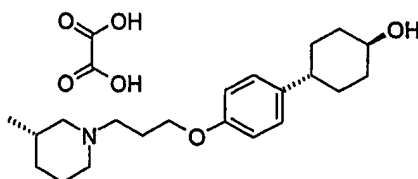
Oxalato de 1-{3-[4-(4-hidroxiciclohexil)fenóxi]propil}piperidina

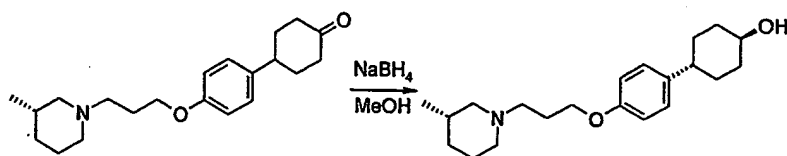


A solução de 1-{3-[4-(4-oxociclohexil)fenóxi]propil}piperidina (250 mg) em metanol (3 ml), adiciona-se boridreto de sódio (15 mg). A mistura é agitada por dois dias à temperatura ambiente, concentrada em seguida sob pressão reduzida e purificada por meio de cromatografia de coluna sobre sílica gel (eluente diclorometano/metanol/amônia de 99,5/0,5/0,05 a 99/1/0,1) para gerar 179 mg de base bruta que é dissolvida em etanol (2 ml). Adiciona-se solução de ácido oxálico (50 g) em etanol (1 ml). Surge precipitado branco que é filtrado, enxaguado com dietil éter e seco sob pressão reduzida para gerar 127 mg de 1-{3-[4-(4-hidroxiciclohexil)fenóxi]propil}piperidina na forma de sólido branco.

NMR ^1H (DMSO): 7,10 (d, 2H, *Harom.*, J = 8,6 Hz); 6,80 (d, 2H, *Harom.*, J = 8,6 Hz); 3,96 (t, 2H, CH_2O); 3,40 (m, 1H, CHOH); 2,90-3,20 (m, 6H, 3 CH_2N); 2,40 (m, 1H, CH_ϕ); 1,15-2,10 (m, 16H, 8 CH_2).

15

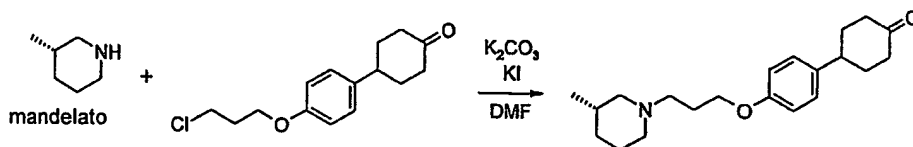
EXEMPLO 61Oxalato de (3S)-1-{3-[*trans*-4-(4-hidroxiciclohexil)fenóxi]propil}-3-metilpiperidina



(A) A solução de (3S)-1-{3-[4-(4-oxociclohexil)fenóxi]propil}-3-metilpiperidina (170 mg) em metanol (5 ml), adiciona-se boroidreto de sódio (20 mg). A mistura é agitada por uma hora à temperatura ambiente e, em seguida, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é repartido entre água (5 ml) e acetato de etila (10 ml). A fase aquosa é extraída por duas vezes com acetato de etila. Os extratos orgânicos são reunidos, secos sobre sulfato de magnésio, concentrados sob pressão reduzida para gerar 129 mg de base bruta que é convertida no oxalato com ácido oxálico (35 mg) em mistura de etanol e dietil éter, gerando 33 mg de oxalato de (3S)-1-{3-[*trans*-4-(4-hidroxiciclohexil)fenóxi]propil}-3-metilpiperidina na forma de pó branco.

NMR ^1H (DMSO): 7,10 (d, 2H, *Harom.*, $J = 8,4$ Hz); 6,80 (d, 2H, *Harom.*, $J = 8,4$ Hz); 3,96 (t, 2H, CH_2O); 2,60-3,50 (m, 7H, $\text{CHOH} + 3 \text{CH}_2\text{N}$); 2,35 (m, 1H, CH_ϕ); 0,95-2,15 (m, 15H, $7 \text{CH}_2 + \text{CHCH}_3$); 0,87 (d, 3H, CH_3 , $J = 6,3$ Hz).

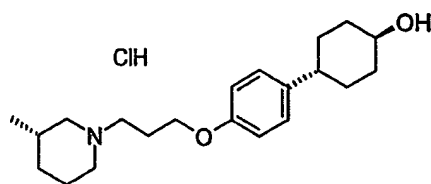
(B) (3S)-1-{3-[4-(4-Oxociclohexil)fenóxi]propil}-3-metilpiperidina pode ser preparada conforme segue:



Mistura de mandelato de (3S)-3-metilpiperidina (1,57 g), 4-[4-(3-cloropropóxi)fenil]ciclohexanona (1,33 g), carbonato de potássio (2,0 g) e quantidade catalítica de iodeto de potássio em *N,N*-dimetilformamida (20 ml) é agitada por uma noite sob temperatura de cerca de 100 °C, resfriada de volta à temperatura ambiente e filtrada. O precipitado é enxaguado com etanol, o filtrado é concentrado sob pressão reduzida e purificado por meio de cromatografia sobre sílica gel (eluente diclorometano/metanol de 100/0 a

90/10). Frações que contêm o produto esperado são reunidas e concentradas sob pressão reduzida para gerar 1,04 g de (3S)-1-{3-[4-(4-oxociclohexil)fenóxi]propil}-3-metilpiperidina na forma de óleo com coloração laranja utilizado sem purificação adicional.

5

EXEMPLO 62

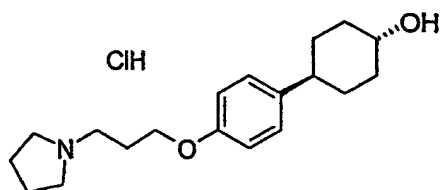
Cloridrato de (3S)-1-{3-[4-(4-hidroxiciclohexil)fenóxi]propil}-3-metilpiperidina

A base bruta é preparada conforme descrito na preparação do sal de oxalato, mas é purificada por meio de cromatografia sobre sílica gel (eluente diclorometano/metanol de 100/0 a 90/10). Conversão no cloridrato é realizada por meio da adição de solução 4M de ácido clorídrico em acetato de etila a solução da base em acetato de etila/etanol 2/1. O cloridrato é novamente cristalizado a partir de acetato de etila/etanol 2/1 para gerar cloridrato de (3S)-1-{3-[4-(4-hidroxiciclohexil)fenóxi]propil}-3-metilpiperidina na forma de pó branco que se funde a 173 °C.

15

NMR ^1H (DMSO): 7,10 (d, 2H, *Harom.*, J = 8,5 Hz); 6,80 (d, 2H, *Harom.*, J = 8,5 Hz); 4,53 (d, 1H, *CHOH*, J = 4,2 Hz); 3,98 (t, 2H, *CH₂O*, J = 5,9 Hz); 2,60-3,50 (m, 6H, 3 *CH₂N*); 2,35 (m, 1H, *CH ϕ*); 0,90-2,20 (m, 15H, 7 *CH₂* + *CHCH₃*); 0,85 (d, 3H, *CH₃*, J = 6,6 Hz).

20

EXEMPLO 63

Cloridrato de 1-{3-[*trans*-4-(4-hidroxiciclohexil)fenóxi]propil}irrolidina

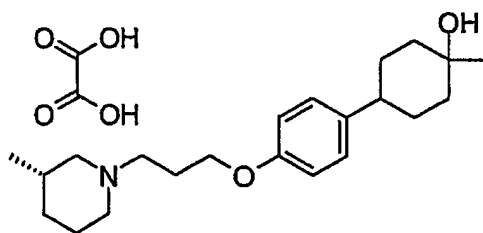
A. Redução de 1-{3-[4-(4-oxociclohexil)fenóxi]propil}pirrolidina (456 mg) conforme descrito para cloridrato de (3*S*)-1-{3-[4-(4-hidroxiciclohexil)fenóxi]propil}-3-metilpiperidina gera 120 mg de cloridrato de 1-{3-[*trans*-4-(4-hidroxiciclohexil)fenóxi]propil}pirrolidina na forma de sólido branco que se funde a 225 °C.

NMR ¹H (DMSO): 10,6 (bs, 1H, OH); 7,10 (d, 2H, *Harom.*, J = 8,3 Hz); 6,80 (d, 2H, *Harom.*, J = 8,3 Hz); 4,53 (d, 1H, CHOH, J = 3,9 Hz); 3,98 (t, 2H, CH₂O, J = 5,9 Hz); 2,75-3,60 (m, 6H, 3 CH₂N); 2,35 (m, 1H, CHφ); 1,10-2,20 (m, 14H, 7 CH₂).

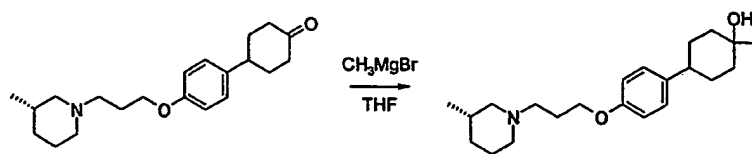
(B) 1-{3-[4-(4-Oxociclohexil)fenóxi]propil}pirrolidina pode ser preparada conforme segue:

Seguindo o procedimento descrito na preparação de (3*S*)-1-{3-[4-(4-oxociclohexil)fenóxi]propil}-3-metilpiperidina, mas a partir de pirrolidina (427 mg), 4-[4-(3-cloropropóxi)fenil]ciclohexanona (1,33 g), carbonato de potássio (1,38 g) e quantidade catalítica de iodeto de potássio em acetonitrila (25 ml) gera 456 mg de 1-{3-[4-(4-oxociclohexil)fenóxi]propil}pirrolidina na forma de óleo amarelo utilizado sem purificação adicional.

EXEMPLO 64



Oxalato de (3*S*)-1-{3-[4-(4-hidróxi-4-metilciclohexil)fenóxi]propil}-3-metilpiperidina



Solução de (3S)-1-{3-[4-(4-oxociclohexil)fenóxi]propil}-3-metilpiperidina (657 mg) em tetraidrofurano (4 ml) é resfriada sob temperatura de cerca de 0 °C. Solução de brometo de metilmagnésio em tetraidrofurano (22%, 1,6 ml) é adicionada em gotas. A mistura é agitada por duas horas à

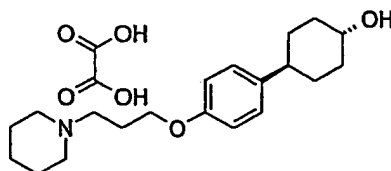
5 temperatura ambiente e resfriada em seguida com solução aquosa saturada de cloreto de amônio. A fase aquosa é extraída com acetato de etila. Os extratos combinados são lavados com água, secos sobre sulfato de magnésio e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por meio de cromatografia sobre sílica gel (eluente diclorometano/metanol de 100/0 a

10 90/10). Segunda purificação sobre sílica gel (eluente éter de petróleo/dietil éter/trietilamina de 50/50/1 a 0/100/4) seguida por formação de sais com ácido oxálico gera oxalato de (3S)-1-{3-[4-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)fenóxi]propil}-3-metilpiperidina na forma de pó branco.

NMR ¹H (DMSO): 7,08-7,15 (2d, 2H, *Harom.*); 6,80 (d, 2H, *Harom.*, J = 8,5 Hz); 3,96 (t, 2H, CH₂O, J = 5,9 Hz); 2,60-3,45 (m, 6H, 3 CH₂N); 2,35 (m, 1H, CH_φ); 0,90-2,20 (m, 18H, 7 CH₂ + CH₃ + CHCH₃); 0,86 (d, 3H, CH₃, J = 6,5 Hz).

15

EXEMPLO 65



Oxalato de 1-{3-[*trans*-4-(4-hidroxiciclohexil)fenóxi]propil}

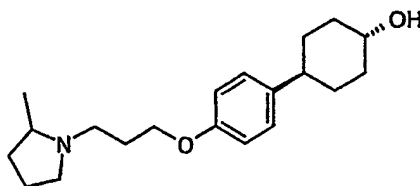
20 piperidina

Redução de 1-{3-[4-(4-oxociclohexil)fenóxi]propil}piperidina

(1,57 g) conforme descrito para (3S)-1-{3-[*trans*-4-(4-hidroxiciclohexil)fenóxi]propil}-3-metilpiperidina gera 600 mg de oxalato de 1-{3-[*trans*-4-(4-hidroxiciclohexil)fenóxi]propil}piperidina na forma de pó branco que se funde a 182 °C.

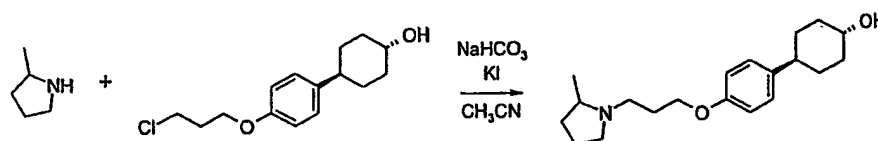
5 NMR ¹H (DMSO): 7,10 (d, 2H, *Harom.*, J = 8,4 Hz); 6,80 (d, 2H, *Harom.*, J = 8,4 Hz); 3,97 (t, 2H, CH₂O); 3,41 (m, 1H, CHOH); 2,95-3,20 (m, 6H, 3 CH₂N); 2,40 (m, 1H, CH_φ); 1,15-2,10 (m, 16H, 8 CH₂).

EXEMPLO 66



Oxalato de 1-{3-[*trans*-4-(4-hidroxiciclohexil)fenóxi]propil}-2-

10 metilpirrolidina



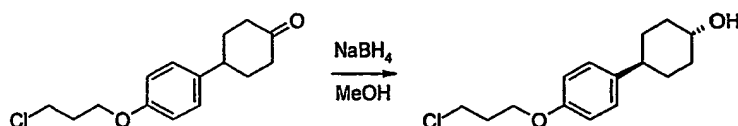
(A) Mistura de *trans*-4-[4-(3-cloropropóxi)fenil]ciclohexanol (403 mg), hidrogeniocarbonato de sódio (252 mg), iodeto de potássio (10 mg) e 2-metilpirrolidina (153 mg) em acetonitrila (10 ml) é aquecida por 24 horas sob refluxo e concentrada em seguida sob pressão reduzida. O resíduo é dissolvido em acetato de etila (25 ml). A fase orgânica é lavada com água (5 ml), seca sobre sulfato de magnésio, concentrada sob pressão reduzida e purificada por meio de cromatografia sobre sílica gel (eluente diclorometano/metanol de 98/2 a 90/10). Frações que contêm o produto esperado são reunidas e concentradas sob pressão reduzida para gerar 120 mg de 1-{3-[*trans*-4-(4-hidroxiciclohexil)fenóxi]propil}-2-metilpirrolidina na forma de sólido branco que se funde a 80 °C.

15

20

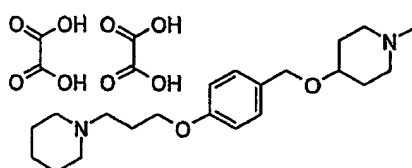
NMR ^1H da base livre (CDCl_3): 7,11 (d, 2H, *Harom.*, $J = 8,6$ Hz); 6,83 (d, 2H, *Harom.*, $J = 8,6$ Hz); 4,02 (t, 2H, CH_2O); 3,68 (m, 1H, *CHN*); 3,49 (m, 1H, *CHN*); 3,00 (m, 1H, *CHN*); 1,20-2,60 (m, 18H); 1,10 (d, 3H, CH_3 , $J = 6,1$ Hz).

(B) *trans*-4-[4-(3-cloropropóxi)fenil]ciclohexanol pode ser
5 preparado conforme segue:



Solução de 4-[4-(3-cloropropóxi)fenil]ciclohexanona (800 mg) em metanol (10 ml) é resfriada sob temperatura de cerca de 0 °C. Adiciona-se boroidreto de sódio (57 mg) e a mistura foi agitada por uma hora à temperatura ambiente e concentrada em seguida sob pressão reduzida. Adiciona-se água
10 (15 ml) e os insolúveis são separados por meio de filtragem, enxaguados com dietil éter e secos sob pressão reduzida para gerar 550 mg de *trans*-4-[4-(3-cloropropóxi)fenil]ciclohexanol na forma de sólido branco utilizado sem purificação adicional.

EXEMPLO 67



15 Dioxalato de 1-metil-4-[4-(3-piperidinopropóxi)benzilóxi]piperidina
(A) Suspensão a 60% de hidreto de sódio em óleo (168 mg) é desengraxada por meio de lavagens com pentano. Adiciona-se solução de 4-hidróxi-1-metilpiperidina (164,5 mg) em tetraidrofurano (2 ml). A mistura é agitada à temperatura ambiente por duas horas e adiciona-se em seguida
20 solução de 1-[3-(4-clorometilfenóxi)propil]piperidina (456,6 mg) em

tetraidrofurano (3 ml). A mistura é agitada à temperatura ambiente por dezesseis horas, hidrolisada em seguida por meio de adição de água e extraída com diclorometano. Os extratos orgânicos são reunidos, secos sobre sulfato de magnésio e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo é
5 purificado por meio de cromatografia sobre sílica gel (eluente: diclorometano/metanol/amônia 80/20/0,5). Frações que contêm o produto esperado são reunidas e concentradas sob pressão reduzida para gerar 71 mg da base bruta que é convertida no dioxalato higroscópico.

NMR ¹H (DMSO): 7,24 (d, 2H, *Harom.*, J = 8,3 Hz); 6,88 (d,
10 2H, *Harom.*, J = 8,3 Hz); 4,39 (s, 2H, φ CH₂O); 3,98 (t, 2H, CH₂O, J = 5,9 Hz); 3,54 (m, 1H, CHO); 2,8-3,2 (m, 10H, 5 CH₂N); 1,73-2,07 (m, 6H, 3 CH₂); 1,2-1,6 (m, 6H, 3 CH₂).

(B) 1-[3-(4-Clorometilfenóxi)propil]piperidina pode ser preparada conforme segue:

15 A solução de 1-[3-(4-hidroximetilfenóxi)propil]piperidina (5,617 g) em diclorometano (50 ml), resfriada sob temperatura de cerca de 0 °C, adiciona-se em gotas cloreto de tionila (3 ml). A mistura é agitada por dezoito horas à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é cristalizado em dietil éter para gerar 1-[3-(4-clorometilfenóxi)propil]piperidina
20 na forma de sólido esbranquiçado utilizado sem purificação adicional.

(C) 1-[3-(4-Hidroximetilfenóxi)propil]piperidina pode ser preparada conforme segue:

Mistura de álcool 4-(3-cloropropóxi)benzílico (11,1 g), carbonato de potássio (23,0 g), piperidina (6,57 ml) e *N, N*-dimetilformamida (130 ml) é
25 aquecida à temperatura de cerca de 100 °C por cinco horas e meia e resfriada em seguida de volta à temperatura ambiente. Adiciona-se água (130 ml) e os orgânicos são extraídos com diclorometano. Os extratos combinados são reunidos, secos sobre sulfato de magnésio, purificados por meio de

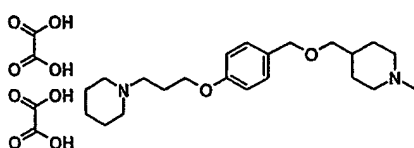
cromatografia sobre sílica gel (eluente: diclorometano/metanol com quantidade de traço de amônia de 90/10 a 80/20) para gerar 5,62 g de cloridrato de 1-[3-(4-hidroximetilfenóxi)-propil]piperidina na forma de sólido branco utilizado sem purificação adicional.

5 (D) Álcool 4-(3-cloropropóxi)benzílico pode ser preparado conforme segue:

A solução de 4-(3-cloropropóxi)benzaldeído (30 g) em metanol (250 ml), resfriada sob temperatura de cerca de 0 °C, adiciona-se parceladamente boroidreto de sódio (7,72 g). A mistura é agitada por quatro
 10 horas, hidrolisada com solução aquosa saturada de cloreto de amônio e extraída com dietil éter. Os extratos combinados são secos sobre sulfato de magnésio, concentrados sob pressão reduzida e purificados por meio de cromatografia sobre sílica gel (eluente: diclorometano/metanol de 100/0 a 95/5). Frações que contêm o produto esperado são reunidos e concentrados
 15 sob pressão reduzida para gerar 11,1 g de álcool 4-(3-cloropropóxi)benzílico na forma de sólido branco utilizado sem purificação adicional.

4-(3-Cloropropóxi)benzaldeído é descrito em US 2.797.242 (1953 para Parke Davis).

EXEMPLO 68



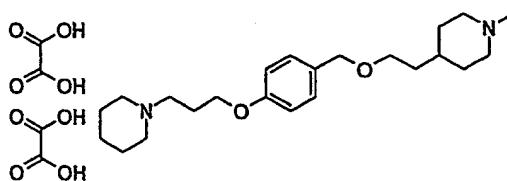
20 Dioxalato de 1-metil-4-[4-(3-piperidinopropóxi)benziloximetil] piperidina

Mistura de 4-hidroximetil-1-metilpiperidina (180,9 mg), *terc*-butilato de potássio (4,56 ml de solução de 0,92 M em tetraidrofurano) e tetraidrofurano (3 ml) é agitada por uma hora à temperatura ambiente. Adiciona-se solução de
 25 1-[3-(4-clorometilfenóxi)propil]piperidina (456,4 mg) em tetraidrofurano (3 ml). A

mistura é agitada à temperatura ambiente por 65 horas, hidrolisada em seguida por meio da adição de água e extraída com diclorometano. Os extratos orgânicos são reunidos, secos sobre sulfato de magnésio e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por meio de cromatografia sobre sílica gel (eluyente: diclorometano/metanol/amônia 95/5/0,5). Frações que contêm o produto esperado são reunidas e concentradas sob pressão reduzida para gerar 132 mg da base bruta que é convertida no dioxalato na forma de pó branco que se funde a 151 °C.

NMR ¹H (DMSO): 7,21 (d, 2H, *Harom.*, J = 8,2 Hz); 6,88 (d, 2H, *Harom.*, J = 8,2 Hz); 4,35 (s, 2H, *φ*CH₂O); 3,98 (t, 2H, CH₂O, J = 6,1 Hz); 2,7-3,3 (m, 11H, CHO + 5 CH₂N); 2,64 (s, 3H, CH₃N); 1,2-2,1 (m, 12H, 6 CH₂).

EXEMPLO 69



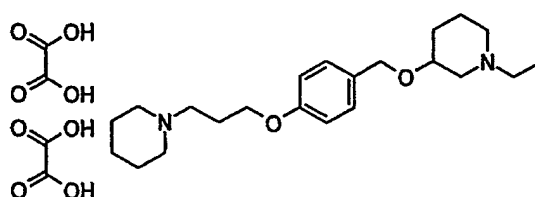
Dioxalato de 1-metil-4-{2-[4-(3-piperidinopropóxi)benzilóxi]etil} piperidina

Mistura de 4-(2-hidroxietil)-1-metilpiperidina (200,5 mg), *terc*-butilato de potássio (4,56 ml de solução 0,92 M em tetraidrofurano) e tetraidrofurano (3 ml) é agitado por uma hora à temperatura ambiente. Adiciona-se solução de 1-[3-(4-clorometilfenóxi)propil]piperidina (456,4 mg) em tetraidrofurano (3 ml). A mistura é agitada à temperatura ambiente por dezoito horas, hidrolisada em seguida por meio da adição de água e extraída com diclorometano. Os extratos orgânicos são reunidos, secos sobre sulfato de magnésio e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por meio de cromatografia sobre sílica gel (eluyente: diclorometano/metanol/amônia de 95/5/0,5 a 90/10/0,5). Frações que contêm o produto esperado são reunidas

e concentradas sob pressão reduzida para gerar 168 mg da base bruta que é convertida no dioxalato na forma de pó branco que se funde a 106 °C.

NMR ¹H (DMSO): 7,20 (d, 2H, *Harom.*, J = 8,3 Hz); 6,87 (d, 2H, *Harom.*, J = 8,3 Hz); 4,33 (s, 2H, φCH₂O); 3,98 (t, 2H, CH₂O, J = 6,0 Hz); 3,42 (t, 2H, CH₂O, J = 6,1 Hz); 2,7-3,3 (m, 10H, 5 CH₂N); 2,64 (s, 3H, CH₃N); 2,04 (m, 2H, CH₂); 1,2-1,8 (m, 13H, CH + 6 CH₂).

EXEMPLO 70



Dioxalato de 1-etil-3-[4-(3-piperidinopropóxi)benzilóxi]piperidina

Suspensão a 60% de hidreto de sódio em óleo (168 mg) é
 10 desengraxada por meio de lavagens com pentano. Adiciona-se solução de 3-hidróxi-1-etilpiperidina (185 mg) em tetraidrofurano (2 ml). A mistura é agitada à temperatura ambiente por duas horas e adiciona-se em seguida solução de 1-[3-(4-clorometilfenóxi)propil]piperidina (456,6 mg) em tetraidrofurano (3 ml). A mistura é agitada à temperatura ambiente por dezenove horas e adiciona-se
 15 *terc*-butilato de potássio (5 ml de solução 0,92 M em tetraidrofurano). A mistura é agitada à temperatura ambiente por 24 horas e hidrolisada em seguida por meio de adição de água e extraída com diclorometano. Os extratos orgânicos são reunidos, secos sobre sulfato de magnésio e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por meio de cromatografia sobre sílica gel
 20 (eluente: diclorometano/metanol/amônia 90/10/0,5). Frações que contêm o produto esperado são reunidas e concentradas sob pressão reduzida para gerar 135 mg da base bruta que é convertida no dioxalato na forma de pó branco que se funde a 178 °C.

NMR ¹H (DMSO): 7,25 (d, 2H, *Harom.*, J = 8,4 Hz); 6,88 (d, 2H,

Harom., J = 8,4 Hz); 4,45 (s, 2H, ϕ CH₂O); 3,99 (t, 2H, CH₂O, J = 5,9 Hz); 3,67 (m, 1H, CHO); 2,8-3,3 (m, 12H, 5 CH₂N); 2,04 (m, 2H, CH₂); 1,3-1,9 (m, 10H, 3 CH₂); 1,15 (t, 3H, CH₃).

EXEMPLO 71

LIGAÇÃO DE H₃

Membranas que expressam receptores de H₃ histamina humana foram incubadas por uma hora à temperatura ambiente em tampão de ligação que contém 50 mM de Na₂HPO₄/KH₂PO₄, pH 7,5, em volume final de 200 μ l. Para experimentos de ligação, concentrações de [¹²⁵]iodoproxifan (2000 Ci/mmol; Amersham Pharmacia Biotech) variaram de 20 a 40 pM. ligação não específica foi determinada na presença de 1 μ M de Imetit. A reação foi suspensa por meio de filtragem rápida através de filtros GF/B (previamente embebidos por duas horas com polietilenoimina a 0,3%), seguidos por três lavagens de tampão de ligação resfriadas em gelo. A radioatividade unida por filtro foi medida em contador por cintilação de líquidos com 50 μ l de fluido de cintilação.

A ligação de hH₃ investigada pelo uso de [¹²⁵]iodoproxifan gera Kd = 78 \pm 6 pM.

Afinidades representativas para os compostos de acordo com a presente invenção são fornecidas na tabela abaixo.

Exemplo nº	Ki (nM)
1	2,9
3	1,1
7	0,74
8	0,82
17	0,43
18 isômero A	0,3

Exemplo nº	Ki (nM)
18 isômero B	0,21
24	3,5
28	0,53
29	0,88
32	0,22
35	0,1
41	0,13
54	0,4
58	0,061
62	0,554
66	0,83
69	1,19
70	0,35

EXEMPLO 72

INIBIÇÃO DE CITOCROMOS

Citocromos P-450 (CYPs) compreendem superfamília de hemoproteínas que desempenham papel importante no metabolismo de ampla variedade de xenobióticos e compostos endógenos. Dentre os CYPs metabolizantes de xenobióticos, cinco formas, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4, aparentemente são as principais isoformas de CYP responsáveis pelo metabolismo oxidativo de xenobióticos. Inibição de metabolismo mediado por CYP, freqüentemente o mecanismo para interações entre drogas, podem limitar o uso de droga devido a efeitos clínicos adversos. O potencial de inibição de enzimas CYP é determinado rotineiramente por meio da realização de estudos de inibição *in vivo* por meio da medição das velocidades de metabolismo de biotransformação de sondas na presença e

ausência de moléculas de teste.

A capacidade da droga em seres humanos de inibir a atividade catalítica de isoformas citocromo P-450 foi determinada utilizando testes fluorométricos com base em placas de microtítulos para determinadas as atividades das cinco principais formas de CYP humanas. O potencial de inibição foi determinado *in vitro* após a incubação de substratos de modelos fluorescentes ao longo de vários tempos de incubação com isoformas de citocromo recombinante humanas na ausência ou na presença de concentrações crescentes de moléculas de teste (de 1 nM a 100 μ M) em comparação com inibidores de isoformas de CYP específicos. Dados foram expressos na forma de parâmetros de inibição quantitativa (concentração de inibidor que produz inibição de 50% (valor IC₅₀)).

A incubação de droga foi conduzida a 37 °C \pm 0,5 °C sob agitação na presença de isoformas P-450 de citocromo recombinante humano e sistema gerador de NADPH. As condições de incubação para cada isoforma de citocromo foram as seguintes:

Enzima Citocromo P-450					
	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Sistema regenerador de NADPH					
NADP+	1,3 mM	1,3 mM	1,3 mM	8,2 μ M	1,3 mM
6-Fosfato de glicose	3,3 mM	3,3 mM	3,3 mM	0,41 mM	3,3 mM
Hexaidrato cloreto de magnésio	3,3 mM	3,3 mM	3,3 mM	0,41 mM	3,3 mM
Desidrogenase 6-fosfato de glicose	0,4 unidades/ml	0,4 unidades/ml	0,4 unidades/ml	0,4 unidades/ml	0,4 unidades/ml
Outros reagentes					
Tampão	100 mM	25 mM	50 mM	100 mM	200 mM

Enzima Citocromo P-450					
	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Sistema regenerador de NADPH					
KPO ₄ , pH 7,4					
Controle positivo (maior concentração)	Furafilina 100 µM	Sulfafenazol 10 µM	Nootkatone 100 µM	Quinidina 10 µM	Cetoconazol 10 µM
Substrato	CEC 5 µM	MFC 75 µM	O-MF 2 µM	AMMC 1,5 µM	BFC 50 µM
Enzima: CYP recombinante	0,5 pmol	1,0 pmol	1,0 pmol	1,5 pmol	1,0 pmol

CEC: 7-etóxi-3-cianocoumarina

MFC: 7-metóxi-4-(trifluorometil)-coumarina

O-MF: 3-O-metil fluoresceína

AMMC: 3-[2-(N, N-dietil-N-metilamino)etil]-7-metóxi-4-

5 metilcoumarina

BFC: 7-benzilóxi-4-(trifluorometil)-coumarina

Inibição de citocromos representativos (IC₅₀, concentrações em µM para inibição de 50%) para os compostos de acordo com a presente invenção é fornecida na tabela abaixo.

Nº	CYP3A4	CYP2D6
1	32	>10
2	>10	>10
3	18	32
4	>10	>10
5	67	>10

Nº	CYP3A4	CYP2D6
6	>10	>10
7	4	39
8	20	>100
9	3	8
10	30	47
11	20	5
12	28	>10
13	16	23
14	>10	>10
15	46	>10
16	22	>100
17	>100	>100
18	43	>10
19	42	>10
20	38	>10
20	35	>10
21	>10	>10
22	3	13
23	3	13
24	>10	>10
25	>10	>10
26	8	14
27	>1	>10
28	10	10
29	>100	24
30	11	7

Nº	CYP3A4	CYP2D6
31	4	4
32	9	7
33	7	3
34	10	20
35	5	71
36	3	>10
37	15	>10
38	30	>10
39	11	6
40	66	>100
41	>1	>10
42	>10	>10
43	>10	>1
44	>1	>10
45	5	79
46	12	>100
47	37	107
48	2	2
49	27	>10
51	72	>100
53	57	64
54	>1	>10
55	>10	>10
56	>1	>10
57	>10	>10
58	>10	>10

Nº	CYP3A4	CYP2D6
59	>10	>10
60	>10	>10
61	>10	>10
62	>10	>10
63	>10	>10
64	>10	>10
65	>10	>10
66	>10	>10
67	>10	>10
68	>10	>10
69	>10	>10

EXEMPLO 73**EXEMPLOS COMPARATIVOS**

Afinidade representativa e inibição de citocromos (IC50, concentrações para 50% de inibição) para os compostos de WO 00/06254 são

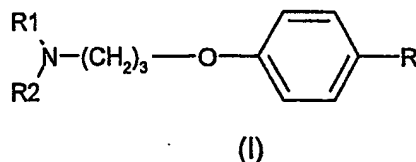
5 fornecidos na tabela abaixo.

Exemplo nº	Ki (nM)	CYP3A4	CYP2D6
59	6,9	> 1 µM	1 µM
74	4,5	1 µM	1 µM
111	14	> 1 µM	1 µM
117	2,4	13 µM	0,059 µM
161	0,53	52% @ 1 µM	67% @ 1 µM

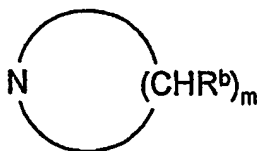
É evidente que os compostos de acordo com a presente invenção exibem surpreendentemente reduzida inibição de citocromos (IC50 mais alta) e/ou afinidade aprimorada (Ki inferior).

REIVINDICAÇÕES

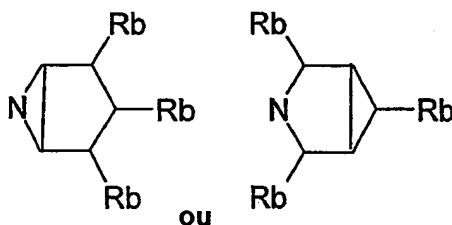
1. COMPOSTO, caracterizado pelo fato de ser de fórmula (I):



em que R1 e R2, tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual são ligados, formam um anel que contém nitrogênio saturado mono ou
5 bicíclico; preferencialmente, o mencionado anel é de fórmula:



em que $m = 4$ ou 5 , cada Rb é independentemente idêntico ou diferente e Rb representa um hidrogênio ou alquila C₁-C₄, ou dois Rb formam juntos uma ligação, de maneira a formar um anel bicíclico, tal como, por exemplo:



10 - R é selecionado a partir dos grupos selecionados dentre:

(a) um anel selecionado a partir de heteroarila, heterocicloalquila saturado ou parcialmente saturado ou cicloalquila, cada qual opcionalmente substituído com um ou mais dentre átomo de halogênio, alquila C₁-C₄, alquila C₁-C₄-O, OH, NR₃R₄ e/ou em que a heterocicloalquila ou
15 heteroarila compreendem um átomo de N no anel e o átomo de N pode apresentar-se na forma de N-óxido (N⁺-O⁻); ou

- selecionado a partir de arila mono ou bicíclico, tal como fenila ou naftila opcionalmente substituído com um ou mais dentre átomo de halogênio,

alquila C₁-C₄, alquila C₁-C₄-O, OH, NR₃R₄, -alquenila C₂-C₄ ou -alquinila C₂-C₄;

em que a alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituída com um heterociclo, um grupo básico funcional, tal como NR₃R₄;

(b) alquila C₁-C₄, alquenila C₂-C₄ ou alquinila C₂-C₄, cada qual
5 substituída com um ou mais dentre CN, arila, cicloalquila ou -(C=O)_m-NR₃R₄, -
O-(alquil)_n-heterociclo;

em que m = 0 ou 1, n = 0 ou 1;

em que a arila é opcionalmente substituída com um ou mais
dentre halogênio, alquila C₁-C₄, alquila C₁-C₄-O, -OH, -(O)_n-X-NR₃R₄;

10 em que n = 0 ou 1, X representa um alquilenos, alquenileno,
alquinileno;

em que a cicloalquila é um grupo cicloalquila saturado com 4 a 7
membros opcionalmente substituído com um ou mais dentre halogênio, alquila
C₁-C₄, alquila C₁-C₄-O, -OH ou -(alquil)_pNR₃R₄ em que p = 0 ou 1; e

15 em que o heterociclo é um anel com 5 a 10 membros que contém
N saturado, opcionalmente substituído com alquila C₁-C₄;

(c) CONR₇R₈, em que R₇ e R₈ representam
independentemente uma alquila C₁-C₄ linear ou ramificado;

(d) -C(OH)R₅R₆, em que R₅ e R₆ representam
20 independentemente alquinila ou alquenila C₂-C₄ ou alquila C₁-C₄ linear ou
ramificada, um grupo arila ou, tomados em conjunto com o átomo de carbono
ao qual são ligados, formam carbociclo monocíclico ou bicíclico saturado ou
parcialmente insaturado;

(e) um grupo fenóxi em que a fenila é opcionalmente
25 substituída por um ou mais dentre halogênio, alquila C₁-C₄, alquila C₁-C₄-O, -
OH, NR₃R₄;

(f) um grupo benzilóxi em que a fenila é opcionalmente
substituída por um ou mais dentre halogênio, alquila C₁-C₄, alquila C₁-C₄-O, -

heterocicloalquila saturada ou parcialmente saturada ou cicloalquila, cada qual
 opcionalmente substituído com um ou mais dentre átomo de halogênio, alquila
 C₁-C₄, alquila C₁-C₄-O, OH, NR₃R₄ e/ou em que o heterocicloalquila ou
 heteroarila compreendem um átomo de N no anel e o átomo de N pode estar
 5 na forma de N-óxido (N⁺-O⁻); ou

- selecionado a partir de arila mono ou bicíclico, tal como fenila ou
 naftila substituído com um ou mais dentre átomo de halogênio, alquila C₁-C₄,
 alquila C₁-C₄-O, OH, NR₃R₄, alquenila C₂-C₄ ou -alquinila C₂-C₄;

em que alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituída
 10 com um heterociclo, um grupo básico funcional, tal como NR₃R₄;

(b) alquila C₁-C₄, alquenila C₂-C₄ ou alquinila C₂-C₄, cada qual
 substituído com um ou mais dentre CN, arila, cicloalquila ou -(C=O)_m-NR₃R₄, -
 O-(alquil)_n-heterociclo;

em que m = 0 ou 1, n = 0 ou 1;

15 em que arila é opcionalmente substituída com um ou mais dentre
 halogênio, alquila C₁-C₄, alquila C₁-C₄-O, -OH, -(O)_n-X-NR₃R₄;

em que n = 0 ou 1, X representa um alquileno, alquenileno,
 alquinileno;

em que cicloalquila é um grupo cicloalquila saturado com 4 a 7
 20 membros opcionalmente substituído com um ou mais dentre halogênio, alquila
 C₁-C₄, alquila C₁-C₄-O, -OH ou -(alquil)_pNR₃R₄ em que p = 0 ou 1; e

em que o heterociclo é uma piperidina, opcionalmente substituído
 com alquila C₁-C₄;

(c) CONR₇R₈, em que R₇ e R₈ representam
 25 independentemente alquila C₁-C₄ linear ou ramificada;

(d) -C(OH)R₅R₆, em que R₅ e R₆ representam
 independentemente alquinila ou alquenila C₂-C₄ ou alquila C₁-C₄ linear ou
 ramificada, um grupo arila ou, tomados em conjunto com o átomo de carbono

ao qual são ligados, formam um carbociclo monocíclico ou bicíclico saturado ou parcialmente insaturado;

(e) um grupo fenóxi em que a fenila é substituída por um ou mais dentre halogênio, alquila C₁-C₄, alquila C₁-C₄-O, -OH, NR₃R₄;

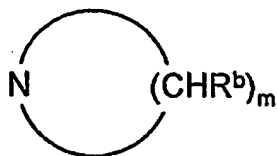
5 (f) um grupo benzilóxi em que a fenila é opcionalmente substituída por um ou mais dentre halogênio, alquila C₁-C₄, alquila C₁-C₄-O, -OH, NR₃R₄;

(g) isopropenila;

em que R₃ e R₄ representam independentemente hidrogênio, um
10 grupo arila ou alquila C₁-C₄ linear ou ramificado ou tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual são ligados, formam um heterociclo ou heteroarila monocíclico ou bicíclico saturado ou parcialmente insaturado opcionalmente substituído com um ou mais dentre átomo de halogênio, alquila C₁-C₄, alquila C₁-C₄-O, OH;

15 ou seus sais, hidratos, sais hidratados, estruturas cristalinas polimórficas destes compostos ou seus isômeros óticos, racematos, diastereômeros ou enantiômeros farmacologicamente aceitáveis.

4. COMPOSTO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que R₁ e R₂ formam, junto com o átomo de
20 nitrogênio ao qual são ligados, um anel que contém nitrogênio monossaturado de fórmula:



em que m = 4 ou 5, cada R_b é independentemente idêntico ou diferente e representa hidrogênio ou alquila C₁-C₄;

- R é selecionado a partir dos grupos selecionados a partir de:

25 (a) um anel selecionado a partir de heteroarila monocíclica,

heterocicloalquila saturada ou parcialmente saturada ou cicloalquila, cada qual
opcionalmente substituída com um ou mais dentre átomo de halogênio, alquila
C₁-C₄, alquila C₁-C₄-O, OH, NR₃R₄ e/ou em que a heterocicloalquila ou
heteroarila compreendem um átomo de N no anel e o átomo de N pode estar
5 na forma de N-óxido (N⁺-O⁻); ou

- selecionado a partir da arila monocíclica, tal como fenila
substituída com um ou mais dentre alquila C₁-C₄, alquila C₁-C₄-O, NR₃R₄,
alquenila -C₂-C₄;

em que alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituída
10 com um heterociclo, um grupo básico funcional, tal como NR₃R₄;

(b) alquila C₁-C₄, alquenila C₂-C₄ ou alquinila C₂-C₄, cada qual
substituída com um ou mais dentre CN, arila, cicloalquila ou -NR₃R₄;

em que a cicloalquila é um grupo cicloalquila saturado com 4 a 7
membros opcionalmente substituído com um ou mais NR₃R₄;

15 (c) CONR₇R₈, em que R₇ e R₈ representam
independentemente uma alquila C₁-C₄ linear ou ramificado;

(d) -C(OH)R₅R₆, em que R₅ e R₆ representam
independentemente um alquenila C₂-C₄ ou uma alquila C₁-C₄ linear ou
ramificada ou, tomados em conjunto com o átomo de carbono ao qual são
20 ligados, formam um carbociclo monocíclico ou bicíclico saturado ou
parcialmente insaturado;

(e) um grupo benzilóxi em que a fenila é opcionalmente
substituída por um ou mais dentre halogênio, alquila C₁-C₄, alquila C₁-C₄-O, -
OH, NR₃R₄;

25 (f) isopropenila;

em que R₃ e R₄ representam independentemente hidrogênio, um
grupo arila ou alquila C₁-C₄ linear ou ramificado ou, tomados em conjunto com
o átomo de nitrogênio ao qual são ligados, formam heterociclo monocíclico ou

bicíclico saturado ou parcialmente insaturado ou uma heteroarila
 opcionalmente substituída com um ou mais dentre átomo de halogênio, alquila
 C₁-C₄, alquila C₁-C₄-O, OH;

ou seus sais, hidratos, sais hidratados, estruturas cristalinas
 5 polimórficas destes compostos ou seus isômeros óticos, racematos,
 diastereômeros ou enantiômeros farmacologicamente aceitáveis.

5. COMPOSTO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 4,
 caracterizado pelo fato de que R é selecionado a partir de (a).

6. COMPOSTO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 5,
 10 caracterizado pelo fato de que R é selecionado a partir de anel selecionado a
 partir de:

- anéis de heteroarila que compreendem um átomo de N,
 opcionalmente na forma de N-óxido (N⁺-O⁻) e em que os mencionados anéis
 são opcionalmente substituídos com um ou mais dentre átomo de halogênio ou
 15 alquila C₁-C₄; ou

- arila, tal como fenila substituída com um ou mais dentre alquila
 C₁-C₄, alquila C₁-C₄-O, NR₃R₄, -alquenila C₂-C₄;

em que alquila, alquenila ou alquinila é opcionalmente substituída
 por um heterociclo ou NR₃R₄.

20 7. COMPOSTO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 6,
 caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir de:

- *trans*-1-{3-[4-(*N,N*-dimetilcarbamoil)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina;

- *trans*-1-{3-[4-(*N,N*-tetrametilenocarbamoil)fenóxi]propil}-3,5-
 25 dimetilpiperidina;

- 1-[3-(4-benzoilfenil)propóxi]piperidina;

- 1-[3-(4-cianometilfenil)propóxi]piperidina;

- *trans*-1-{3-[4-(1-hidróxi-1-metiletil)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina;

- (*RS*)-1-{3-[4-(1-hidróxi-1-metiletil)fenóxi]propil}-3-metilpiperidina;

- 1-{3-[4-(1-hidróxi-1-propilbutil)fenóxi]propil}piperidina;
- 1-{3-[4-(1-hidroxiciclopentil)fenóxi]propil}piperidina;
- 1-{3-[4-(1-hidróxi-1-alilbut-3-enil)fenóxi]propil}piperidina;
- *trans*-1-{3-(4-isopropenilfenóxi)propil}-3,5-dimetilpiperidina;
- 5 - *trans*-1-{3-(4-estirilfenóxi)propil}piperidina;
- (3*S*,5*S*)-1-{3-[4-(*trans*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina;
- 1-{3-[4-(benzilóxi)fenóxi]propil}piperidina;
- *trans*-3,5-dimetil-1-[3-(4-fenoxifenóxi)propil]piperidina;
- 10 - 6-[4-(3-piperidinopropóxi)fenil]-2,3,4,5-tetraidropiridina;
- *trans*-6-{4-[3-(3,5-dimetilpiperidino)propóxi]fenil}-2,3,4,5-tetraidropiridina;
- *trans*-1-{3-[4-(4,5-diidro-3H-pirrol-2-il)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina;
- 15 - 1-{3-[4-(*cis*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina;
- 1-{3-[4-(*trans*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina;
- 1-{3-[4-(*cis*-4-tetrametilenoaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina;
- 1-{3-[4-(*trans*-4-tetrametilenoaminociclohex-1-il)fenóxi]-propil}piperidina;
- 20 - *trans*-1-{3-[4-(*cis*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina;
- *trans*-1-{3-[4-(*trans*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina;
- 1-{3-[(bifenil-4-il)óxi]propil}pirrolidina;
- 25 - *trans*-1-{3-[(bifenil-4-il)óxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina;
- (3*S*,5*S*)-1-{3-[(bifenil-4-il)óxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina;
- 1-{3-[(4'-metilbifenil-4-il)óxi]propil}piperidina;
- 1-{3-[(4'-metoxibifenil-4-il)óxi]propil}piperidina;

- (RS)-1-{3-[(bifenil-4-il)óxi]propil}-3-metilpiperidina;
- *trans*-3,5-dimetil-1-{3-[(4'-metilbifenil-4-il)óxi]propil}piperidina;
- 1-{3-[(2'-metilbifenil-4-il)óxi]propil}piperidina;
- 1-{3-[4-(3-tienil)fenóxi]propil}piperidina;
- 5 - 1-{3-[4-(4-piridil)fenóxi]propil}piperidina;
- *trans*-3,5-dimetil-1-{3-[4-(4-piridil)fenóxi]propil}piperidina;
- 1-{3-[4-(3-piridil)fenóxi]propil}piperidina;
- *trans*-3,5-dimetil-1-{3-[4-(pirrol-1-il)fenóxi]propil}piperidina;
- *trans*-3,5-dimetil-1-{3-[4-(pirazol-3-il)fenóxi]propil}piperidina;
- 10 - di-1,1'-{(bifenil-4,4'-diil)bis[óxi(propan-1,3-diil)]}piperidina;
- 4-(3-[[4'-(3-piperidinopropóxi)bifenil-4-il]óxi]propil)morfolina;
- 1-(3-[[4'-(3-piperidinopropóxi)bifenil-4-il]óxi]propil)pirrolidina;
- di-1,1'-{(bifenil-4,4'-diil)bis[óxi(propan-1,3-diil)]}pirrolidina;
- di-1,1'-{metilenobis[(fenil)-1,4-diil]óxi(propan-1,3-diil)}piperidina;
- 15 - (3S,5S)-1-{3-[4-(*trans*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}-
3,5-dimetilpiperidina;
- (3S)-1-{3-[4-(*trans*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}-3-
metilpiperidina;
- (3S)-3-metil-1-{3-[4-(4-piridil)fenóxi]propil}piperidina;
- 20 - 1-(3-[[4'-(piperidinometil)bifenil-4-il]óxi]propil}piperidina;
- (3S,5S)-1-{3-[4-(*trans*-4-morfolinociclohex-1-il)fenóxi]propil}-3,5-
dimetilpiperidina;
- (3S)-1-{3-[4-(*trans*-4-morfolinociclohex-1-il)fenóxi]propil}-3-
metilpiperidina;
- 25 - 1-{3-[4-(*trans*-4-morfolinociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina;
- dicloridrato de 1-{3-[4-(*cis*-4-morfolinociclohex-1-
il)fenóxi]propil}piperidina;
- dicloridrato de 1-{3-[4-(*trans*-4-morfolinociclohex-1-

il)fenóxi]propil}piperidina;

- dicloridrato de (3S)-3-metil-1-{3-[4-(*cis*-4-morfolinociclohex-1-

il)fenóxi]propil}piperidina;

- dicloridrato de (3S)-3-metil-1-{3-[4-(*trans*-4-morfolinociclohex-1-

5 il)fenóxi]propil}piperidina;

- 1-{3-[[4'-(piperidinometil)bifenil-4-il]óxi]propil}piperidina;

- 1-{3-[4-(4-piperidinobut-1-in-1-il)fenóxi]propil}piperidina;

- (*E*)-1-(3-[[4'-(3-piperidinoprop-1-en-1-il)bifenil-4-il]óxi]propil}piperidina;

- (*Z*)-1-(3-[[4'-(3-piperidinoprop-1-en-il)bifenil-4-il]óxi]propil}piperidina;

10 - 1-metil-4-[4'-(3-piperidinopropóxi)bifenil]piperazina;

- 1-{3-[4-(*cis*-4-dimetilaminociclohex-1-il)metilfenóxi]propil}piperidina;

- 1-{3-[4-(*trans*-4-dimetilaminociclohex-1-il)metilfenóxi]propil}piperidina;

- 4-(3-[[4'-(3-piperidinopropil)bifenil-4-il]óxi]propil}piperidina;

- (3S,5S)-1-{3-[4-(*trans*-4-aminociclohex-1-il)fenóxi]propil}-3,5-

15 dimetilpiperidina;

- 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propóxi]fenil}piridina;

- 1-óxido de 4-[4-(3-piperidinopropóxi)fenil]piridina;

- 1-óxido de 2-metil-4-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-

il]propóxi}fenil)piridina;

20 - 2-hidróxi-4-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propóxi}fenil)piridina;

- 1-metil-4-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propóxi}fenil)piridínio;

- 2-(3-piperidinopropóxi)-4-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propóxi}

fenil)piridina;

- 2-metil-4-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propóxi}fenil)piridina;

25 - 1-{3-[4-(4-hidroxiciclohexil)fenóxi]propil}piperidina;

- (3S)-1-{3-[*trans*-4-(4-hidroxiciclohexil)fenóxi]propil}-3-metilpiperidina;

- (3S)-1-{3-[4-(4-hidroxiciclohexil)fenóxi]propil}-3-metilpiperidina;

- 1-{3-[*trans*-4-(4-hidroxiciclohexil)fenóxi]propil}pirrolidina;

- (3S)-1-{3-[4-(4-hidróxi-4-metilciclohexil)fenóxi]propil}-3-metilpiperidina;

- 1-{3-[*trans*-4-(4-hidroxiciclohexil)fenóxi]propil}piperidina;
- 1-{3-[*trans*-4-(4-hidroxiciclohexil)fenóxi]propil}-2-metilpirrolidina;
- 5 - 1-metil-4-[4-(3-piperidinopropóxi)benzilóxi]piperidina;
- 1-metil-4-[4-(3-piperidinopropóxi)benziloximetil]piperidina;
- 1-metil-4-{2-[4-(3-piperidinopropóxi)benzilóxi]etil}piperidina;
- 1-etil-3-[4-(3-piperidinopropóxi)benzilóxi]piperidina;

ou seus sais, hidratos, sais hidratados, estruturas cristalinas polimórficas destes compostos ou seus isômeros óticos, racematos, diastereômeros ou enantiômeros farmacologicamente aceitáveis.

8. COMPOSTO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 7, selecionado a partir de:

- *trans*-1-{3-[4-(*N,N*-dimetilcarbamoil)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina;
- 15 - *trans*-1-{3-[4-(1-hidróxi-1-metiletil)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina;
- 1-{3-[4-(1-hidróxi-1-propilbutil)fenóxi]propil}piperidina;
- (3S,5S)-1-{3-[4-(*trans*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina;

- 6-[4-(3-piperidinopropóxi)fenil]-2,3,4,5-tetraidropiridina;

20 - *trans*-6-{4-[3-(3,5-dimetilpiperidino)propóxi]fenil}-2,3,4,5-tetraidropiridina;

- *trans*-1-{3-[4-(4,5-diidro-3*H*-pirrol-2-il)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina;

- 1-{3-[4-(*cis*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina;

25 - 1-{3-[4-(*trans*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina;

- 1-{3-[4-(*cis*-4-tetrametilenoaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina;

- 1-{3-[4-(*trans*-4-tetrametilenoaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}

piperidina;

- *trans*-1-{3-[4-(*cis*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina;
- *trans*-1-{3-[4-(*trans*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina;
- 5 - 1-{3-[(2'-metilbifenil-4-il)óxi]propil}piperidina;
- 1-{3-[4-(4-piridil)fenóxi]propil}piperidina;
- *trans*-3,5-dimetil-1-{3-[4-(4-piridil)fenóxi]propil}piperidina;
- 1-{3-[4-(3-piridil)fenóxi]propil}piperidina;
- *trans*-3,5-dimetil-1-{3-[4-(pirazol-3-il)fenóxi]propil}piperidina;
- 10 - di-1,1'-{(bifenil-4,4'-diil)bis[óxi(propan-1,3-diil)]}piperidina;
- 4-(3-{[4'-(3-piperidinopropóxi)bifenil-4-il]óxi}propil)morfolina;
- 1-(3-{[4'-(3-piperidinopropóxi)bifenil-4-il]óxi}propil)pirrolidina;
- di-1,1'-{(bifenil-4,4'-diil)bis[óxi(propan-1,3-diil)]}pirrolidina;
- (3*S*)-3-metil-1-{3-[4-(4-piridil)fenóxi]propil}piperidina;
- 15 - 1-{3-[4-(*cis*-4-morfolinociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina;
- 1-{3-[4-(*trans*-4-morfolinociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina;
- (3*S*)-3-metil-1-{3-[4-(*cis*-4-morfolinociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina;
- 20 - (3*S*)-3-metil-1-{3-[4-(*trans*-4-morfolinociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina;
- 1-(3-{[4'-(piperidinometil)bifenil-4-il]óxi}propil}piperidina;
- 1-{3-[4-(4-piperidinobut-1-in-1-il)fenóxi]propil}piperidina;
- 1-óxido de (3*S*)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propóxi]fenil}piridina;
- (3*S*)-1-{3-[*trans*-4-(4-hidroxiciclohexil)fenóxi]propil}-3-metilpiperidina;
- 25 - (3*S*)-1-{3-[4-(4-hidroxiciclohexil)fenóxi]propil}-3-metilpiperidina;

ou seus sais, hidratos, sais hidratados, estruturas cristalinas polimórficas destes compostos ou seus isômeros óticos, racematos, diastereômeros ou enantiômeros farmacologicamente aceitáveis.

9. COMPOSTO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 8, selecionado a partir de:

- *trans*-1-{3-[4-(1-hidróxi-1-metiletil)fenóxi]propil}-3,5-dimetilpiperidina;

- 1-{3-[4-(1-hidróxi-1-propilbutil)fenóxi]propil}piperidina;

5 - 6-[4-(3-piperidinopropóxi)fenil]-2,3,4,5-tetraidropiridina;

- *trans*-6-{4-[3-(3,5-dimetilpiperidino)propóxi]fenil}-2,3,4,5-

tetraidropiridina;

- 1-{3-[4-(*cis*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina;

- 1-{3-[4-(*trans*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina;

10 - 1-{3-[4-(*cis*-4-tetrametilenoaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina;

- 1-{3-[4-(*trans*-4-tetrametilenoaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}

piperidina;

- *trans*-1-{3-[4-(*cis*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}-3,5-

dimetilpiperidina;

15 - *trans*-1-{3-[4-(*trans*-4-dimetilaminociclohex-1-il)fenóxi]propil}-3,5-

dimetilpiperidina;

- 1-[[3-[4-(4-piridil)fenóxi]propil]piperidina;

- *trans*-3,5-dimetil-1-{3-[4-(4-piridil)fenóxi]propil}piperidina;

- 1-{3-[4-(3-piridil)fenóxi]propil}piperidina;

20 - *trans*-3,5-dimetil-1-{3-[4-(pirazol-3-il)fenóxi]propil}piperidina;

- di-1,1'-{(bifenil-4,4'-diil)bis[óxi(propan-1,3-diil)]}piperidina;

- 4-(3-{[4'-(3-piperidinopropóxi)bifenil-4-il]óxi}propil)morfolina;

- 1-(3-{[4'-(3-piperidinopropóxi)bifenil-4-il]óxi}propil)pirrolidina;

- di-1,1'-{(bifenil-4,4'-diil)bis[óxi(propan-1,3-diil)]}pirrolidina;

25 - (3*S*)-3-metil-1-{3-[4-(4-piridil)fenóxi]propil}piperidina;

- 1-{3-[4-(*cis*-4-morfolinociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina;

- 1-{3-[4-(*trans*-4-morfolinociclohex-1-il)fenóxi]propil}piperidina;

- (3*S*)-3-metil-1-{3-[4-(*cis*-4-morfolinociclohex-1-il)fenóxi]propil}

piperidina;

- (3S)-3-metil-1-{3-[4-(*trans*-4-morfolinociclohex-1-il)fenóxi]propil}

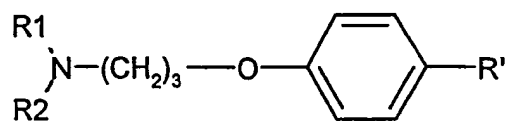
piperidina;

- 1-(3-{[4'-(piperidinometil)bifenil-4-il]óxi}propil)piperidina;
- 5 - 1-{3-[4-(4-piperidinobut-1-in-1-il)fenóxi]propil}piperidina;
- 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propóxi]fenil}piridina;
- (3S)-1-{3-[*trans*-4-(4-hidroxiciclohexil)fenóxi]propil}-3-metilpiperidina;
- (3S)-1-{3-[4-(4-hidroxiciclohexil)fenóxi]propil}-3-metilpiperidina;
- ou seus sais, hidratos, sais hidratados, estruturas cristalinas
- 10 polimórficas destes compostos ou seus isômeros óticos, racematos, diastereômeros ou enantiômeros farmacologicamente aceitáveis.

10. COMPOSTO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir de:

- dioxalato de (3S)-3-metil-1-{3-[4-(4-piridil)fenóxi]propil}piperidina;
- 15 - oxalato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propóxi]fenil}piridina;
- cloridrato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propóxi]fenil}piridina;
- dicloridrato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propóxi]fenil}piridina.
- 20

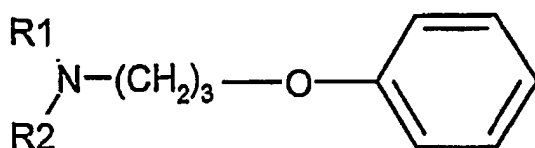
11. PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO, conforme descrito em uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de reação de um composto correspondente de fórmula (II):



(II)

em que R1 e R2 são conforme definidos na fórmula geral (I) e R' representa um grupo precursor de R.

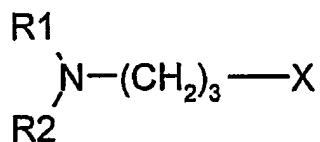
12. PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO, conforme descrito em uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de reação de um composto correspondente de fórmula (III):



(III)

em que R1 e R2 são conforme definidos na fórmula geral (I).

13. PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO, conforme descrito em uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de reação de um composto correspondente de fórmula (IV) e (V):



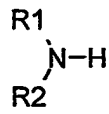
(IV)



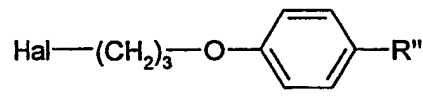
(V)

em que R1 e R2 são conforme definidos na fórmula geral (I), Y e X representam respectivamente um grupo nucleofílico e um grupo de saída ou seu precursor, R'' representa R conforme definido na fórmula (I) ou R' é conforme definido na fórmula (II).

14. PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO, de acordo com uma das reivindicações 11 a 13, caracterizado pelo fato de que, que compreende a etapa de acoplamento de compostos correspondentes de fórmula (V) e (VI):



(V)



(VI)

em que R1 e R2 são conforme definidos na Fórmula (I), Hal representa um átomo de halogênio, R'' representa R conforme definido na fórmula geral (I) ou R' conforme definido na fórmula geral (II).

15 15. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, caracterizada pelo fato de que compreende um composto de fórmula (I), conforme descrito em uma das reivindicações 1 a 10, com um veículo ou excipiente farmacologicamente aceitável.

10 16. USO DE UM COMPOSTO, conforme descrito em uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para atuação como ligante do receptor H3.

17. USO DE UM COMPOSTO, de fórmula (I), conforme descrito em uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de doenças ou condições do SNC.

15 18. USO, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de mal de Alzheimer, disfunções de atenção, insônia e memorização.

20 19. USO, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de déficits cognitivos em patologias psiquiátricas.

20. USO, de acordo com uma das reivindicações 17 a 19, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de disfunções em pessoas idosas, estados

depressivos ou astênicos.

21. USO DE UM COMPOSTO, conforme descrito em uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção do mal de Parkinson, apnéia
5 do sono obstrutiva, demência com corpos Lewy e demência vascular.

22. USO DE UM COMPOSTO, conforme descrito em uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de medicamento para o tratamento e/ou prevenção de epilepsia.

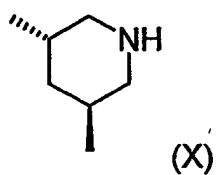
23. USO, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo
10 fato de ser para a preparação de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de vertigem, doenças do movimento e obesidade.

24. USO DE UM COMPOSTO, de fórmula (I), conforme descrito em uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de medicamento para o tratamento e/ou prevenção de diabetes e
15 da síndrome metabólica.

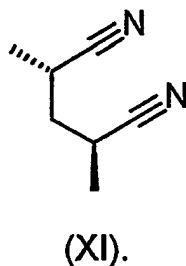
25. USO DE UM COMPOSTO, de fórmula (I), conforme descrito em uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de medicamento para o tratamento e/ou prevenção de disfunções do sono, estresse, disfunções psicotrópicas, convulsões, depressão,
20 narcolepsia, disfunções da secreção hipotálamo-hipofisária, circulação cerebral e/ou sistema imunológico.

26. USO DE UM COMPOSTO, de fórmula (I), conforme descrito em uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de medicamento para facilitar trabalhos noturnos ou a adaptação
25 a turnos horários em seres humanos saudáveis.

27. PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO, de fórmula (X):



caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de redução do composto de fórmula (XI):



28. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que a mencionada etapa compreende a
5 hidrogenação de (XI) sob condições catalíticas.

RESUMO**“COMPOSTO, PROCESSOS DE PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS,
COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USOS DE UM COMPOSTO”**

A presente invenção se refere a novos compostos de fórmula (I),
5 ao seu processo de preparação e ao seu uso.