República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0717596-5 B1

(22) Data do Depósito: 05/10/2007

(45) Data de Concessão: 14/04/2020

(54) Título: COMPOSTOS DE ÉTER BIARÍLICO URÉIA, SEU USO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE

(51) Int.Cl.: C07D 401/10; C07D 401/12; C07D 401/14; C07D 413/12; C07D 471/04; (...).

(30) Prioridade Unionista: 17/08/2007 US 60/965,210; 18/10/2006 US 60/829,966.

(73) Titular(es): PFIZER PRODUCTS INC..

(72) Inventor(es): LORRAINE KATHLEEN FAY; DOUGLAS SCOTT JOHNSON; SCOTT EDWARD LAZERWITH; MARK ANTHONY MORRIS; LIJUAN JANE WANG; MARVIN JAY MEYERS; SUZANNE ROSS KESTEN; CORY MICHAEL STIFF.

(86) Pedido PCT: PCT IB2007003202 de 05/10/2007

(87) Publicação PCT: WO 2008/047229 de 24/04/2008

(85) Data do Início da Fase Nacional: 17/04/2009

(57) Resumo: COMPOSTOS DE ÉTER BIARÍLICO URÉIA, SEU USO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE A presente invenção relaciona-se a compostos de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos; processos para a preparação dos compostos; intermediários utilizados na preparaçãodos compostos; composições contendo os compostos; e usos de compostos no tratemento de doenças ou condições associadas com atividade de amida hidrolase de ácido graxo (FAAH).

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSTOS DE ÉTER BIARÍLICO URÉIA, SEU USO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE".**

Campo de Invenção

[001] A presente invenção relaciona-se a compostos de biarila éter de uréia e os sais farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos. A invenção também se relaciona aos processos para a preparação dos compostos, intermediários utilizados em sua preparação, composições contendo os commpostos, e os usos dos compostos no tratamento de doenças ou condições associadas com atividade de hidrolase de ácido graxo amida hidrolase (FAAH).

Antecendente da Invenção

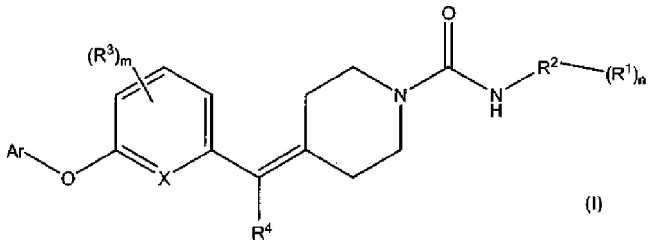
[002] Amidas de ácido graxo representam uma família de lipídeos bioativos com efeitos celulares e fisiológicos diversos. Amidas de ácidos graxos são hidrolizadas para seus ácidos graxos correspondentes por uma enzima conhecida como hidrolase de ácido graxo amida hidrolase (FAAH). FAAH é uma serino hidrolase de membrana integral mamífera responsável pela hidrólise de um número de ácidos graxos amidas primários e secundários, incluindo compostos neuromodulatórios anandamina e oleamida. Anandamida (araquidonoila etanolamida) tem sido mostrada possuir propriedades analgésicas do tipo canabinóide e é liberada por neurônios estimulados. Os efeitos e níveis endógenos de anandamida aumentam com estimulação de dor, indicando seu papél na supressão a neurotransmissão da dor e analgesia comportamental. Em suporte ao mesmo, inibidores FAAH que elevam os níveis de anandamida cerebral têm demonstrado eficácia em modelos animais de dor, inflamação, ansiedade e depressão. Lichtman, A. H. et al (2004), J. Pharmacol. Exp. Ther. 311, 441-448; Jayamanne, A. et al (2006), Br. J. Pharmacol. 147, 281-288; Kathuria, S. et al (2003), Nature Med. 9, 76-81; Piomelli D. et al (2005), Proc. Natl. Acad. Sci.

102, 18620-18625.

[003] Os compostos da presente invenção são inibidores de FAAH e assim são úteis no tratamento de uma ampla variedade de distúrbios, particularmente dor. Outras condições que podem ser tratadas com os compostos da presente invenção são incontinência urinária, bexiga hiperativa, emese, distúrbios cognitivas, ansiedade, depressão, distúrbios de sono, distúrbios de alimentação, distúrbios de movimento, glaucoma, psoríase, esclerose múltipla, distúrbios cerebrovasculares, injúria cerebral, distúrbios gastrintestinais, hipertensão, ou doença cardiovascular.

Resumo da Invenção

[004] A presente invenção relaciona-se aos compostos da Fórmula I



em que:

Cada R^1 é independentemente hidrogênio, -OH, halogênio, haloalquila, -alquilaC_1-C_6, -O-alquilaC_1-C_6, -S-alquilaC_1-C_6, arila, heteroarila, -O-arila, -O-heteroarila, $-NH_2$, -NHC(O)alquilaC_1-C_6, $-(CH_2)_{0-3}$-C_3-cicloalquilaC_3-C_6, -NHC(O)cicloalquilaC_3-C_6, -NhalquilaC_1-C_6, CN, -C(O)NR'R'' ou –C(O)alquilaC_1-C_6; com cada grupo R^1-alquilaC_1-C_6 sendo opcionalmente substituído por um grupo –O-alquilaC_1-C_6 ou a partir de 1 a 3 substituintes –OH;

R' e R'' são independentemente selecionados a partir de H ou alquilaC_1-C_6;

R^2 é arila, heteroarila, -C(O)-arila, ou –C(O)-heteroarila;

Cada R3 é independentemente hidrogênio, halogênio, haloalquila, alquilaC_1-C_6, -O-alquilaC_1-C_6, -S-alquilaC_1-C_6, $-(CH_2)_{0-3}$-

cicloalquilaC_3-C_6, -S-cicloalquilaC_3-C_6 e –O-cicloalquilaC_3-C_6; o referido R3 é alquilaC_1-C_6, -O-alquilaC_1-C_6, -S-alquilaC_1-C_6, -$(CH_2)_{0-3}$-cicloalquilaC_3-C_6, -S-cicloalquilaC_3-C_6 e –O-cicloalquilaC_3-C_6, grupos são opcionalmente substituídos com de 1 a 4 substituintes halogênio, -O-haloalquila, -alquilaC_1-C_6, ou –O(alquilaC_1-C_6);

R^4 é hidrogênio, alquilaC_1-C_6, fenila, -$(CH_2)_{0-3}$-cicloalquilaC_3-C_6 ou halogênio; o referido R4 grupos –alquilaC_1-C_6, fenila, e –$(CH_2)_{0-3}$-cicloalquilaC_3-C_6 sendo opcionalmente substituídos com de cerca de 1 a 4 substituintes halogênio, alquilaC_1-C_6 ou –O(alquilaC_1-C_6);

X é N, C, ou CH;

m é 0, 1, 2, 3, ou 4;

n é 0, 1, 2, 3 ou 4; e

Ar é arila, -CH_2-arila, ou heteroarila, com a referida arila, -CH_2-arila e grupos heteroarilas sendo opcionalmente independentemente substituído com a partir de 1 a 4 substituintes selecionados a partir de hidrogênio, alquila-C_1-C_6, alquenilaC_2-C_6, alquinilaC_2-C_6, -$(CH_2)_{0-3}$-cicloalquilaC_3-C_6, halogênio, haloalquila, -O-haloalquila, -C(O)alquilaC_1-C_6, -O-alquilaC_1-C_6, -S-alquilaC_1-C_6, -O-alquenilaC_2-C_6, -O-alquinilaC_2-C_6, CN, arila, heterociclil ou heteroarila; os referidos substituintes alquilaC_1-C_6, -$(CH_2)_{0-3}$-cicloalquilaC_3-C_6, -C(O)alquilaC_1-C_6, -O(alquilaC_1-C_6), -S-alquilaC_1-C_6, arila, -CH_2-arila, heterociclil e heteroarila em Ar são opcionalmente independentemente substituído com a partir de 1 a 4 substituintes alquilaC_1-C_6, alcóxiC_1-C_6, -OH, halogênio;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[005] Também são providos grupos separados de compostos, cada composto definido pela Fórmula I em que Ar é selecionado a partir do grupo de piridina, pirimidina, fenila, benzila, quinazolina, pirido[2,3-d]pirimidina, quinoxalina, benzotiazol ou tiadiazol, cada um op-

cionalmente substituído como acima definido, e R^1, R^2, R^3, R^4, X, m e n são como definido acima. Dentro de cada um desses grupos são subgrupos de compostos, e formas de sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em que R2 é selecionado do grupo de piridina, isoxazol, pirazina, piridazina, benzoisoxazol, fenila, pirrol[2,3-b]piridina, benzotriazol, pirazol, triazol, tiadiazol, ou tiazol, cada um opcionalmente substituído como definido acima para a Fórmula I.

[006] Um grupo de compostos são aqueles definidos por Fórmula I em que Ar é fenila, pirimidinila, piridil, benzotiazol; e R2 é isoxazol, piridil, pirazinil, ou piridazinil; e é 0, 1 ou 2; n é 0 a 2; e X é C ou CH; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Dentro deste grupo são compostos em que Ar é substituído por cerca de 1 a 3 grupos selecionados a partir de haloalquila, -O-haloalquila, alquilaC_1-C_6, alquenilaC_2-C_6, alquinilaC_2-C_6, -$(CH_2)_{0-3}$-cicloalquilaC_3-C_6, halogênio ou CN, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[007] A invenção é também direcionado, em parte, a composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto aqui, e os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Referência a um ou mais compostos aqui é entendido incluir aqueles descritos e/ou especificamente nomeados aqui, incluindo os compostos seguindo dentro de Fórmula I e Fórmula II e os compostos especificamente denominados aqui.

[008] A invenção é também direcionada, em parte, aos métodos de tratamento de doenças mediadas por FAAH ou condições incluindo a dor aguda, dor crônica, dor neuropática, dor nociceptiva, dor inflamatória, incontinência urinária, bexiga hiperativa, emese, distúrbios cognitivos, ansiedade, depressão, distúrbios do sono, distúrbios de alimentação, injúria cerebral, distúrbios gastrointestinais, hipertensão, ou doença cardiovascular em um paciente por administração a um paciente em necessidade do mesmo de uma quantidade terapeuticamente efi-

caz de um ou mais dos compostos aqui, e os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

Descrição Detalhada

Definições e Abreviações

[009] Esta revelação usa as definições providas abaixo. Alguma das fórmulas químicas podem incluir um traço ("-") para indicar uma ligação entre átomos ou indicam um ponto de ligação.

[0010] Grupos "substituídos" são aqueles em que um ou mais átomos de hidrogênio têm sido substituídos com um ou mais átomos ou grupos não hidrogênio.

[0011] "Alquila" refere-se a grupos hidrocarbonetos saturados de cadeia simples ou cadeia ramificada, geralmente tendo um número especificado de átomos de carbono (isto é, alquilaC_1-C_6). Exemplos de grupos alquila incluem metila, etila, n-propila, i-propila, n-butila, s-butila, i-butila, t-butila, pent-1-ila, pent-2-ila, pent-3-ila, 3-metilbut-1-ila, 3-metilbut-2-ila, 2-metilbut-2-ila, 2,2,2-trimetilet-1-ila, n-hexila, e semelhantes.

[0012] "Alquenila" refere-se a grupos hidrocarbonetos de cadeia simples ou cadeia ramificada tendo uma ou mais ligação dupla carbono-carbono insaturada, e tendo um número especificado de átomos de carbono (isto é, alquenilaC2-C6). Exemplos de grupos alquenila incluem etenila, 1-propen-1-ila, 1-propen-2-ila, 2-propen-1-ila, 1-buten-1-ila, 1-buten-2-ila, 3-buten-1-ila, 3-buten-2-ila, 2-buten-1-ila, 2-buten-2-ila, 2-metil-1-propen-1-ila, 2-metil-2-propen-1-il, 1,3-butadien-1-ila, 1,3-butadien-2-ila, e semelhantes.

[0013] "Alquinila" refere-se a grupos de hidrocarboneto de cadeia simples ou cadeia ramificada tendo uma ou mais ligações triplas carbono-carbono, e tendo um número especificado de átomos de carbono (isto é, alquinilaC_2-C_6). Exemplos de grupos alquinila incluem etinila, 1-propin-1-ila, 2-propin-1-ila, 1-butin-1-ila, 3-butin-1-ila, 3-butin-2-ila, 2-

butin-1-ila e semelhantes.

[0014] "Alcanoila" refere-se a alquila-C(O)-, onde alquila é definida acima. Exemplos de grupos alcanoila incluem formila, acetila, propionila, butirila, pentanoila, hexanoila e semelhantes.

[0015] "Alcóxi" refere-se a grupos alquila-O- em que as porções alquila, que podem ser de cadeia simples ou ramificada, têm a partir de 1 a 6 de átomos de carbono. Exemplos de grupos alcóxi incluem metóxi, etóxi, n-propóxi, i-propóxi, n-butóxi, s-butóxi, t-butóxi, n-pentóxi, s-pentóxi, e semelhantes. "Alquenilóxi" e "alquinilóxi" refere-se, respectivamente, para alquenila-O-, e alquinila-O- em que as porções alquenila e alquinila têm a partir de 2 a 6 átomos de carbono e cada uma das quais pode ser simples ou ramificada.

[0016] "Alcoxicarbonila" refere-se a alquila-O-C(O)-, alquenila-O-C(O)-, alquinila-O-C(O)-, onde alquila, alquenila, e alquinila são definidas acima. Exemplos de grupos alcoxicarbonilas incluem metoxicarbonila, etoxicarbonila, n-propoxicarbonila, i-propoxicarbonila, n-butoxicarbonila, s-butoxicarbonila, t-butoxicarbonila, n-pentoxicarbonila, s-pentoxicarbonila, e semelhantes.

[0017] "Halo", ou "halogênio" pode ser utilizado alternadamente, e são flúor, cloro, bromo e iodo. Os termos "haloalquila" ou "-O-haloalquila" refere-se, respectivamente, a grupos alquilaC_1-C_6 ou alcóxiC_1-C_6 substituídos por um ou mais halogênios. Exemplos incluem –CF_3, -CH_2-CF_3, -CF_2-CF_3, -O-CF_3 e –OCH_2-CF_3.

[0018] "Cicloalquila" refere-se a anéis hidrocarbonotes monocíclicos e bicíclicos saturados, geralmente tendo um número especificado de átomos de carbono que compreendem o anel (isto é, cicloalquilaC3-C7). Os grupos cicloalquila podem incluir um ou mais substituintes. Substituintes úteis incluem alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, alcóxi, alcoxicarbonila, alcanoila e halo, como definido acima, e hidróxi, mercapto, nitro, e amino. Exemplos de

grupos cicloalquila monocíclicos incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, e semelhantes. Exemplos de grupos cicloalquila monocíclicos incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila e semelhantes. Exemplos de grupo cicloalquila bicíclica incluem biciclo[1.1.0]butila, biciclo[1.1.1]pentila, biciclo[2.1.0]pentila, biciclo[2.1.1]hexila, biciclo[3.1.0]hexila, bicilo[2.2.1]heptila, biciclo[3.2.0]heptila, biciclo[3.1.1]heptila, biciclo[4.1.0]heptila, biciclo[2.2.2]octila, biciclo[3.2.1]octila, biciclo[4.1.1]octila, biciclo[3.3.0]octila, biciclo[4.2.0]octila, biciclo[3.3.1]nonila, biciclo[4.2.1]nonila, biciclo[4.3.0]nonila, biciclo[3.3.2]decila, biciclo[4.2.2]decila, biciclo[4.3.1]decila, biciclo[4.4.0]decila, biciclo[3.3.3]undecila, biciclo[4.3.2]undecila, biciclo[4.3.3]dodecila, e semelhantes.

[0019] "Cicloalquenila" refere-se a anéis hidrocarbonetos monocíclicos e bicíclicos tendo uma ou mais ligações duplas carbono-carbono, geralmente tendo um número especificado de átomos de carbono que compreendem o anel (isto é, cicloalquilaC_3-C_7). Substituintes úteis incluem alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, alcóxi, alcoxicarbonila, alcanoila, e halo, como definido acima, e hidróxi, mercapto, nitro, e amino e semelhantes.

[0020] "Cicloalcanoila" e "cicloalquenoila" refere-se a cicloalquila-C(O)- e cicloalquenila-C(O)-, respectivamente. Exemplos de grupos cicloalcanoila incluem ciclopropanoila, ciclobutanoiila, ciclopentanoila, cicloexanoila, cicloeptanoila, 1-ciclobutenoila, 2-ciclobutenoila, 1-ciclopentenoila, 2-ciclopentenoila, 3-ciclopentenoila, 1-cicloexanoila, 2-cicloexenoila, 3-cicloexenoila e semelhantes.

[0021] "Cicloalcóxi" e "cicloalcoxicarbonila" refere-se, respectivamente, ao cicloalquila-O- e cicloalquenila-O- e ao cicloalquila-O-C(O)- e cicloalquenila-O-C(O)-, onde cicloalquila e cicloalquenila são definidos acima. Referências a cicloalcóxi e cicloalcoxicarbonila geralmente

incluem um número específico de átomos de carbono, excluindo o carbono carbonila. Exemplos de grupos cicloalcóxi incluem ciclopropóxi, ciclobutóxi, ciclopentóxi, cicloexóxi, 1-ciclobutenóxi, 2-ciclobutenóxi, 1-ciclopentenóxi, 2-ciclopentenóxi, 3-ciclopentenóxi, 1-cicloexenóxi, 2-cicloexenóxi, 3-cicloexenóxi, e semelhantes. Exemplos de grupos cicloalcoxicarbonila incluem ciclopropoxicarbonila, ciclobutoxicarbonila, ciclopentoxicarbonila, cicloexoxicarbonila, 1-ciclobutenoxicarbonila, 2-ciclobutenoxicarbonila, 1-ciclopentenoxicarbonila, 2-ciclopentenoxicarbonila, 3-ciclopentenoxicarbonila, 1-cicloexenocarbonila, 2-cicloexenocarbonila, 3-cicloexenocarbonila e semelhantes.

[0022] "Aril" e "arileno" referem-se a grupos carbocíclicos aromáticos monovalentes e divalentes monocíclicos ou bicíclicos, tais como grupos fenila, bifenila ou naftila.

[0023] "Heteroarila" e "heteroarileno" referem-se a grupo aromáticos monovalentes ou divalentes, respectivamente, contendo de 1 a 4 anéis heteroátomos selecionados de O, S ou N. Exemplos de grupos arila monocíclicos (e monovalentes) incluem pirrolil, furanila, tiofeneila, pirazolila, imidazolila, isoxazolila, oxazolila, isotiazolila, tiazolila, 1,2,3-triazolila, 1,3,4-triazolila, 1-oxa-2,3-diazolila, 1-oxa-2,4-diazolila, 1-oxa-2,5-diazolila, 1-oxa-3,4-diazolila, 1-tia-2,3-diazolila, 1-tia-2,4-diazolila, 1-tia-2,5-diazolila, 1-tia-3,4-diazolila, tetrazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila e semelhantes. Os grupos definidos por $–CH_2$-arila incluem benzila e $–CH_2$-naftila.

[0024] Grupos heteroarila e heteroarileno também incluem grupos bicíclicos, grupos tricíclicos, incluindo sistemas de anéis fusionados em que pelo menos um anel é aromático. Exemplos de grupos arila multicíclicos (e monovalentes) incluem pirenila, carbazolila, benzofuranila, benzotiofeneila, indolila, benzoxazolila, benzodioxazolila, benzimidazolila, indazolila, benzotriazolila, benzotiofuranila, benzotiazolila,

benzotriazolil, benzotetrazolila, benzoisoxazolila, benzoisotiazolila, benzoimidazolinila, pirrol[2,3-b]piridinila, pirrol[2,3-c]piridinila, pirrol[3,2-c]piridinila, pirrol[3,2-b]piridinila, imidazo[4,5-b]piridinila, imidazo[4,5-c]piridinila, pirazol[4,3-d]piridinila, pirazol[4,3-c]piridinila, pirazol[3,4-c]piridinila, pirazol[3,4-b]piridinila, isoindolila, indazolila, purinila, indolizinila, imidazo[1,2-a]piridinila, imidazo[1,5-a]piridinila, pirazol[1,5-a]piridinila, pirrol[1,2-b]piridinila, e imidazo[1,2-c]piridinila. Outros exemplos incluem quinolinila, isoquinolinila, cinolinila, quinazolinila, quinoxalinila, ftalazinila, 1,6-naftiridinila, 1,7-naftiridinila, 1,8-naftiridinila, 1,5-naftiridinila, 2,6-naftiridinila, 2,7-naftiridinila, pirido[3,2-d]pirimidinila, pirido[4,3-d]pirimidinila, pirido[3,4-d]pirimidinila, pirido[2,3-d]pirimidinila, pirido[2,3-b]pirazinila, pirido[3,4-b]pirazinila, pirimido[5,4-d]pirimidinila, pirazino[2,3-b]pirazinila, pirimido[4,5-d]pirimidinila, fenantridinila, fenantrolinila, fenazinila, fenoxatinila, fenoxazinila, acridinila, azocinila, 4aH-carbazolila, cromanila, cromenila, indolenila, indolinila, 3H-indolila, isobenzofuranila, isocromanila, isoindazolila, isoindolinila, pirimidinila, pteridinila, ftalazinila, purinila, piridazinila, pirazinila, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridil, piridopirimidinila, quinoxalinila, quinazolinila, tiantrenila, xantenila e semelhantes.

[0025] Grupos arila, arileno, heteroarila e heteroarileno podem incluir um ou mais substituintes. Substituintes úteis incluem alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, cicloalcóxi, alcanoila, cicloalcanoila, cicloalquenoila, alcoxicarbonila, cicloalcoxicarbonila, e halo, como definido acima, e hidróxi, mercapto, nitro, amino, alquilamino, e semelhantes.

[0026] "Heterociclo" e "heterociclila" refere-se a anéis não saturados ou bicíclicos saturados ou parcialmente insaturados tendo de 3 a 7 ou de 7 a 11 membros no anel, respectivamente. Esses grupos têm membros de anéis feitos de átomos de carbono e de 1 a 4 heteroáto-

mos que são cada um independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e podem incluir qualquer grupo bicíclico em que qualquer dos heterocíclos monocíclicos acima definidos são fusionados a um anel benzeno. Os heteroátomos nitrogênio e enxofre podem opcionalmente ser oxidados. Substituintes úteis incluem alquila, alquenila, alquinila, haloalquila, haloalquenila, haloalquinila, cicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, cicloalcóxi, alcanoila, cicloalcanoila, cicloalquenoila, alcoxicarbonila, cicloalcoxicarbonila, e halo, como definido acima, e hidróxi, mercapto, nitro, amino, alquilamino, e semelhantes.

[0027] Exemplos de heterociclos incluem oxiranila, tiaranila, aziridinila, oxetanila, tiatanila, azetidinila, tetraidrotiofeneila, tetraidropirano, tetraidrotiopirano, 1,4-dioxanila, 1,4-oxatianila, 1,4-ditianila, 1,4-azatianila, oxapanila, tiapanila, azapanila, 1,4-dioxapanila, 1,4-oxatiapanila, 1,4-oxaazapanila, 1,4-ditiepanila, 1,4-tiazapanila, 1,4-diazapanila, 3,4-diidro-2H-puranila, 5,6-diidro-2H-puranila, 2H-piranila, 1,2,3,4-tetraidropiridinila, 1,2,5,6-tetraidropiridinila, carbolinila, decaidroquinilinila, 2H,6H-1,5,2-ditiazinila, diidrofuro[2,3-b]tetraidrofuranila, furazanila, imidazolidinila, imidazolinila, morfolinila, octaidroisoquinilinila, oxazolidinila, oxazolidinila, isoxazolidinila, piperazinila, piperidinila, piranila, pirazolidinila, pirazolinila, pirrolidinila, pirrolinila, 2H-pirrolila, 4H-quinilizinila, quinuclidinila, tetraidrofuranila, tetraidroisoquinolinila, tetraidroquinilinila, 6H-1,2,5-tiadiazinila, tiadiazolila, tienotiazolila, tienooxazolila, tienoimidazolila, triazinila, 1,2,4-triazolila, e 1,2,5-triazolila.

[0028] "Heteroarila" e "heteroarileno" referem-se, respectivamente, a grupos heterociclos monovalentes e divalentes ou heterociclila, como acima definido, que são aromáticos. Grupos heteroarila e heteroarileno representam um subgrupo de grupos arila e arileno, respectivamente.

[0029] "Arilcarbonila" e "heteroarilcarbonila" referem-se, respectivamente, a aril-C(O)- e heteroaril-C(O), onde arila e heteroarila são definidos acima. Exemplos incluem fenilcarbonila, imidazol-2-il-

metilcarbonila, e semelhantes.

[0030] "Sujeito" refere-se a um mamífero, incluindo humanos. "Tratamento" refere-se a reversão, alívio, inibindo o progresso de, ou prevenindo um distúrbio ou condição a qual tais termos se aplicam, ou para reverter, aliviar, inibindo o progresso de, ou prevenir um ou mais sintomas de tal distúrbio ou condição. "Quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se a quantidade de um composto que pode ser utilizada para tratar um sujeito, cuja quantidade pode depender do peso e idade do sujeito e a via de administração, entre outras coisas. "Excipiente" ou "adjuvante" refere-se a qualquer substância em uma formulação farmacêutica que não é um ingrediente farmacêutico ativo (IFA). "Composição farmacêutica" refere-se a combinação de um ou mais substâncias drogas e um ou mais excipientes. "Produto droga", "froma de dosagem farmacêutico", "forma de dosagem", "forma de dosagem final" e semelhantes, refere-se a uma composição farmacêutica que é administrada a um sujeito em necessidade de tratamento e geralmente pode ser na forma de comprimidos, cápsulas, soluções líquidas ou suspensões, adesivos, filmes, e semelhantes.

TABELA 1. Lista de Abreviações

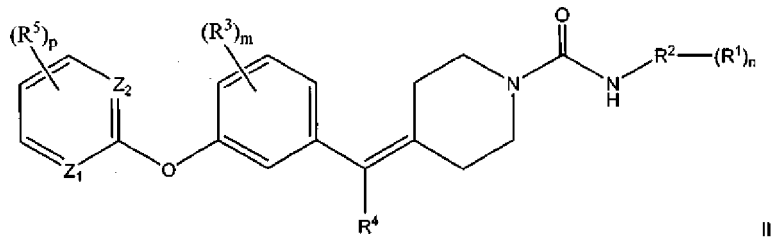
Abreviação	Descrição
ACN	Acetonitrila
ADP	Adenosina difosfato
API	Ingrediente farmacêutico ativo
Boc	Tert-butiloxicarbonila
DCM	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EDTA	Ácido etilenodiaminotetraacético
Et	Etila
EtOAc	Acetato de etila

EtOH	Álcool etílico
H	Hora (s)
Ki	Constante de dissociação de equilíbrio para inibição enzimática
Kinato	Constante de taxa de primeira ordem da inativação de enzima na concentração de inibidor infinita
Kinato/Ki	Constante da taxa de segunda ordem (M-1s-1) que é uma medida da potência inibitória para um inibidor irreverssível
Me	Metila
MeOH	Álcool metila
Min	Minuto (s)
NMP	N-metilpirrolidinona
PG	Grupo protetor
PLGA	Ácido poli(DL-lático-coglicólico)
PPTS	Piridinio p-toluenosulfatonato
TA	Temperatura ambiente (aproximadamente 20°C a 25°C)
S	Segundo (s)
TBS	Tert-butildimetilsilil
TBDPS	Tert-butildifenilsilil
THF	Tetraidrofurano
TIPS	Triisopropilsilil
P%	Porcentagem de peso (massa)

[0031] A presente invenção relaciona-se a compostos de Fórmula I, Fórmula II e Fórmula III, compostos especificamente denominado abaixo, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, que são efetivos para inibir a atividade de FAAH. A invenção também se relaciona a materiais e métodos para preparar os compostos, sais farmaceuticamente aceitáveis, composições farmacêuticas contendo os mesmos, e

seu uso para tratamento em uma variedade de distúrbios tais como dor, depressão, ou ansiedade.

[0032] Também provido são compostos de Fórmula II:



II

em que:

R^2 é um heterociclo de 5- ou 6-membros contendo um anel heteroátomo de nitrogênio e opcionalmente tendo um segundo anel heteroátomo selecionado de O ou N;

Cada R1 é independentemente hidrogênio, halogênio, haloalquila, -alquilaC_1-C_6, -O-alquilaC_1-C_6, -S-alquilaC_1-C_6, arila, heteroarila, $-NH_2$, -NHC(O)alquilaC_1-C_6, -NHC(O)cicloalquilaC_3-C_6, -NHalquilaC_1-C_6, CN, ou –C(O)alquilaC_1-C_6;

Cada R^3 é independentemente hidrogênio, halogênio, haloalquila, alquilaC1-C6, -O-alquilaC_1-C_6, -S-alquilaC_1-C_6, -$(CH_2)_{0-3}$-cicloalquilaC_3-C_6, -S-cicloalquilaC_3-C_6 e –O-cicloalquilaC_3-C_6; o referido alquilaC_1-C_6, -O-alquilaC_1-C_6, -S-alquilaC_1-C_6, -$(CH_2)_{0-3}$-cicloalquilaC_3-C_6, -S-cicloalquilaC_3-C_6 e –O-cicloalquilaC_3-C_6, grupos são opcionalmente substituídos com de 1 a 4 substituintes halogênio, haloalquila, -O-haloalquila, -alquilaC_1-C_6, ou –O(alquilaC_1-C_6);

R^4 é hidrogênio, alquilaC_1-C_6, fenila, -$(CH_2)_{0-3}$-cicloalquilaC_3-C_6 ou halogênio; o referido R4 grupos –alquilaC_1-C_6, fenila, e –$(CH_2)_{0-3}$-cicloalquilaC_3-C_6 sendo opcionalmente substituídos com de cerca de 1 a 4 substituintes halogênio, alquilaC_1-C_6 ou –O(alquilaC_1-C_6);

Cada R^5 é independentemente hidrogênio, halogênio, haloalquila, -O-haloalquila, -alquilaC_1-C_6, -C(O)alquilaC_1-C_6, -O-alquilaC_1-C_6, -S-alquilaC_1-C_6, -$(CH_2)_{0-3}$-cicloalquilaC_3-C_6, CN, arila, e heteroarila;

os referidos grupos alquilaC_1-C_6, -O(alquilaC_1-C_6), cicloalquilaC_3-C_6, arila, e heteroarilas são opcionalmente independentemente substituídos com de cerca de 1 a 4 substituintes alquilC_1-C_6, -OH, ou halogênio.

M é 0, 1, 2, 3 ou 4;

N é 0, 1, 2, 3 ou 4;

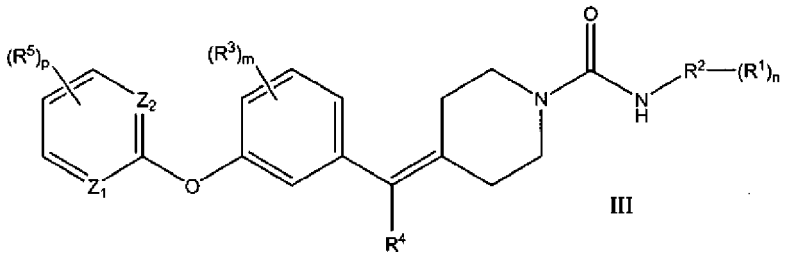
P é 0, 1, 2, 3 ou 4 e

Z1 e Z2 são indenpendentemente selecionados de N, C ou CH;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[0033] Dentro da Fórmula II são grupos separados de compostos, e os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em que R^2 é selecionado a partir de piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, pirazol e isoxazol. R^1, R^3, R^4, R^5, Z^1, Z^2, m, n, e p são como definido para a Fórmula II em cada um desses grupos desginados pela definição de R^2. Dentro de cada um desses grupos são subgrupos em que anel de 6 membros definidos por Z_1 e Z_2 e opcionalmente substituído por $(R^5)p$ é selecionado a partir de fenila, piridina ou pirimidina. Dentro de cada um desses grupos e subgrupos dentro das definições de Fórmula II são ainda subgrupos de compostos em que R^4 é H ou alquilaC_1-C_6; e R^3 é H ou alquilaC_1-C_6; ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[0034] Ainda provido são compostos de Fórmula III:



III

em que:

cada R^1 é independentemente hidrogênio, alquilaC_1-C_6, ou –O(alquilaC_1-C_6);

R^2 é um anel isoxazol ou anel nitrogênio 1 ou 2 contendo heterociclo de 6 membros heteroátomos;

Cada R^3 é independentemente hidrogênio, halogênio, alquilaC_1-C_6, -$(CH_2)_{0-3}$cicloalquilaC_3-C_6, ou –O-alquilaC_1-C_6;

R^4 é hidrogênio, alquilaC_1-C_6, fenila, ou halogênio;

Cada R^5 é independentemente de grupos hidrogênio, halogênio, haloalquila, -O-haloalquila, alquilaC_1-C_6, -C(O)alquilaC_1-C_6, -O-alquilaC_1-C_6, -S-alquilaC_1-C_6, -$(CH_2)_{0-3}$-cicloalquilaC_3-C_6, CN, arila, e heteroarila; o referido alquilaC_1-C_6, -O(alquilaC_1-C_6), -$(CH_2)_{0-3}$-cicloalquilaC_3-C_6, arila, e heteroarila são opcionalmente independentemente substituídos com a partir de 1 a 4 substituintes alquilaC_1-C_6, -OH, ou halogênio;

m é 0, 1, 2, 3 ou 4;

n é 0, 1, 2, 3 ou 4;

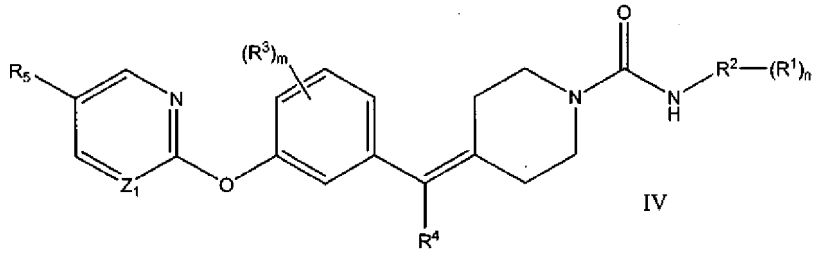
p é 0, 1, 2, 3 ou 4 e

Z_1 e Z_2 são independentemente selecionados a partir de N, C ou CH;

ou sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[0035] Exemplos de heterociclos aromáticos de 6 membros por R^2 nos compostos de Fórmula III são grupos piridina, pirazina, piridazina e pirimidina. Compostos de Fórmula III incluem aqueles em que Z_1 é N; Z_2 é CH; p é 1; R^5 é CF_3; R^1 é hidrogênio; e R^2 é selecionado a partir de piridina, piridazina, pirazina e pirimidina; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmos.

[0036] Também provido são compostos de Fórmula IV:



IV

em que:

cada R^1 é independentemente hidrogênio, alquilaC_1-C_6, ou –O(alquilaC_1-C_6);

R^2 é piridina, pirazina, piridazina ou pirimidina;

cada R^3 é independentemente hidrogênio, halogênio, alquilaC_1-C_6, -$(CH_2)_{0-3}$cicloalquilaC_3-C_6, ou –O-alquilaC_1-C_6;

R^4 é hidrogênio, alquilaC_1-C_6, fenila, ou halogênio;

cada R^5 é de grupos hidrogênio, halogênio, haloalquila, alquilaC_1-C_6, ou -$(CH_2)_{0-3}$-cicloalquilaC_3-C_6, e a referida alquilaC1-C6 é opcionalmente substituído de 1 a 4 substituintes –OH e –$(CH_2)_{0-3}$-cicloalquilaC_3-C_6 é opcionalmente substituído por de 1 a 4 halogênios ou substituintes -OH;

m é 0, 1, 2;

n é 0, 1, 2, 3 ou 4;

Z_1 é selecionado a partir de N ou CH;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0037] Os compostos de Fórmula IV incluem aqueles em que R^5 é selecionado a partir de hidrogênio, halogênio, alquilaC_1-C_6, -CF_3 ou cicloalquilaC_3-C_6; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Também incluso são aqueles em que R^5 é selecionado a partir de hidrogênio, halogênio, alquilaC_1-C_6, -CF_3 ou ciclopropila; ou um sal farmaceutiacamente dos mesmos.

[0038] Os compostos aqui e os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em que inclui aqueles de Fórmula I e Fórmula II, podem ser utilizados para tratar dor (incluindo dor neuropática, dor nociceptiva, e dor inflamatória); incontinência urinária; bexiga hiperativa; emese; distúrbios de movimento; glaucoma; psoríase; esclerose múltipla; distúrbios cerebrovasculares; injúria cerebral; distúrbios gastrintestinais; hipertensão; doença cardiovascular; e distúrbios do sistema nervoso central incluindo ansiedade, depressão, distúrbios de sono, e distúrbios alimentares.

[0039] Dor fisiológica é um mecanismo protetor importante designado para avisar o perigo a partir de potenciais estímulos de injúria a partir do ambiente externo. O sistema opera através de grupos específicos de neurônios sensórios primários e é ativado por estímulos nocivos através de mecanismos de transdução periférica (ver Millan, 1999, Prog. Neurobiol. 57, 1-164 para uma revisão). Essas fibras sensórias são conhecidas como nociceptores e são axônios de diâmetro caracteristicamente pequenos com velocidades de baixa condução. Nociceptores codificam a intensidade, duração e qualidade de estímulos nocivos e pela virtude da projeção topograficamente organizada para a medula, a localização do estímulo. Os nociceptores são encontrados em fibras nervosas nociceptivos dos quais existem dois tipos principais, fibras A-delta (mielinizadas) e fibras C (não mielinizadas). A atividade gerada pelo nociceptor de entrada é transferida, após processamento complexo no chifre dorsal, ou diretamente, ou através do núcleo horizontal do tronco cerebral, para o tálamo ventobrasal e então no córtex, onde a sensação de dor é gerada.

[0040] Dor pode geralmente ser classificada como aguda ou crônica. Dor aguda começa de repente e é de curta duração (usualmente doze semanas ou menos). É usualmente associada com uma causa específica tal como uma injúria específica e é sempre aguda e severa. É o tipo de dor que pode ocorrer após injúrias específicas resultando de cirurgia, trabalho dental, uma tensão ou um torção. Dor aguda não resulta geralmente em qualquer persistência de resposta psicológica. Em contraste, dor crônica é uma dor de longo termo, tipicamente persistindo por mais que três meses e levando a problemas emocionais e psicológicos significantes. Exemplos comuns de dor crônica são dor neuropática (por exemplo, neuropatia diabética dolorosa, neuralgia pós-terpética), síndrome do túnel carpal, dor nas costas, dor de cabeça, dor cancerosa, dor artrítica e dor pós-cirúrgica crônica.

[0041] Quando uma injúria substancial ocorre para o corpo tissular, através de doença ou trauma, as características da ativação nociceptora são alteradas e existe uma sensibilização na periferia, localmente ao redor da injúria e centralmente onde os nociceptores terminam. Esses efeitos levam a uma sensação elevada da dor. Na dor aguda esses mecanismos podem ser úteis, na promoção de comportamentos protetores que podem ser melhor capacitados e processos de reparo serem feitos. A expectativa normal pode ser que a sensibilidade retorna ao normal uma vez que a injúria tenha sido curada. Entretanto, em muitos estados crônicos de dor, a hipersensiblidade longe sobrevive o processo de cura e é sempre devido a injúria do sistema nervoso. Esta injúria sempre leva a anormalidade nas fibras nervosas sensoriais associadas com mal adaptação e atividade aberrante (Woolf & Salter, 2000, Science, 288, 1765-1768).

[0042] Dor clínica está presente quando desconforto e sensibilidade anormal se caracterizada entre os sintomas do paciente. Pacientes tendem a serem bem heterogêneos e podem apresentar vários sintomas de dor. Tais sintomas incluem: 1) dor espontânea que pode ser prolongada, queimação ou aguda; 2) respostas de dor exageradas para estímulos nocivos (hiperalgesia); e 3) dor produzida por estímulo normalmente inócuo (alodinia – Meyer et al, 1994, Textbook of Pain, 13-44). Embora pacientes sofrendo de várias formas de dor aguda e crônica podem ter sintomas similares, os mecanismos de base podem ser diferentes e podem, assim, requerem diferentes estratégias de tratamento. Dor pode também assim ser dividida em um número de subtipos diferentes de acordo com patofisiologias diferindo, incluindo dor nociceptiva, inflamatória e neuropática.

[0043] Dor nociceptiva está inclusa por injúria tissular ou por estímulo intenso com o potencial para causar injúria. Dores aferentes são ativadas por transdução de estímulos por nociceptores no local da injú-

ria e neurônios ativados na medula no nível de sua terminação. Elas são então deixadas até os tratos espinhais para o cérebro onde a dor é percebida (Meyer et al, 1994, Textbook of Pain, 13-44). A ativação de nociceptores ativam dois tipos de fibras nervosas aferentes. Fibras A-delta mielinizadas transmitem rapidamente e são responsáveis por sensações de dor aguda e penetrante, enquanto fibras C não mielinizadas transmitem em uma taxa mais devagar e conduzem uma dor prolongada ou dor dolorosa. Dor nociceptiva aguda moderada a severa é uma característica proeminente de dor a partir de trauma do sistema nervoso central, tensões/torções, queimaduras, infarto do miocárdio e pancreatite aguda, dor pós-operatória (dor seguindo qualquer tipo de procedimento cirúrgico), dor pós-traumática, cólica renal, dor cancerosa e dor nas costas. Dor cancerosa pode ser dor crônica tal como dor relacionada a tumor (por exemplo, dor óssea, dor de cabeça, dor facial ou dor visceral) ou dor associada com terapia cancerosa (por exemplo, síndrome pós-quimioterapia, síndrome de dor pós-cirúrgica crônica ou síndrome pós-radiação). Dor cancerosa pode também ocorrer em resposta a quimioterapia, imunoterapia, terapia hormonal ou radioterapia. Dor nas costas podem ser devidas a discos intervetebrais herniados ou com rupturas ou anormalidades das juntas da faceta lombar, juntas sacro-ilíacas, músculos para-espinhais ou ligamento longitudinal posterior. Dor nas costas pode se resolver naturalmente mas em alguns pacientes, onde ela é pelo menos por 12 semanas, ela se torna uma condição crônica que pode ser particularmente debilitante.

[0044] Dor neuropática é correntemente definida como dor iniciada ou causada por uma lesão primária ou disfunção no sistea nervoso. Dano nervoso pode ser causado por trauma e doença e então o termo "dor neuropática" compreende muitos distúrbios com diversas etiologias. Esses incluem, mas não são limitados a, neuropatia periférica,

neuropatia diabética, neuralgia pós-herpética, neuralgia trigêmia, dor nas costas, neuropatia cancerosa, neuropatia de HIV, dor de membro fantasma, síndrome de túnel carpal, dor pós-stroke central e dor associada com alcoolismo crônico, hipotiroidismo, uremia, esclerose múltipla, injúria do cordão espinhal, doença de Parkinson, epilepsia e deficiência de vitamina. Dor neuropática é patológica como ela não tem papel protetor. É sempre bem presente após a causa original ter dissipado, comumente durante por anos, significantemente diminuindo a qualidade de vida dos pacientes (Woolf e Mannion, 1999, Lancet, 353, 1959-1964). Os sintomas de dor neuropática são difíceis de tratar, como eles são sempre heterogêneos mesmo entre pacientes com a mesma doença (Woolf & Decosterd, 1999, Pain Supp., 6, S141-S147; Woolf e Mannion, 1999, Lancet, 353, 1959-1964). Eles incluem dor espontânea, que pode ser contínua, e dor evocada paroximal ou anormal, tais como hiperalgesia (sensibilidade aumentada a um estímulo nocivos) e alodinia (sensibilidade a um estímulo normalmente inócuo).

[0045] O processo inflamatório é uma série complexa de eventos bioquímicos e celulares, ativados em resposta a injútia tissular ou a presença de substâncias estranhas, que resultam em edema e dor (Levine e Taiwo, 1994, Textbook of Pain, 45-56). Dor artrítica é a dor inflamatória mais comum. Doença reumatóide é uma das condições inflamatórias crônicas mais comuns em países em desenvolvimento e artrite reumatóide é uma causa comum de deficiência. A etiologia exata de artrite reumatóride é desconhecida, mas hipóteses correntes sugerem que ambos fatores, genético e microbiológico podem ser importantes (Grennan & Jayson, 1994, Textbook of Pain, 397-407). Tem sido estimado que quase 16 milhões de americanos têm osteoartrite sintomática (OA) ou doença de junta degenerativa, a maioria delas são após os 60 anos de idade, e isto é esperado aumentar para 40 milhões como a idade da população aumenta, tornando esse um problema de

saúde pública de grande enorme (Houge & Mersfelder, 2002, Ann Pharmacother., 36, 679-686; McCarthy et al, 1994, Textbook of Pain, 387-395). A maioria dos pacientes com osteoartrite procuram atenção médica por causa da dor associada. Artrite tem um impacto significante na função psicosocial e física e é conhecido ser a causa que leva a deficiência na vida tardia. Espondilite anquilosante é também uma doença reumática que causa artrite da espinha e juntas sacroilíacas. Ela varia de episódios intermitentes de dor na coluna que ocorre através da vida a uma doença crônica severa que ataca a espinha, juntas periféricas e outros órgãos corporais.

[0046] Outro tipo de dor inflamatória é dor visceral que inclui dor associada com doença inflamatória do intestino (DII). Dor visceral é dor associada com a víscera, que compreende os órgãos da cavidade abdominal. Esses órgãos incluem os órgãos sexuais, baço e parte do sistema disgestivo. Dor associada com a víscera pode ser dividida em dor visceral digestiva e dor visceral não digestiva. Distúrbios gastrointestinais (GI) comumente encontrados que causam dor incluem distúrbio funcional do intestino (DFI) e doença inflamatória do intestino (DII). Esses distúrbios GI incluem uma grande variedade de estados de doença que são correntemente somente moderadamente controladas, incluindo, em respeiro a DIF, refluxo gastro-esofageal, dispepsia, síndrome do intestino irritável (SII) e síndrome de dor abdominal funcional (SDAF), e, em respeito de DII, doença de Crohn, ileíte e colite ulcerativa, todos os quais regularmente produzem dor visceral. Outros tipos de dor visceral incluem a dor associada com dismenorréia, cistite e pacreatite e dor pélvica.

[0047] Deve ser notado que alguns tipos de dor têm múltiplas etiologias e então podem ser classificadas em mais que uma área, por exemplo, dor na coluna e dor cancerosa têm ambos os componentes nociceptivos e neuropáticos.

[0048] Outros tipos de dor incluem:

dor resultando a partir dos distúrbios do músculo esquelético, incluindo mialgia, fibromialgia, espondilite, artropatias soronegativas (não reumatóides), reumatismo não articular, distrofinopatia, glicogenólise, polimiosite e piomiosite; dor cardíaca e vascular, incluindo dor causada por angina, infarto do miocárdio, estenose mitral, pericardite, fenômeno de Raynaud, escleredoma e isquemia do músculo esquelético; dor de cabeça, tal como enxaqueca (incluindo enxaqueca com aura e enxaqueca sem aura), grupos de dor de cabeça, dor de cabeça do tipo tensão misturada com dor de cabeça e dor de cabeça associada com distúrbios vasculares; e dor orofacial, incluindo dor dental, dor ótico, síndrome da boca queimante e dor miofascial temporomandibular.

[0049] Como descrito acima, os compostos aqui, e os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, podem ser utilizados para tratar distúrbios do SNC, incluindo esquizofrenia e outros distúrbios psicóticos, distúrbios de humor, distúrbios de ansiedade, distúrbios de sono, e distúrbios cognitivos, tal como distúrbios delírio, demência, e amnésicos. Os padrões para diagnósticos desses distúrbios podem ser encontrados na American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4ª ed., 2000), que é comumente referido como o Manual DSM.

[0050] Para os propósitos deste revelação, esquizofrenia e outros distúrbios psicóticos incluem distúrbio esquizofreniforme, distúrbio esquizoafetivo, distúrbio delusional, distúrbio psicótico breve, distúrbios psicótico dividido, distúrbio psicótico devido a condição médica geral, e distúrbio psicótico induzido por substância, bem como distúrbios do movimento induzido por medicamento, tal como Parkinsonismo induzido por neuroléptico, síndrome maligna neuroléptica, distonia aguda induzida por neuroléptico, acatisia aguda induziada por neuroléptico,

discinesia tardia induziada por neuroléptico, e tremos postural induzido por medicação.

[0051] Distúrbios do humor incluem distúrbios depressivos, tal como distúrbio depressivo principal, distúrbio distímico, distúrbio disfórico pré-menstrual, distúrbio depressivo menor, distúrbio depressivo recorrente breve, distúrbio depressivo pós-psicótico de esquizofrenia, e episódio depressivo principal com esquizofrenia; distúrbios bipolares, tais como distúrbio bipolar I, distúrbio bipolar II, ciclotimia, e distúrbio bipolar com esquizofrenia; distúrbios do humor devido a condição médica geral; e distúrbios do humor induzidos por substâncias.

[0052] Distúrbios de ansiedade incluem ataque de pânico, agorafobia, distúrbio de pânico sem agorafobia, agorafobia sem história de distúrbio do pânico, fobia específica, fobia social (distúrbio de ansiedade social), distúrbio obcessivo-compulssivo, distúrbio de estresse pós-traumático, distúrbio de estresse agudo, distúrbio de ansiedade generalizada, distúrbio de ansiedade devido a condição médica geral, distúrbio de ansiedade induziada por substância, e distúrbio ansiedade-depressivo misturado.

[0053] Distúrbios de sono incluem distúrbios de sono primários, tais como dissonias (insônia primária, hiperinsônia primária, narcolepsia, distúrbio do sono relacionado a respiração, distúrbio do sono no ritmo circadiano, deprivação do sono, síndrome de pernas impacientes, e movimentos limb periódicos) e parasomnias (distúrbio de pesadelo, distúrbio de terror no sono, distúrbio de sonambulismo, distúbio de comportamento do sono do movimento do olho rápido, e paralisia do sono); distúrbios do sono relacionados a outro distúrbio mental, incluindo insônia relacionada a esquizofrenia, distúrbios depressivos, ou distúrbios de ansiedade, ou hiperinsônia associada com distúrbios bipolares; distúrbios do sono devido a condição médica geral; e distúrbio do sono induzido por substância.

[0054] Delírio, demência, e distúrbios amnésticos e outros cognitivos, incluem delírio devido a uma condição médica geral, delírio induzido por substância, e delírio devido a múltiplas etiologias; demência do tipo de Alzheimer, demência vascular, demência devido a condições médicas gerais, demência devido a uma doença do vírus da imunodefificência humana, demência devido a doença de Pick, demência devido a doença de Creutzfeldt-Jakob, demência devido a outras condições médicas gerais, demência persistente induzida por substância, demência devido a múltipla etiologia; distúrbios amnésicos devido a uma condição médica geral, e distúrbio amnésico persistente induzido por substância.

[0055] Distúrbios induzidos por substância referem-se àqueles resultando a partir do uso, abuso, dependência em ou retirada a partir de uma ou mais drogas ou toxinas, incluindo álcool, anfetaminas ou simpatomiméticos atuando similarmente, cafeína, maconha, cocaína, alucinógenos, inalantes, nicotina, opióides, fenciclina, ou arilcicloexilaminas atuando similarmente, e sedativos, hipnóticos, ou ansiolíticos, entre outros.

[0056] Incontinência urinária inclui a perda involuntária ou acidental de urina devido a inabilidade de reter ou controlar a contade de urinar. Incontinência urinária inclui incontinência urinária misturada, enurese noturna, incontinência por transbordamento, incontinência por estresse, incontinência urinária transiente, e incontinência urgente.

[0057] Compostos de Fórmula I, que incluem compostos representados pela Fórmula II, e compostos especificamente denominados acima, podem formar complexos farmaceuticamente aceitáveis, sais, solvatos e hidratos. Os sais incluem sais de adição ácida (incluindo diácidos) e sais base.

[0058] Sais de adição ácida farmaceuticamente aceitáveis incluem sais derivados de ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido

nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido fluorídrico, e ácidos fosforosos, bem como sais derivados de ácidos orgânicos, tais como ácidos mono- e si-carboxílicos alifáticos, ácidos alcanóicos fenil-substituídos, ácidos hidróxi alcanóicos, ácidos acanodióicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfônicos alifáticos e aromáticos etc. Tais sais incluem sais acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato, carbonato, bissulfato, sulfato, borato, cansilado, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucoronato, hexafluorfosfato, hibenzato, cloridrato, cloreto, bromidrato, iodrato, iodeto, isotionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, almitato, pamoato, fosfato, hidrogênio fosfato, diidrogênio fosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartarato, tosilato, trifluoracetato e xinofoato.

[0059] Sais de base farmaceuticamente aceitáveis incluem sais derivados de bases, incluindo metais cátions, tais como um cátion metal alcanino ou alcalino terroso, bem como aminas. Exemplos de cátions metais adequados incluem sódio (Na^+), potássio (K^+), magnésio (Mg^{2+}), cálcio (Ca^{2+}), zinco (Zn^{2+}), e alumínio (Al^{3+}). Exemplos de aminas adequadas incluem arginina, N,N'-dibenziletilenodiamina, cloroprocaína, colina, dietilamina, dietanolamina, dicicloexilamina, etilenodiamina, glicina, lisina, N-metilglucamina, olamina, 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol, e procaína. Para uma discussão de ácidos de adição e sais de base úteis, ver, S. M. Berge et al, "Pharmaceutical Salts", 66 J. Pharm. Sci., 1-19 (1977); ver também Stahl e Wermuth, Handbool of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (2002).

[0060] Sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser preparados utilizando vários métodos. Por exemplo, um pode reagir com um composto com um ácido ou base apropriada para dar o sal desejado. Um

pode também reagir com o precursor do composto com um ácido ou base para remover um grupo protetor ácido ou base instável ou para abrir um grupo lactona ou lactama do precursor. Adicionalmente, um pode converter um sal do composto a outro sal através do tratamento com um ácido ou base apropriados ou através do contato com uma resina de troca iônica. Seguindo a reação, um pode então isolar o sal por filtração se ele precipitar a partir da solução, ou por evaporação para recuperar o sal. O grau de ionização do sal pode variar a partir de completamente ionizado ou quase não ionizado.

[0061] Os compostos aqui, e os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, podem existir em um contínuo de estados sólidos variando de completamente amorfo a completamente cristalino. Eles podem também existir em formas não solvatadas e solvatadas. O termo "solvato" descreve um complexto molecular compreendendo o composto e uma ou m ais moléculas de solvente farmaceuticamente aceitáveis (por exemplo, EtOH). O termo "hidrato" é um solvato em que o solvente é água. Solvatos farmaceuticamente aceitáveis incluem aqueles em que o solvente pode ser isotopicamente substituído (por exemplo, D_2O, d_6-acetona, d_6-DMSO).

[0062] Uma classificação correntemente aceitável para solvatos e hidratos de compostos orgânicos é uma que distingue entre sítios isolados, canais, e solvatos e hidratos coordenados com metal-íon. Ver, por exemplo, K. R. Morris (H. G. Brittain ed.) Polymorphism in Pharmaceutical Solids (1995). Solvatos e hidratos sítio isolados são uns em que moléculas do solvente (por exemplo, água) são isoladas a partir de contato direto com cada uma por moléculas intervindo do composto orgânico. Em canais solvatos, as moléculas de solvente ficam em canais estruturais onde elas estão perto de outras moléculas solvente. Em solvatos coordenados com íon metal, as moléculas de solvente são ligadas ao íon metal.

[0063] Quando o solvente ou água é firmemente ligado, o complexto terá uma estequiometria bem definida independente de umidade. Quando, entretanto, o solvente ou água é fracamente ligado, como em solvatos de canais e em compostos higroscópios, o conteúdo de água ou solvente dependerá da humidade e condições de decagem. Em tais casos, não estequiometria será a norma.

[0064] Os compostos aqui, e os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, podem também existir como complexos multi-componentes (outros que sais e solvatos) em que o composto e pelo menos um outro componente está presente em quantidade estequiométricas ou não estequiométricas. Complexos deste tipo incluem clatratos (complexos de inclusão droga-hospedeiro) e co-cristais. Os últimos são tipicamente definidos como complexos cristalinos de constituintes moleculares neutros que são ligados juntos através de interações não covalentes, mas podem também ser um complexo de uma molécula neutra com um sal. Co-cristais podem ser preparados por fusão de cristalização, por recristalização a partir de solventes, ou por trituração física dos componentes juntos. Ver, por exemplo, O. Almarsson e M. J. Zawarotko, Chem. Commun., 17, 1889-1896 (2004). Para uma revisão geral de complexos multi-componentes ver J. K. Haleblian, J. Pharm. Sci. (64 (8): 1269-99 (1975).

[0065] "Pró-fármacos" referem-se a compostos que quando metabolizados in vivo, passam por conversão de compostos tendo a atividade farmacológica desejada. Pró-drogas podem ser preparadas por substituição apropriada de funcionalidades presentes em compostos farmacologicamente ativos com "pró-frações" como descrito, por exemplo, em H. Bundgaar, Design of Prodrugs (1985). Exemplos de pró-drogas incluem derivados éster, éter ou amida de compostos de Fórmula I, Fórmula II, compostos especificamente denominados acima, e os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Para dis-

cussões adicionais de pró-drogas, ver por exemplo, T. Higuchi e V. Stella "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", ACS Symposium Series 14 (1975) e E. B. Roche ed. Bioreversible Carriers in Drug Design (1987).

[0066] "Metabólitos" referem-se a compostos formados in vivo sob administração de compostos farmaceuticamente ativos. Exemplos incluem derivados hidroximetila, hidróxi, amina secundária, amina primária, fenol, e ácido carboxílico de compostos de Fórmula I, Fórmula II, compostos especificamente denominados acima, e os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos tendo metila, alcóxi, amina terciária, amina secundária, fenila, e grupos amida, respectivamente.

[0067] Isômeros geométricos (cistrans) podem ser separados por técnicas convencionais tais como cromatografia e cristalização fracional.

[0068] "Tautômeros" referem-se a isômeros estruturais que são interconveridos através de uma barreira de baixa energia. Isomerismo tautomérico (tautomerismo) pode tomar a forma de um próton tautomérico em que o composto contém, por exemplo, um grupo imino, ceto, ou oxima, ou valência de tautomerismo em que o composto contém uma fração aromática.

[0069] Compostos descritos aqui também incluem todas as variações isotópicas farmaceuticamente aceitáveis, em que pelo menos um átomo é substituído por um átomo tendo o mesmo número atômico, mas uma massa atômica diferente da massa atômica usualmente encontrada na natureza. Isótopos adequados para inclusão em compostos aqui, e os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos incluem, por exemplo, isótopos de hidrogênio, tais como ^{2}H e ^{3}H; isótopos de carbono, tais como ^{11}C, ^{13}C e ^{14}C; isótopos de nitrogênio, tais como ^{13}N e ^{15}N; isótopos de oxigênio, tais como ^{15}O, ^{17}O e ^{18}O; isótopos de enxofre, tal como ^{35}S; isótopos de flúor, tal como ^{18}F; isótopos de cloro,

tal como ^{36}Cl, e isótopos de iodo, tais como ^{123}I e ^{125}I. Uso de variações isotópicas (por exemplo, deutério, 2H) pode fornecer certas vantagens terapêuticas resultando a partir de estabilidade metabólica maior, por exemplo meia vida in vivo aumentada ou requerimentos de dosagem reduzido. Adicionalmente, certas variações isotópicas dos compostos revelados podem incorporar um isótopo radioativo (por exemplo, trítio, ^{3}H, ^{14}C), que podem ser úteis em estudos de distribuição droga e/ou substrato nos tecidos. Substituição com posítron emitindo isótopos, tais como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O e ^{13}N, podem ser úteis nos estudos de Topografia de Emissão Posítron (TEP) para examinar a ocupação do receptor do susbtrato. Compostos isotopicamente marcados podem ser preparados por processos análogos àqueles descritos em algum lugar na revelação utilizando um reagente isotopicamente marcado no lugar de um reagente não marcado.

[0070] Os compostos aqui, e os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, podem ser administrados como formas cristalina ou amorfa, pró-fármacos, metabólitos, hidratos, solvatos, complexos, e tautômeros dos mesmos, bem como todos os compostos isotopicamente marcados dos mesmos. Eles podem ser administrados sozinhos ou em combinação com um qualquer ou com um ou mais compostos farmacologicamente ativos que são diferentes que os compostos descritos ou especificamente denominados aqui, e os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Geralmente, um ou mais desses compostos são administrados como uma composição farmacêutica (uma formulação) em associação com um mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis. A escolha dos excipientes dependem do modo particular de administração, o efeito do excipiente na solubilidade e estabilidade, e a natureza da forma de dosagem, entre outras coisas. Composições farmacêuticas úteis e métodos para sua preparação podem ser encontradas, por exemplo, em A. R. Gennaro (ed.), Reming-

ton: The Science and Practice of Pharmacy (20ª ed., 2000).

[0071] Os compostos aqui, e os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, podem ser administrados oralmente. Administração podem envolver deglutição em cujo caso o composto entra na circulação sanguínea através do trato gastrointestinal. Alternativamente ou adicionalmente, administração oral pode envolver administração de mucosa (por exemplo, administração bucal, sublingual ou supralingual) tal que o composto entra na circulação sanguínea através da mucosa oral.

[0072] Formulações adequadas para administração oral incluem sistemas sólidos, semi-sólidos ou líquidos tais como comprimidos; cápsulas moles e duras contendo multi- ou nano-particulados, líquidos, ou pós; pastilhas que podem ser enchidas com líquido, géis, formas de dosagem de rápida dispersão; filmes; óvulos; e adesivos bucais ou muco-adesivos.

[0073] Formulações líquidas incluem suspensões, soluções, xaropes e elixires. Tais formulações podem ser empregadas como enchimentos em cápsulas moles ou duras (feitas, por exemplo, a partir de gelatina ou hidroxipropil metilcelulose) e tipicamente compreendem um veículo (por exemplo, água, etanol, polietileno glicol, propileno glicol, metilcelulose, ou óleo adequado) e um ou mais agentes emulsificantes, agentes de suspensão ou ambos. Formulações líquidas podem também ser preparadas por reconstituição de um sólido (por exemplo, a partir de sachê).

[0074] Os compostos aqui, e os sais farmaceutiacmente aceitáveis dos mesmos, podem também ser utilizados em formas de dosagem de rápida dissolução, rápida desintegração tais como aquelas descritas em Liang e Chen, Expert Opinion in Therapeutics Patents, 11 (6):981-986 (2001).

[0075] Para formas de dosagens de comprimido, dependendo da

dose, o ingrediente farmacêutico ativo (IFA) pode compreender de cerca de 1p% a cerca de 80p% da forma de dosagem ou mais tipicamente de cerca de 5p% a cerca de 60p% da forma de dosagem. Em adição ao IFA, comprimidos podem incluir um ou mais agentes desintegrantes, ligadores, diluentes, tensoativos, fluidificante, lubrificantes, anti-oxidantes, colorantes, agentes flavorizantes, conservantes, e mascaradores do sabor. Exemplos de desintegrantes incluem amido glicolato de sódio, carboximetil celulose sódica, carboximetil celulose de cálcio, croscarmelose de sódio, crospovidona, polivivnilpirrolidona, metil celulose, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose substituída cm alquilaC_{1-6}, amido, amido pré-gelatinizado, e alginato de sódio. Geralmente, o desintegrante compreenderá a partir de cerca de 1p% a cerca de 25p% ou de cerca de 5p% a cerca de 20p% da forma de dosagem.

[0076] Ligadores são geralmente utilizados para transmitir qualidades coesivas a uma formulação de comprimido. Ligadores adequados incluem celulose microcristalina, gelatina, açúcares, polietileno glicol, gomas naturais e sintéticas, polivinilpirrolidona, amido pré-gelatinizado, hidroxipropilcelulose e hidroxipropilmetilcelulose. Comprimidos podem também conter diluentes, tais como lactose (monoidrato, monoidrato seco por pulverização, anidro), manitol, xilitol, dextrose, sacarose, sorbitol, celulose microcristalina, amido e fosfato de cálcio dibásico diidrato.

[0077] Comprimidos podem também incluir agentes ativos de superfície, tais como lauril sulfato de sódio e polisorbato 80, e fluidificantes tais como dióxido de silicone e talco. Quando presente, agentes tivos de superfície podem compreender de cerca de 0,2p% a cerca de 5p% do comprimido, e fluidificantes podem compreender de cerca de 0,2p% a cerca de 1p% do comprimido. Comprimidos podem também conter lubrificantes tais como estearato de magnésio, estearato de cál-

cio, estearato de zinco, estearil fumarato de sódio, e misturas de estearato de magnésio com lauril sulfato de sódio. Lubrificantes podem compreender de cerca de 0,25p% a cerca de 10p% ou de cerca de 0,5p% a cerca de 3p% do comprimido.

[0078] Comprimidos podem ser compressos diretamente ou por compactação em cilindro para formar comprimidos. Misturas ou porções de porções de misturas podem alternativamente serem granulados úmicos, secos ou fundidos, congelados fusionados, ou extruídos antes da compressão. Se desejado, antes de comprimir um ou mais dos componentes podem ser dimensionados por seleção ou moenda ou ambos. A forma de dosagem final pode compreender uma ou mais camadas e podem ser revestidas, não revestidas, ou encapsuladas. Comprimidos exemplares podem conter até cerca de 80p% de IFA, de cerca de 10p% a cerca de 90p% de ligador, de cerc ade 0p% a cerca de 85p% de diluente, de cerca de 2p% a cerca de 10p% de desintegrante, e de cerca de 0,25p% a cerca de 10p% de lubrificante. Para uma discussão de mistura, granulação, moenda, seleção, compressão, revestimento, bem como uma descrição de técnicas alternativas para preparação de produtos de fármaco, ver A. R. Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20ª ed., 2000); H. A. Lieberman et al (ed.), Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1-3 (2ª ed., 1990); e D. K. Parikh & C. K. Parikh, Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Vol. 81 (1997).

[0079] Filmes orais consumíveis para uso humano ou veterinário são formas de dosagem de filme fino solúveis em água ou deglutíveis em água maleável que podem ser rapidamente dissolvidos ou mucoadesivos. Em adição ao IFA, um filem típico inclui um ou mais polímeros formadores de filme, ligadores, solventes, umectantes, plastificantes, estabilizadores ou emulsificantes, agentes modificadores de viscosidade e solventes. Outros ingredientes do filme podem incluir anti-

oxidantes, colorantes, flavorizantes e aumentadores de sabor, conservantes, agentes estimuladores de saliva, agentes arrefecedores, co-solventes (incluindo óleos), emolientes, agentes fermentadores, agentes anti-espumas, tensoativos, e agentes mascaradores do sabor. Alguns componentes da formulação podem fazer mais que uma função.

[0080] Em adição a requerimentos de dosagem, a quantidade de IFA no filme pode depender de sua solubilidade. Se solúvel em água, o IFA pode tipicamente compreender de cerca de 1p% a cerca de 80p% dos componentes não solventes (solutos) no filme ou de cerca de 20p% a cerca de 50p% dos solutos no filme. Um IFA mesno solúvel pode compreender uma proporção maior da composição, tipicamente até cerca de 88p% dos componentes não solventes no filme.

[0081] O polímero formador de filme pode ser selecionado a partir de polisacarídeos naturais, protéinas, ou hidrocolóides sintéticos e tipicamente compreendem de cerca de 0,01p% a cerca de 99p% ou de cerca de 30p% a cerca de 80p% do filme.

[0082] As formas de dosagem do filem são tipicamente preparadas por secagem de evaporação de filmes aquosos finos revestidos em um suporte ou papel de revestimento descascável, que pode ser feito em um forno de secagem ou tunel (por exemplo, em um aparato de secagem de revestimento combinado), em equipamento de liofilização, ou em um forno a vácuo.

[0083] Formulações sólidos úteis para administração oral podem incluir formulações de liberação imediata e formulações de liberação modificada. Formulações de liberação modificadas incluem liberação atrasada, sustentada, pulsada, controlada, em alvo e programada. Para um descrição geral de formulações de liberação modificada, ver Patente EUA 6.106.864. Para detalhes de outras tecnologias de liberação úteis, tais como dispersões de alta energia e partículas osmóticas e revestidas, ver Verma et al, Pharmaceutical Technology On-line (2001)

25(2):1-14. Compostos de Fórmula I, Fórmla II, compostos especificamente denominados acima, e os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos podem também ser administrados diretamente na corrente sanguínea, músculo, ou um órgão interno do paciente. Técnicas adequadas para administração parenteral incluem administração intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intraretal, intraesternal, intracranial, intramuscular, intrasinovial, e subcutânea. Dispositivos adequados para administração parenteral incluem injetores de agulha, incluindo injetores de micro-agulhas, injetores livres de agulha, e dispositivos de infusão.

[0084] Formulações parenterais são tipicamente soluções aquosas que podem conter excipientes tais como sais, carboidratos e agentes tamponantes (por exemplo, pH de cerca de 3 a cerca de 9). Para algumas aplicações, entretanto, compostos de Fórmula I, Fórmula II, compostos especificamente denominados acima, e os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos podem ser mais adequados formulados como uma solução não aquosa estéril ou uma forma seca para ser utilizada em conjunção com um veículo adequado tal com água livre de pirogênio estéril. A preparação de formulações parenterais sob condições estéreis (por exemplo, por liofilização) pode ser facilmente alcançada utilizando técnicas farmacêuticas padrões.

[0085] A solubilidade de compostos que são utilizadas em preparação de soluções parenterais pode ser aumentada através de técnicas de formulação apropriadas, tais como a incorporação de agentes aumentadores de solubilidade. Formulações para administração parenteral podem ser formuladas para serem de liberação imediata ou modificada. Formulações para administração parenteral podem ser formuladas para ser de liberação imediata ou modificada. Formulações de liberação modificadas incluem liberação retardada, prolongada, pulsada, controlada, em alvo, e programada. Então, compostos de

Fórmula I, Fórmla II, compostos especificamente denominados acima, e os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos podem ser formulados como uma suspensão, um sólido, um sem-sólido, ou um líquido tixotrópico para administração como um depósito implantado provendo liberação modificada do composto ativo. Exemplos de tais formulações incluem "stents" revestidos com droga e semi-sólidos e suspensões compreendendo microesferas de ácido poli(DL-lático-coglicólico) (PLGA).

[0086] Os compostos aqui, e os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, podem também ser administrados topicamente, intradermalmente, ou transdermalmente para a pele ou mucosa. Formulações típicas para este propósito incluem géis, hidrogéis, loções, soluções, cremes, pomadas, pós polvilhados, curativos, espumas, filmes, adesivos de pele, wafers, implantes, esponjas, fibras, bandagens e microemulsões. Lipossomas podem também ser utilizados. Veículos típicos podem incluir álcool, água, óleo mineral, líquido petrolato, petrolato branco, glicerina, polietilano glicol e propileno glicol. Formulações tópicas podem também incluir aumentadores de penetração. Ver, por exemplo,Finnin e Morgan, J. Pharm. Sci. 88(10):955-958 (1999).

[0087] Outros meios de administração tópica incluem distribuição por eletroporação, iontoforese, fonoforese, sonoforese e injeção de microagulha ou livre de agulha. Formulações para administração tópica podem ser formuladas para serem de liberação imediata ou modifcada como descrito acima.

[0088] Os compostos aqui, e os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, podem também ser administrados intranasalmente ou por inalação, tipicamente na forma de um pó seco, um pulverizador aerosol, ou gotas nasais. Um inalador pode ser utilizado para administrar o pó seco, que compreende o IFA sozinho, uma mistura de pó do IFA e um diluente, tal como lactose, ou uma partícula componente mis-

turada que inclui o IFA e um fosfolipídeo, tal como fosfotidilcolina. Para uso intranasal, o pó pode incluir um agente bioadesivo, por exemplo, quitosana ou ciclodextrina. Um recipiente pressurizado, bomba, pulerizador, atomizador, ou nebulizador por ser utilizado para gerar o pulverizador aerosol a partir de uma solução ou suspensão compreendendo o IFA, um ou mais agentes para dispersão, solubilização, ou extensão da liberação do IFA (por exemplo, EtOH com ou sem água), um ou mais solventes (por exemplo, 1,1,1,2-tetrafluoretano ou 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropano) que serve como um propelente, e um tensoativo opcional, tal como trioleato sorbitano, ácido oléico, ou um ácido oligolático. Um atomizador utilizando eletroidrodinâmica pode ser utilizado para produzir uma mistura fina.

[0089] Antes do uso em uma formulação de pó seco ou suspensão, o produto da droga é usualmente esmiuçado a um tamanho de partícula adequado para distribuição por inalação (tipicamente 90% das partículas, baseado em volume, tendo a maior dimensão de menos que 5 mícrons). Esta alcançada por qualquer métodos de redução de tamanho apropriado, tal como moagem em jato espiral, moagem de jato de camada fluida, processamento fluído super crítico, homogeneização de alta pressão, ou secagem por pulverização.

[0090] Cápsulas, blisters e cartuchos (feitas, por exemplo, a partir de gelatina ou hidroxipropilmetil celulose) para uso em um inalador ou insuflador podem ser formuladas para conter uma mistura de pó do composto ativo, uma base pó adequada tal com lactose ou amido, e um modificador de desempenho tal com L-leucina, manitol, ou estearato de magnésio. A lactose pode ser anidra ou monoidratada. Outros excipientes adequados incluem dextrano, glicose, maltose, sorbitol, xilitol, frutose, sacarose e trealose.

[0091] Uma formulação de solução adequada para uso em um atomizador utilizando eletroidrodinâmicos para produzir uma mistura

fina pode conter de cerca de 1 µL a cerca de 20 mg do IFA por atuação e o volume de atuação por variar de cerca de 1 µL a cerca de 100 µL. Uma formulação típica por compreender um ou mais compostos de Fórmula I, Fórmula II, compostos especificamente denominados ai-cma, e os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, propileno glicol, água estétil, EtOH, e NaCl. Solventes alternativos, que podem ser utilizados ao invés de propileno glicol, incluem glicerol e polietileno glicol.

[0092] Formulações para administração inalada, admistração intranasal, ou ambas, podem ser formuladas para a liberação imediata ou modificada utilizando, por exemplo, PLGA. Flavorizantes adequados, tais como mentol e levomentol, ou adoçantes, tais como sacarina ou sacarina sódica, podem ser adicionadas para formulações tencionadas para administração inalada/intranasal.

[0093] Em caso de inaladores de pó seco e aerosóis, o unidade de dosagem é determinada por meio de uma válvula que distribui uma quantidade medida. Unidades são tipicamente arranjadas para administrar uma dose medida ou "soprada"contendo de cerca de 10 µg a cerca de 1000 µg de IFA. A dose diária total tipicamente variará de cerca de 100 µg a cerca de 10 mg que pode ser administrada em uma dose única ou, mais usualmente, como doses divididas ao longo do dia.

[0094] Os compostos ativos podem ser administrados retalmente ou vaginalmente, por exemplo, na forma de um supositório, pessário ou enema. Manteiga de cacau é uma base supositória tradicional, mas várias alternativas podem ser utilizadas como apropriadas. Formulações para administração retal ou vaginal podem ser formuladas para serem de liberação imediata ou modificada como descrito acima.

[0095] Os compostos aqui, e os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, e os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos po-

dem ser também administrados diretamente no olho ou ouvido, tipicamente na forma de gotas de uma suspensão micronizada ou solução em salina estéril, com pH ajustado e isotônica. Outras formulações adequadas para administração ocular e auricular incluem pomadas, géis, implantes biodegradáveis (por exemplo, esponjas géis absorvíveis, colágeno), implantes não biodegradáveis (por exemplo, silicone), "wafers", lentes, e sistemas particulados ou vesiculares, tais como niossomas ou lipossomas. A formulação pode incluir um ou mais polímeros e um conservante, tal como cloreto de benzalcônio. Polímeros típicos incluem ácido poliacrílico de ligação cruzada, polivinilálcool, ácido hialurônico, polímeros celulósicos (por exemplo, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxietilcelulose, metil celulose), e polímeros heteropolisacarídeos (por exemplo, goma gelana). Tais formulações podem também ser distribuídas por iontoforese. Formulações para administração ocular ou auricular podem ser formuladas para serem de liberação imediata ou modificada com descrito acima.

[0096] Como notado acima, os compostos aqui, e os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, e seus complexos farmaceuticamente ativos, solvatos e hidratos, podem ser combinados com um outro ou com um ou mais outros compostos farmaceuticamente ativos para tratar várias doenças, condições e distúrbios. Em tais casos, os compostos ativos podem ser combinados em uma forma de dosagem única como descrito acima ou pode ser provido na forma de um kit que é adequado para co-administração das composições.

[0097] O kit compreende (1) duas ou mais composições farmacêuticas, pelo menos uma das quais contém um composto de Fórmula I; e (2) um dispositivo para reter separadamente as duas composições farmacêuticas, tais como uma garrafa dividida ou uma folha de embalagem dividido. Um exemplo de tal kit é a embalagem blister familiar utilizado para embalagens de comprimidos ou cápsulas. O kit é ade-

quado para administração de tipos diferentes de formas de dosagem (por exemplo, oral e parenteral) ou para a administração de composições farmacêuticas diferentes em intervalos de dose, ou para titular em composições farmacêuticas contra uma outra. Para assitir com aquiescência do paciente, o kit tipicamente compreende direções para administração e pode ser provido com uma ajuda de memória.

[0098] Para administração para pacientes humanos, a dose diária total dos compostos reivindicados e revelados está tipicamente na variação de cerca de 0,1 mg a cerca de 3000 mg dependendo da via de administração. Por exemplo, administração oral requer uma dose diária total de cerca de 1 mg a cerca de 3000 mg, enquanto uma dose intravenosa pode somente requerer uma dose diária total de cerca de 0,1 mg a cerca de 3000 mg. A dose diária total pode ser administrada em uma dose única ou dividida e, na discrição do médico, pode cair fora das variações típicas dadas acima. Embora essas dosagens são baseadas em uma média de pacientes humanos tendo uma massa de cerca de 60 kg a cerca de 70 kg, o médico será capaz de determinar a dose apropriada para um paciente (por exemplo, um infante) que a massa caia fora desta variação de peso.

[0099] Os compostos reivindicados e revelados podem ser combinados com um ou mais compostos farmacologicamente ativos para o tratamento de um ou mais distúrbios relacionados, os compostos farmacologicamente ativos podem ser selecionados a partir de:

[00100] um analgésico opióide, por exemplo, morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levalorfan, metadona, meperidina, fentanila, cocaína, codeína, diidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina ou pentazocina;

[00101] um fármaco antiinflamatório não esteroidal (AINES), por exemplo, acetaminofeno, aspirina, diclofenaco, diflusinal, etodolaco,

fenbufeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, cetorolaco, ácido meclofenâmico, ácido mefenâmico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitrofluorbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindaco, tolmetin ou zomepiraco;

[00102] um sedativo barbitúrico, por exemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbital, metoexital, pentobarbital, fenobartital, secobarbital, talbutal, teamilal ou tiopental;

[00103] uma benzodiazepina tendo uma ação sedativa, por exemplo, clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam ou triazolam;

[00104] um antagonista H1 tendo uma ação sedativa, por exemplo, difenidracmaina, pirilamina, prometazina, clorfeniramina ou clorciclizina;

[00105] um sedativo tal como glutatimida, meprobamato, metaqualona ou dicloralfenazona;

[00106] um relaxante muscular esquelético, por exemplo, baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol ou orfrenadina;

[00107] um antagonista do receptor NMDA, por exemplo, dextrometorfan ((+)-3-hidróxi-N-metilmorfina) ou seu metabólito dextrorfan ((+)-3-hidróxi-N-metilmorfina), cetamina, memantina, pirroloquinolina quinina, ácido cis-4-(fosfonometila)-2-piperidinocarboxílico, budipina, EN-3231 (MorphiDex®, uma combinação de formulação de morfina e dextrometorfan), topiramato, neramexano ou perzinfotel incluindo um antagonista NR2B, por exemplo, ifenprodil, traxoprodil ou (-)-(R)-6-{2-[4-(3-fluorfenil)-4-hidróxi-1-piperidinil]-1-hidroxietil-3,4-diidro-2(1H)-quinolinona;

[00108] um alfa-adrenérgico, por exemplo, doxazosina, tamsulosina, clinidina, guanfacina, dexmetatomidina, modafinil, ou 4-amino-6,7-

dimetóxi-2-(5-metano-sulfonamido-1,2,3,4-tetraidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina;

[00109] um antidepressivo tricíclico, por exempllo, desipramina, imipramina, amitriptilina ou nortriptilina;

[00110] um anticonvulsivo, por exemplo, carbamazepina, lamotrigina, topiratmato ou valproato;

[00111] um antagonista taquicinina (NK), particularmente um antagonista NK-3, NK-2 ou NK-1, por exemplo, (αR, 9R)-7-[3,4-bis(trifluormetil)benzil]-8,9,10,11-tetraidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-naftiridina-6-13-diona (TAK-637), 5-[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]etóxi-3-(4-fluorfenil)-4-morfolinil]-metil]-1,2-diidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitante, lanopitante, dapitante ou 3-[[2-metóxi-5-(trifluormetóxi)fenil]-metilamino]-2-fenilpiperidina (2S, 3S);

[00112] um antagonista muscarínico, por exemplo, oxibutinina, tolterodina, propiverina, cloreto de tropsium, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropium;

[00113] um inibidor seletivo da COX-2, por exemplo, celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib ou lumiracoxib;

[00114] um analgésico coaltar, em particular paracetamol;

[00115] um neuroléptico tal como droperidol, clorpromazina, haloperidol, perfenazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, flufenazina, clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, quetiapina, sertindol, aripiprazol, sonapiprazol, blonanserina, iloperidona, perospirona, racloprida, zotepina, bifeprunox, asenapina, lurasidona, amisulprida, balaperidona, palindora, eplivanserina, osanetant, meclinertant, Miraxion®ou sarizotan;

[00116] um agonista (por exemplo, resinferatoxina) ou antagonista (por exenplo, capsazepina) do receptor vanilóide (VR1; também conhecido como um receptor transiente do canal potencial, TRPV1);

[00117] um beta-adrenérgico tal como propranolol;

[00118] um anestésico local tal como mexiletina;

[00119] um corticosteróide tal como dexametasona;

[00120] um agonista ou antagonista do receptor 5-HT, particularmente um agonista 5-$HT_{1B/1D}$ tais como eletriptan, sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan ou rizatriptan;

[00121] um antagonista do receptor 5-HT_{2A} tal como R(+)-alfa-(2,3-dimetóxi-fenil)-1-[2-(4-fluorfeniletil)]-4-piperidinametanol (MDL-100907);

[00122] um analgésico colinérgico (nicotínico), tal como isopronicli-na (TC-1734), (E)-N-metil-4-(3-piridinil)-3-buten-1-amina (RJR-2403), (R)-5-(2-azatidinilmetóxi)-2-cloropiridina (ABT-594) ou nicotina, ou agonista parcial nicotina tal com vareniclina;

[00123] Tramadol®

[00124] um inibidor PDEV, tal como 5-[2-etóxi-5-(4-metil-1-piperazinil-sulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-diidro-7H-pirazol[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil), (6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12ª-hexaidro-2-metil-6-(3,4-metilenodioxifenil)-pirazino[2',1':6,1]-pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351 ou tadalafil), 2-[2-etóxi-5-(4-etil-piperazin-1-il-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafil), 5-(5-acetil-2-butóxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidinil)-2,6-diidro-7H-pirazol[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-(5-acetil-2-propóxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidinil)-2,6-diidro-7H-pirazol[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-[2-etóxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il)-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-diidro-7H-pirazol[4,3-d]pirimidin-7-ona, 4-[(3-cloro-4-metoxibenzil)amino]-2-{(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidina-5-carboxamida, 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-diidro-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-propoxibenzenosulfonamida;

[00125] como um ligante alfa-2-delta tais como gabapentina, ácido

3-metilgabapentina, (1α, 3α, 5α) (3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético, ácido (3S, 5R)-3-aminometil-5-metil-heptanóico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanóico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanóico, (2S, 4S)-4-(3-clorofenóxi)prolina, (2S, 4S)-4-(3-fluorbenzil)-prolina, ácido [(1R, 5R, 6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometil-cicloexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloeptil]-metilamina, ácido (3S, 4S)-(1-aminometil)-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético, ácido (3S, 5R)-3-aminometil-5-metil-octanóico, ácido (3S, 5R)-3-amino-5-metil-nonanóico, ácido (3S, 5R)-3-amino-5-metil-octanóico, ácido (3R, 4R, 5R)-3-amino-4,5-dimetil-heptanóico e ácido (3R, 4R, 5R)-3-amino-4,5-dimetil-octanóico;

[00126] um ligante do receptor canabinóide (CB1, CB2), ou agonista ou antagonista tal como rimonabanto;

[00127] um antagonista do receptor metabotrópico de glutamato do subtipo 1 (mGluR1);

[00128] um inibidor da recaptação de serotonina tais como sertralina, metabólito de sertralina demetilsertralina, fluoxetina, norfluoxetina (metabólito fluoxetina desmetila), fluvoxamina, paroxetina, citalopramo, metabólito de citalopram desmetilcitalopram, escitalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, ericlamina e trazodona;

[00129] um inibidor da recaptação da noradrenalina (norepinefrina), tais como maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropriona, metabólito de bupropriona hidroxibupropiona, nomifensina e viloxazina (Vivalan®), especialmente inibidor da recaptação de noradrenalina tal como reboxetina, em particular (S,S)-reboxetina;

[00130] um inibidor da recaptação de dupla, serotonina-noradrenalina, tais como venlafaxina, metabólito da venlafaxina O-

desmetilvenlafaxina, clomipramina, metabólito de clomipramina desmetilclomipramina, duloxetina, milnacipran e imipramina;

[00131] como inibidor da óxido nítrico sintase induzível (iNOS) tais como S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-L-homocisteína, S-[2-[(1-iminoetil)-amino]etil]-4,4-dioxo-L-cisteína, S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-2-metil-L-cisteína, ácido (2S, 5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-aminoetil)amino]-5-heptenóico, 2-[[(1R, 3S)-3-amino-4-hidróxi-1-(5-tiazol)-butil]tio]-5-cloro-3-piridinocarbonitrila; e 2-[[(1R,3S)-3-amino-4-hidróxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-4-clorobenzonitrila, (2S, 4R)-2-amino-4-[[2-cloro-5-(trifluormetil)fenil]tiol]-5-tiazolbutanol, 2-[[(1R, 3S)-3-amino-4-hidróxi-1-(5-tiazol)butil]tio]-6-(trifluormetil)-3-piridinocarbonitrila, 2-[[(1R, 3S)-3-amino-4-hidróxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-clorobenzonitrila, N-[4-[2-(3-clorobenzilamino)etil]fenil]tiofeno-2-carboxamidina, ou guanidinoetildissulfeto;

[00132] um inibidor da acetilcolinesterase tal como donazepil;

[00133] um antagonista da prostaglandina E2 subtipo 4 (EP4) tal como N-[({2-[4-2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil]etil}amino)-carbonil]-4-metilbenzenosulfonamida ou ácido 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(3-fluorfenóxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzóico;

[00134] um antagonista do leucotrieno B4; tal como ácido 1-(3-bifenil-4-ilmetil-4-hidróxi-croman-7-il)-ciclopentanocarboxílico (CP-105696), ácido 5-[2-(2-carboxietil)-3-[6-(4-metoxifenil)-5E-hexenil]oxifenóxi]-valérico (ONO-4057) ou DPC-11870,

[00135] inibidor da 5-lipoxigenase, tais como zileuton, 6-[(3-flúor-5-[4-metóxi-3,4,5,6-tetraidro-2H-piran-4-il)fenóxi-metil]-1-metil-2-quinolona (ZD-2138), ou 2,3,5-trimetil-6-(3-piridilmetil)-1,4-benzoquinona (CV-6504);

[00136] um bloqueador do canal de sódio, tal como lidocaína;

[00137] um antagonista de 5-HT3, tal como ondansetron; ou

[00138] anticorpos anti-fator de crescimento nervoso (NGF).

[00139] Os compostos aqui, e os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, podem ser geralmente preparados utilizando técnicas descritas abaixo. Materiais de partida e reagentes podem ser obtidos a partir de fontes comerciais ou podem ser preparados utilizando métodos da literatura a menos que de outra forma especificado.

[00140] Em alguns dos esquemas de reação e exemplos abaixo, certos compostos podem ser preparados utilizando grupos protetores, que previne reação química não desejável em sítios reativos de outra forma. Grupos protetores podem também ser utilizados para aumentar a solubilidade ou de outra forma modificar propriedades físicas de um composto. Para uma discussão de estratégias de grupo protetores, uma descrição de materiais e métodos para instalar e remover os grupos protetores, e uma compilação de grupos protetores úteis para grupos funcionais comuns, incluindo aminas, ácidos carboxílicos, álcoois, cetonas, aldeídos, e semelhantes, ver, T. W. Greene e P. G. Wuts, Protecting Groups in Organic Chemistry (1999) e P. Kocienski, Protective Groups (2000).

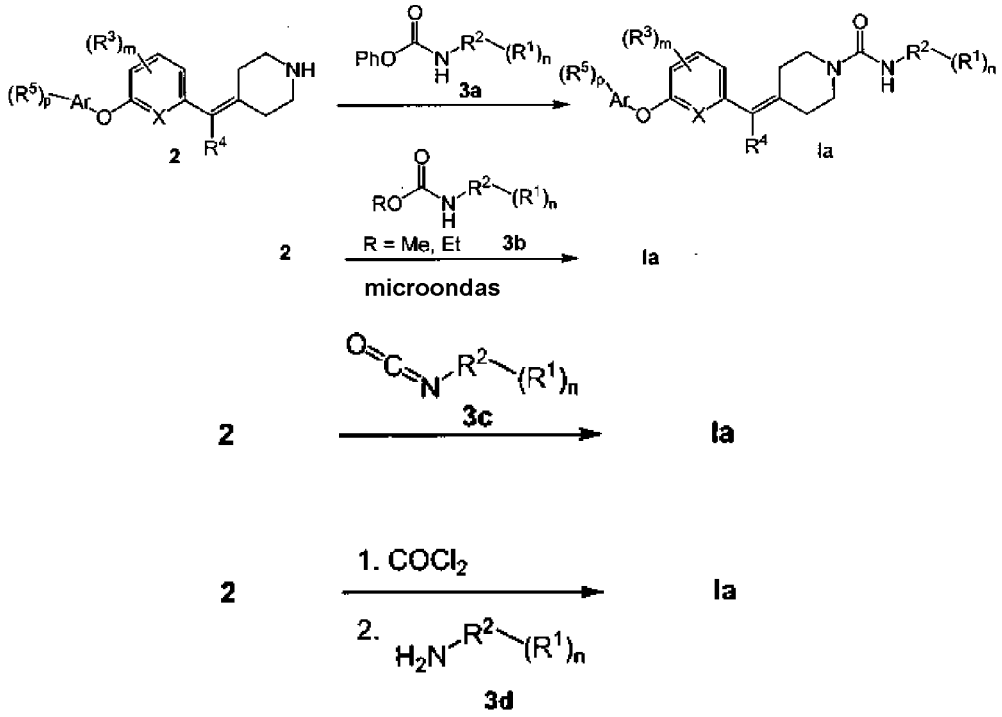
[00141] Geralmente, as reações químicas descritas através da especificação podem ser realizadas utilizando quantidades de reagentes substancialmente estequiométricas, através de certas reações que podem beneficiar a partir do uso de um excesso de um ou mais dos reagentes. Adicionalmente, muitas das reações reveladas através da especificação podem ser realizadas em cerca da temperatura ambiente e pressão ambiente, as dependendo das cinéticas de reação, produção, e semelhantes, algumas reações podem ser feitas em pressões elevadas ou empregar temperaturas maiores (por exemplo, condições de refluxo) ou menores (por exemplo, -70°C a 0°C). Qualquer referência na revelação a uma variação estequiométrica, uma variação de temperatura, uma variação de pH etc, se ou não expressamente utilizando a

palavra "variação", também inclui os pontos indicados.

[00142] Muitas das reações químicas também empregar um ou mais solventes compatíveis, que podem influenciar a taxa de reação e produção. Dependendo da natureza dos reagentes, um ou mais solventes podem ser solventes próticos polares (incluindo água), solventes apróticos polares, solventes não polares, ou algumas combinações. Solventes representativos incluem hidrocarbonetos alifáticos saturados (por exemplo, n-pentano, n-hexano, n-heptano, n-octano); hidrocarbonetos aromáticos (por exemplo, benzeno, tolueno, xilenos); hidrocarbonetos halogenados (por exemplo, cloreto de metileno, clorofórmio, tetracloreto de carbono); álcoois alifáticos (por exemplo, metanol, etanol, propan-1-ol, propan-2-ol, butan-1-ol, 2-metil-propan-1-ol, butan-2-ol, 2-metil-propan-2-ol, pentan-1-ol, 3-metil-butan-1-ol, hexan-1-ol, 2-metóxi-etanol, 2-etóxi-etanol, 2-butóxi-etanol, 2-(2-metóxi-etóxi)-etanol, 2-(2-etóxi-etóxi)-etanol, 2-(2-butóxi-etóxi)-etanol); éteres (por exemplo, éter dietila, éter diidopropila, éter dibutila, 1,2-dimetóxi-etano, 1,2-dietóxi-etano, 1-metóxi-2-(2-metóxi-etóxi)-etano, 1-etóxi-2-(2-etóxi-etóxi)-etano, tetraidrofurano, 1,2-dioxano); cetonas (por exemplo, acetona, metil etil cetonas); ésteres (acetato de metila, acetato de etila); solventes contendo nitrogênio (por exemplo, formamida, N,N-dimetilformamida, acetonitrila, N-metil-pirrolidona, piridina, quinolina, nitrobenzeno); solventes contendo enxofre (por exemplo, dissulfeto de carbono, dimetil sulfóxido, tetraidro-tiofeno-1,1-dióxido); e solventes contendo fósforo (por exemplo, triamida hexametilfosfórico).

[00143] Os compostos desta invenção podem ser preparados como descrito abaixo. Nos esquemas de reação e discussão que seguem, Ar, X, m, n, p, R^1, R^2, R^3, R^4 e R^5 são definidos como acima.

Esquema A



[00144] Compostos de Fórmula Ia podem ser preparados de acordo com o Esquema A. A reação de um composto de fórmula 2 com um carbamato fenila de fórmula 3a provê compostos de Fórmula Ia. A reação pode ser conduzida em um solvente aprótico polar tais como dimetilsulfóxido (DMSO) ou acetonitrila. A temperatura da reação pode variar de cerca da temperatura ambiente a cerca de 60°C. A reação pode também ser conduzida utilizando um ácido trifluoracético ou sal cloridrato do composto de fórmula 2 em presença de uma base tais como trietilamina ou diisopropiletil amina. Alternativamente, a reação de um composto de fórmula 2 com um carbamato de fórmula 3b (R= Me ou Et) sob irradiação de microonda proveu compostos de Fórmula Ia. A reação pode ser conduzida em um solvente tal como acetonitrila. A reação pode também ser conduzida utilizando um ácido trifluoracético ou sal cloridrato do composto de fórmula 2 em presença de uma base tal como trietilamina ou diisopropiletil amina. Além disso, compostos de Fórmula Ia pode ser preparado por reação de compostos de

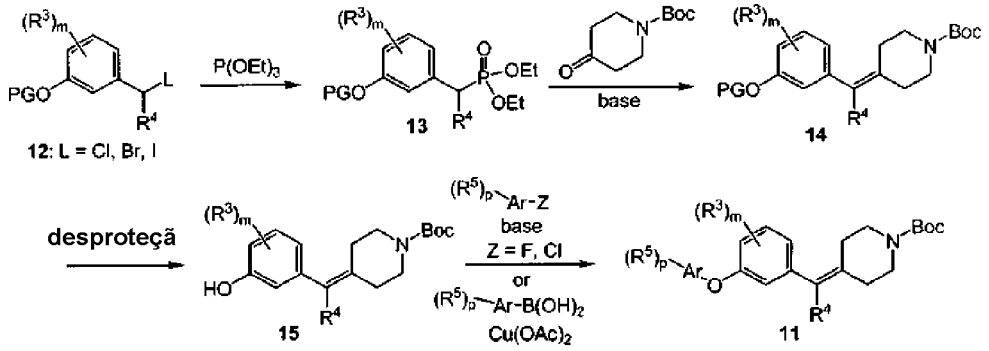
fórmula 2 com um isocianato de fórmula 3c. A reação é tipicamente conduzida em um solvente tal como cloreto de metileno em temperatura ambiente. A reação pode também ser conduzida utilizando um ácido trifluoracético ou sal cloridrato do composto de fórmula 2 em presença de uma base tal como trietilamina ou diisopropiletil amina. Alternativamente, compostos de fórmula 2 pode ser reagido com fosgênio em presença de uma base tal como trietilamina ou diisopropiletilamina e um solvente tal como diclorometano a 0°C para gerar o derivado cloroformato de fórmula 2 que pode ser isolado como um material bruto e reagido com aminas de fórmula 3d em presença de uma base tal como trietilamina ou diisopropiletilamina e um catalisador tal como 4-(dimetilamino)-piridina em um solvente adequado tal como acetonitrila, diclorometano, e dicloroetano. A temperatura de reação pode variar a partir de cerca de temperatura de ambiente a cerca de 70°C.

Esquema B

[00145] Compostos de fórmula 2 podem ser preparados de acordo com o Esquema B. A síntese começa com uma substituição aromática nucleofílica de um fenol de fórmula 6 com um elétron deficiente aril haleto de fórmula ArZ (onde Z é F, Cl) para formar o éter biarila de fórmula 7 ou 8. Este reação é preferivelmente corrida em presença de uma base tais como carbonato de potássio, carbonato de sódio, carbonato de césio, trietilamina ou diisopropiletilamina. O solvente utilizado pode ser dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidinona (NMP), dimetilsulfóxido (DMSO), acetonitrila, tetraidrofurano, dioxano ou uma combinação de dois ou mais desses solventes. O grupo hidróxi do composto de fórmula 7 é convertido em um grupo de saída (L) utilizando métodos convencionais (por exemplo, utilizando cloreto de tionila) para prover o composto correspondente de fórmula 9 em que L é um halogênio tais como brometo, iodeto ou cloreto. Alternativamente, compostos de fórmula 8 podem ser brominados na posição benzílica (N-

bromosuccinimida, peróxido de benzoila, CCl4) para dar compostos de fórmula 9 onde L = Br. Os compostos resultantes de fórmula 9 são então reagidos com fosfito de trietila para dar os fosfonatos correspondentes de fórmula 10. A reação pode ser conduzida pura ou em um solvente tais como tolueno, xileno ou clorobenzeno. A temperatura da reação pode variar a partir de cerca de temperatura ambiente a cerca da temperatura refluxo do solvente utilizado. A reação é preferivelmente conduzida com um composto de fórmula 9 onde L=Cl ou Br em trietil fosfito em refluxo. Olefinação Horner-Wadsworth-Emmons de um composto de fórmula 10 com 1-Boc-4-piperidona em presença de uma base provê o composto de fórmula 11. Esta reação é conduzida em presença de uma base tais como tert-butóxido de potássio, tert-butóxido de sódio, hidreto de sódio, hidreto de potássio, diisopropilamida de sódio, bis(trimetilsilil)amida de lítio, bis(trimetilsilil)amida de potássio, bis(trimetilsilil)amida de sódio, ou butillítio. A reação pode ser conduzida em um solvente ttais como tetraidrofurano (THF), 2-metiltetraidrofurano, dioxano, etileno glicol dimetiléter, dimetilformamida (DMF) ou N-metilpirrolidinona (NMP), e a temperatura da reação pode variar a partir da temperatura ambiente a cerca da temperatura refluxo do solvente utilizado. Um aditivo tal como 15-coroa-5 pode também ser utilizado para ajudar a promover a reação. O composto de fórmula 11 é desprotegido utilizando métodos convencionais (por exemplo, utilizando HCl em dioxano, cloreto de acetila em etanol ou ácido trifluoracético) para prover o composto correspondente de fórmula 2 que pode ser isolado como a base livre ou como o sal correspondente (cloridrato ou trifluoracetato).

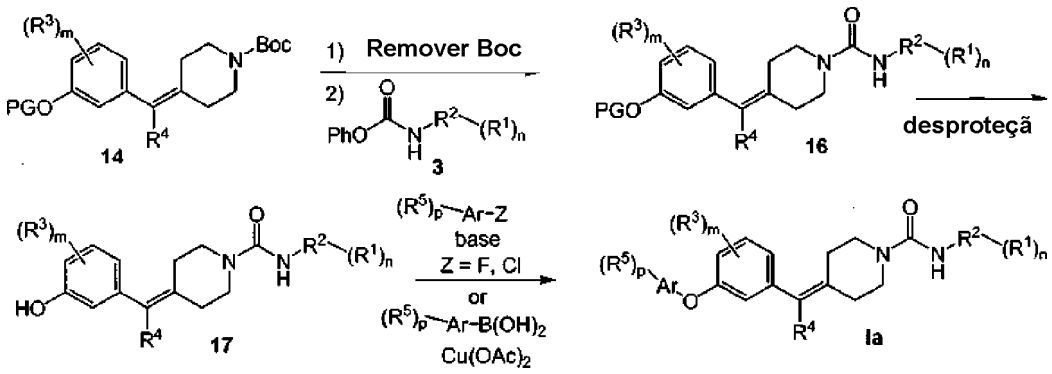
Esquema C



[00146] Esquema C ilustra um método para preparar compostos de fórmula 11. Compostos de fórmula 12, onde PG é tetraidropiranil (THP), benzila (Bn), p-metoxibenzila, tert-butildimetilsilil (TBS), triisopropilsilil (TIPS) ou tert-butildifenilsilil (TBDPS), são reagidos com trietil fosfito para dar o fosfonato de fórmula 13 como descrito no Esquema B. Olefinação Horner-Wadsworth-Emmons de um composto de fórmula 13 com N-Boc-4-piperidona em presença de uma base provê o composto de fórmula 14 como descrito no Esquema B. Compostos de fórmula 14 em que PG é tert-butildimetilsilil, triidopropilsilil (TIPS) ou tert-butildifenilsilil pode ser desprotegido utilizando métodos convencionais tal como tratamento com fluoreto de tetrabutilamônio em tetraidrofurano para produzir compostos de fórmula 15. Compostos de fórmula 14 onde PG é tetraidropiranil (THP) pode ser desprotegido utilizando métodos convencionais tais como tratamento com PPTS (piridinio p-toluenosulfonato) ou ácido p-toluenosulfônico em etanol para dar os compostos correspondentes de fórmula 15. Substituição aromática nucleofílica de um fenol de fórmula 15 com um elétron aril haleto deficiente de fórmula ArZ (onde Z é F, Cl) provê o éter biarila de fórmula 11 como descrita no Esquema B. Alternativamente, acoplamento promovido por cobre (II) de um fenol de fórmula 15 com um ácido borônico de fórmla ArB(OH)2 proveu o éter biarila de fórmula 11. Preferivelmente a reação é conduzida com um (1) equivalente de acetato de cobre (II) e 5-10 equivalentes de trietilamina em um solvente tal como

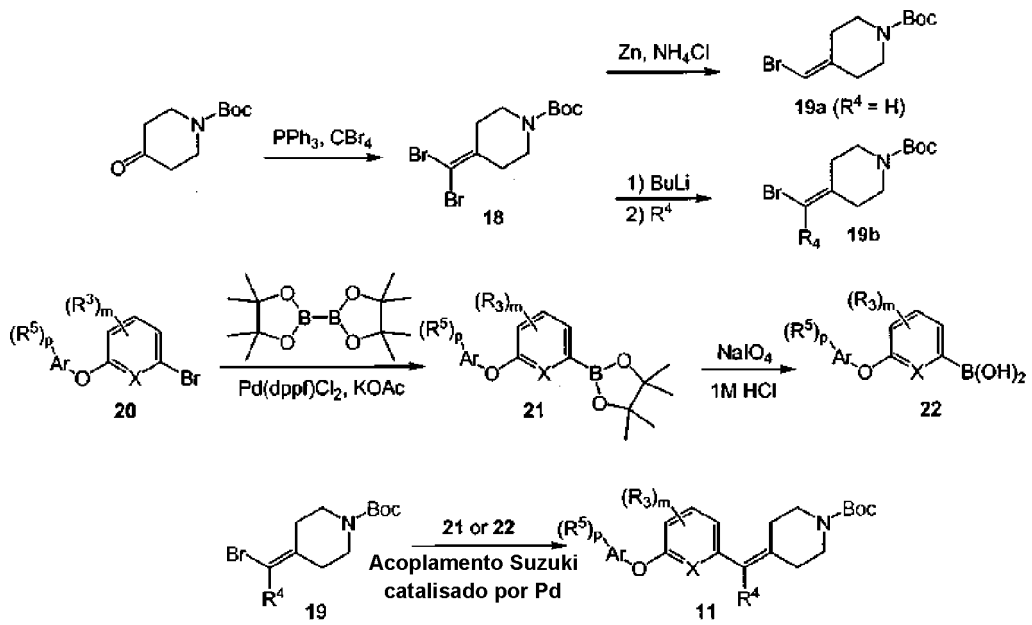
cloreto de metileno com tamanho molecular de 4 Å em temperatura ambiente (Tetrahedron Let. 1998, 39, 2937).

Esquema D



[00147] Compostos de Fórmula Ia podem também ser preparados de acordo com o Esquema D. O grupo protetor Boc de um composto de fórmula 14 pode ser removido utilizando métodos convencionais (por exemplo, utilizando HCl em dioxano, cloreto de acetila em etanol ou ácido trilfuoracético) para prover a piperidina correspondente que é tratada com um composto de fórmula 3 para dar uma uréia de fórmula 16 sob as condições descritas nos Esquema A. Compostos de fórmula 16 em que PG é tert-butildimetilsilil, triisopropilsilil ou tert-butildifenilsilil podem ser desprotegidos utilizando métodos convencionais tal como tratamento com fluoreto de tetrabutilamônio em tetraidrofurano para produzir compostos de fórmula 17. Substituição aromática nucleofílica de um fenol de fórmula 17 com um elétron deficiente aril haleto de fórmula ArZ (onde Z é F, Cl) provido o éter biarila de Fórmula Ia sob condições similares como descrito no Esquema B. Alternativamente, acoplamento promovido de cobre (II) de um fenol de fórmula 17 com um ácido borônico de fórmula ArB(OH)2 proveu o éter biarila de Fórmula Ia sob condições similares como descrito no Esquema C.

Esquema E

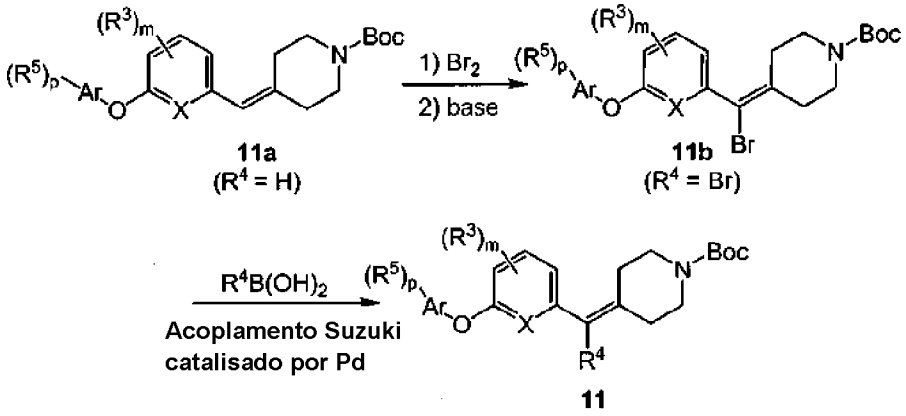


[00148] Esquema E ilustra outro método para preparar compostos de fórmula 11. O requisito intermediário pode ser preparado como segue. Tratamento de N-Boc-4-piperidona com tetrabrometo de carbono e trifenilfosfina dá o composto dibromoalqueno de fórmula 18. Redução seletiva de um dos brometos provê o composto bromoalqueno de fórmula 19a. Metalação de um composto de fórmula 18 com n-butillítio seguido por extinsão com um alquilhaleto de fórmula R4-I provê compostos de fórmula 19b (Org. Lett. 2004, 6, 4467). O éster borônico intermediário de fórmula 21 pode ser preparado pela reação de acoplamento cruzado catalizado por paládio do éster pinacol de ácido diborônico com compostos de fórmula 20 (J. Org. Chem. 1995, 60, 7508). O ácido borônico intermediário de fórmula 22 pode ser preparado pelo tratamento de compostos de fórmula 21 com periodato de sódio e HCl aquoso (J. Org. Chem. 2001, 66, 7148).

[00149] Compostos de fórmula 19 podem ser reagidos com um éster borônico de fórmula 21 ou um ácido borônico de fórmula 22 sob condições de acoplamento cruzado Suzuki catalizado por paládio (Chem. Rev. 1995, 95, 2457), para dar os compostos correspondentes de fórmula 11. Por exemplo, o acoplamento pode ser conduzido utili-

zando uma quantidade catalítica de tetraquis(trifenilfosfino)-paládio (0) em presença de uma base tais como carbonato de sódio aquoso, hidróxido de sódio, ou etóxido de sódio, em um solvente tais como THF, dioxano, dimetiléter de etileno glicol, etanol ou benzeno. A temperatura da reação pode variar a partir da temperatura ambiente a cerca da temperatura de refluxo do solvente utilizado.

Esquema F



[00150] Alternativamente, compostos de fórmula 11 podem ser preparados de acordo com o Esquema F. Bromination de um composto de fórmula 11a seguida pelo tratamento com uma base tal como tert-butóxido de potássio ou hidróxido de sódio provê um composto de fórmula 11b. Compostos de fórmula 11b podem ser reagidos com o ácido borônico de fórmula $R^4B(OH)_2$ son condições de acoplamento cruzado Suzuki catalizado por paládio para dar os compostos correspondentes de fórmula 11 sob condições similares às descritas no Esquema E.

Exemplos

[00151] Os seguintes exemplos são tencionados para ilustrar modalidades particulares da invenção e não são tencionados limitar o objetivo das reivindicações.

[00152] Espectro de ressonância magnética nuclear H^1 (RMN) foram obtidos para os compostos nos seguintes exemplos. Mudanças

químicas características (δ) são dadas em partes por milhão direcionadas a partir de tetrametilsilano utilizando abreviações convencionais para designação de picos maiores, incluindo s (singlete), d (duplete), t (triplete), q (quartete), m (multiplete), e br (amplo). O espectro de massa foram gravados utilizando eletropulverização (ES) ou ionização química de pressão atmosférica (APCI). As abreviações seguintes são utilizadas para solventes comuns: $CDCl_3$ (deuterocloroformio), DMSO-d_6 (deuterodimetilsulfóxido), CD_3OD (deuterometanol), e THF-d8 (deuterotetraidrofurano).

Exemplos 1a

[00153] Síntese de Fenil piridin-3-ilcarbamato de N-piridin-3-il-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida

[00154] A uma solução agitada de 3-aminopiridina (51,7 g, 0,549 mmols) em THF (900 mL) a -10°C foi adicionado piridina (52,1 g, 0,659 mmols) em uma corrente por um período de 10 min, seguido pela adição gota a gota de cloroformato de fenila (90 g, 0,575 mmols) por um período de 20 minutos. A temperatura de reação aumentada a 5°C. Um precipitado formado durante a adição. A suspensão resultante foi agitada em temperaturas alcançando a temperatura ambiente pelas próximas 3 horas. A mistura de reação foi particionada entre água (2 L) e EtOAc (1,5 L). A porção aquosa foi extraída com EtOAc (1 L). As porções orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$) e concentradas a vácuo para um resíduo sólido úmido. Este foi suspenso em EtOAc:éter (1:1, 600 mL). A suspensão resultante foi agitada a -10°C por 2 horas e filtrada. O sólido foi lavado com EtOAc:éter (1:1, 100 mL) e pressionado seco sob sucção. Ainda secando a vácuo a 35°C por 7 horas proveu 104 g (88%) do produto. Análises, Calcd para $C_{12}H_{10}N_2O_2$:C, 67,28, H, 4,7; N, 13,08. Encontrou: C, 67,15; H, 4,76; N, 12,87.

Passo 1

[3-(5-trilfuormetil-piridin-2-ilóxi)-fenil]metanol

[00155] 3-hidroximetil-fenol (5,00 g, 40,3 mmol, a partir de Lancaster Synthesis), 2-cloro-5-trifluormetil-piridina (7,31 g, 40,3 mmol, a partir de TCI America) e carbonato de potássio (6,96 g, 50,3 mmol) foram suspenssas em dimetilformamida (80 mL) e aquecido a 95°C. Após agitação por 16 horas, o solvente foi destilado a vácuo a 65°C, e um resíduo foi particionado entre água e heptano/acetato de etila (1:1). A camada orgânica foi separada e a aquosa foi extraída de novo com heptano/acetato de etila (1:1). A camada orgânica combinada foi seca sob sulfato de sódio, fitlrada e concentrada para dar um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (10-60%, EtOAc:heptano) para fornecer o produto desejado (5,70 g, 53% produzido) como um óleo amarelo claro. 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 4,73 (s,2H)

7.02 (dt, *J*=8.66, 0.57 Hz, 1 H) 7.04 - 7.11 (m, *J*=8.06, 2.40, 0.50, 0.50 Hz, 1 H) 7.15 - 7.19 (m, 1 H) 7.25 (ddd, *J*=8.39, 1.60, 0.80 Hz, 1 H) 7.42 (t, *J*=7.87 Hz, 1 H) 7.90 (ddd, *J*=8.67, 2.55, 0.50 Hz, 1 H) 8.43 (td, *J*=1.68, 0.84 Hz, 1 H).

Passo 2

2-(3-clorometil-fenóxi)-5-trifluormetil-piridina

[00156] [3-(5-trifluormetil-piridin-2-ilóxi)-fenil]-metanol a partir do Passo 1 (4,68 g, 17,4 mmol), em diclorometano (46 mL), foi arrefecido a 0oC, e tratado com gotejamento com cloreto de tionila (1,40 mL, 19,1 mmol). A mistura de reação foi permitida aquecer a temperatura ambiente e foi agitada por 30 minutos. Tolueno (10 mL) foi adicionado e a mistura foi concentrada por evaporação para formar um resíduo. O resíduo foi evaporado de novo a partir de tolueno e seco sob alto vácuo para fornecer o produto desejado (4,88 g, 98% produção) como um óleo. 1H RMN

(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.60 (s, 2 H) 7.03 (d, *J*=8.70 Hz, 1 H)

7.11 (ddd, *J*=8.09, 2.35, 0.94 Hz, 1 H) 7.20 (t, *J*=2.03 Hz, 1 H) 7.26 - 7.31 (m, 1 H) 7.42 (t, *J*=7.88 Hz, 1 H) 7.91 (dd, *J*=8.67, 2.53 Hz, 1 H) 8.44 (dd, *J*=1.51, 0.90 Hz, 1 H).

Passo 3

Éster dietílico do ácido [3-(5-trifluormetil-piridin-2-ilóxi)-benzil]-fosfônico

[00157] 2-(3-clorometil-fenóxi)-5-trifluormetil-piridina (4,88 g, 17,0 mmol) a partir do Passo 2 foi tratado puro com trietilfosfito (4,36 mL, 25,4 mmol) e aquecido a 150°C. Após 6 horas, a mistura de reação foi arrefecida, tratada com um adicional 0,5 mL de trietilfosfito (2,9 mmol) e reaquecido a 150°C. Após 6 horas, a mistura reacional foi removida do calor e lentamente tratada com heptano (cerca de 60 mL) enquanto agitada para permitir um sólido branco. O sólido foi coletado por filtração, lavado com heptano e seco em um vácuo por 16 horas a 45°C para produzir um pó branco (5,99 g, 91% de produção). MS (APCI) M+1= 390.1; ^{1}H RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.26 (t, J=7.02 Hz, 6 H) 3.18 (d, J=21.83 Hz, 2 H) 3.99 - 4.10 (m, 4 H) 7.01 (d, J=8.58 Hz, 1 H) 7.03 - 7.08 (m, 1 H) 7.12 (q, J=2.21 Hz, 1 H) 7.19 - 7.24 (m, 1 H) 7.38 (t, J=7.90 Hz, 1 H) 7.90 (dd, J=8.58, 2.53 Hz, 1 H) 8.43 (dd, J=1.66, 0.88 Hz, 1 H).

Passo 4

Tert-butil éster do ácido 4-[3-(5-trifluormetil-piridin-2-ilóxi)-benzilideno]-piperidina-1-carboxílico

[00158] Éster dietílico do ácido [3-(5-trifluormetil-piridin-2-ilóxi)-benzil]fosfônico (2,3 g, 6,0 mmol) a partir do Passo 3 e 1, 4, 7, 10, 13-pentaoxaciclopentadecano (15-Coroa-5, 0,03 mL, 0,15 mmol) foram combinados em THF (10 mL). A mistura foi arrefecida a 0°C e hidreto de sódio (240 mg, 60% de dispersão em óleo mineral, 6,0 mmol) foi adicionado. A reação foi aquecida em temperatura ambiente, agitada por 30 minutos e então arrefecida de volta a 0oC. Uma solução de éster tert-butílico do ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (1,2 g, 6,0 mmol) em THF (6 mL) foi adicionada e a reação foi aquecida em temperatura ambiente. Após 16 horas, água foi adicionada e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2x200 mL) e a camada orgânica combinada foi seca sob sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado para um óleo denso. Tratamento do óleo com éter isopropílico quente (45 mL) proveu o composto título como

um sólido branco (1,88 g). 1H RMN

(400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.46 (s, 9 H) 2.34 (td, *J*=5.85, 1.18 Hz, 2 H) 2.46 (td, *J*=5.87, 1.07 Hz, 2 H) 3.37 - 3.44 (m, 2 H) 3.45 - 3.57 (m, 2 H) 6.41 (s, 1 H) 6.92 - 7.04 (m, 2 H) 7.06 - 7.17 (m, 2 H) 7.31 - 7.54 (m, 1 H) 8.08 (ddd, *J*=8.74, 2.59, 0.56 Hz, 1 H) 8.42 (td, *J*=1.73, 0.90 Hz, 1 H).

Passo 5

Cloridrato de 2-(3-piperidin-4-ilidenometil-fenóxi)-5-trifluormetil-piridina

[00159] Éster tert-butílico do ácido 4-[3-(5-trifluormetil-piridin-2-ilóxi)-benzilideno]-piperidina-1-carboxílico (1,35 g, 3,11 mmol) a partir do Passo 4 foi dissolvido em CH_2Cl_2 (30 mL) e tratado com HCl em éter dietílico (10 mL, 2,0 M, 20 mmol). Após 16 horas a reação foi concentrada a vácuo para formar um resíduo e o resíduo foi suspenso em acetonitrila (10 mL) para produzir um sólido. Filtração do sólido proveu o composto título como um sólido branco (1,1 g). 1H RMN

(400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.82 (td, *J*=6.11, 0.91 Hz, 2 H) 2.87 - 2.81 (m, 2 H) 3.14 - 3.21 (m, 2 H) 3.22 - 3.29 (m, 2 H) 6.56 (s, 1 H) 6.99 - 7.09 (m, 2 H) 7.10 - 7.18 (m, 2 H) 7.42 (t, *J*=7.91 Hz, 1 H) 8.09 (ddd, *J*=8.74, 2.60, 0.39 Hz, 1 H) 8.41 (td, *J*=1.63, 0.74 Hz, 1 H)

Passo 6

[00160] Cloridrato de 2-(3-piperidin-4-ilidenometil-fenóxi)-5-trifluormetil-piridina (800 mg, 2,16 mmol, a partir do Passo 5), fenil piridin-3-ilcarbamato (508 mg, 2,37 mmol) e diisopropiletilamina (0,75 mL, 4,52 mmol) foram combinados em acetonitrila (10 mL) e agitada em temperatura ambiente. Após 16 horas, a reação foi concentrada formando um resíduo e o resíduo foi particionado entre EtOAc e água. A camada orgânica foi separada, lavada com 5% de NaOH (aq), seca em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. Tratamento do resíduo com o éter isopropílico quente e purificado a partir de éter/metanol isopropílico proveu o composto título como um sólido branco (574 mg).

MS (APCI 10V) AP+ 455.3, 378.2, 335.2, AP- 453.2; ^1H MHz, CD_3OD) δ ppm 2.46 (td, J=5.86, 0.97 Hz, 2 H) 2.58 (td, J=5.82, 1.16 Hz, 2 H) 3.51 - 3.60 (m, 2 H) 3.61 - 3.70 (m, 2 H) 6.46 (s, 1 H) 6.98 - 7.07 (m, 2 H) 7.09 - 7.19 (m, 2 H) 7.34 (ddd, J=8.41, 4.81, 0.65 Hz, 1 H) 7.40 (td, J=7.69, 0.74 Hz, 1 H) 7.91 (ddd, J=8.36, 2.58, 1.44 Hz, 1 H) 8.08 (ddd, J=8.73, 2.61, 0.55 Hz, 1 H) 8.16 (dd, J=4.84, 1.06 Hz, 1 H) 8.43 (td, J=1.74, 0.91 Hz, 1 H) 8.58 (d, J=1.88 Hz, 1 H).

Exemplo 1b

Síntese em larga escala de N-piridin-3-il-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il)óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida

Passo 1: Preparação de [3-(5-trifluormetil-piridin-2-ilóxi)-fenil]-metanol

[00161] A uma solução de 5-trifluormetil-2-cloro-piridina (150,0 g, 0,826 mol) em DMF (1,9 L) foi adicionada 3-hidróxi-fenil-metanol (112,5 g, 0,906 mol) e de carbonato de potássio (171,0 g, 1,237 mol). Os sólidos foram lavados no frasco com 100 mL de DMF. A mistura agitada foi aquecida a 95-105°C por 5 horas. Ela foi aquecida a temperatura ambiente e então colocara em 5 L de água gelada agitada. A mistura foi extraída com éter:hexano (2:1, 1,5 L, 1,0 L). As camadas orgânicas combinadas foram secas sob sulfato de magnésio e concentradas em vácuo para secar para dar o produto (222,5 g, 100%).

Passo 2: Preparação de 2-(3-clorometil-fenóxi)-5-trifluormetilpiridina

[00162] A uma solução de [3-(5-trifluormetil-piridin-2-ilóxi)-fenil]-metanol (281,0 g, 1,044 mols) em diclorometano (2,0 L) a -5oC foi adicionado gota a gota cloreto de tionila por um período de 25 minutos (136,6 g, 1,148 mol). Uns poucos minutos na adição, uma substância branca separada mas esta aparece na solução vários minutos mais tarde. A reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e então foi concentrada a vácuo para perto da secura (357 g). 200 mL de tolueno foram adicionados ao resíduo e a solução foi de novo concentrada a vácuo para perto da secura. 200 mL de tolueno foram adicionados e algum sólido (~8 g) foi filtrado. O filtrado foi concentrado a vácuo para ~390 g de líquido amarelo escuro.

Passo 3: Preparação do éster dietílico do ácido [3-(5-trifluormetil-piridin-2-ilóxi)-benzil]fosfônico

[00163] Uma solução de 2-(3-clorometil-fenóxi)-5-trifluormetilpiridina (~298 g, ~1,036 mol) contendo algum tolueno em trietil fosfito (267,0 g, 1,551 mol) foi aquecida a 135°C-140°C por 7 horas. Ebulição começa a ~100°C e continuada através da reação. A solução foi deixada em

respouso em temperatura ambiente por uma noite e é solidificada. O sólido foi suspenso em éter:hexano (1:2, 450 mL), e a suspensão foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas e filtrado. O sólido foi lavado com éter:hexano (1:2, 150 mL) e seco pressionado sob sucção. Ainda seco a vácuo a 32°C por 7 horas proveu 286,3 g (71% - 2 passos a partir do cloreto bruto) do produto. O filtrado foi concentrado a vácuo para remover os solventes de baixa ebulição. Trietil fosfito (36,0 g, 0,217 mol) foi adicionado e a solução foi aquecida a 130oC por 2 horas. A reação foi arrefecida a 100°C e 300 mL de heptano foi adicionado lentamente. Um sólido separado. Como a temperatura diminuiu a ~30oC, 150 mL de éter foi adicionado. A suspensão resultante foi deixada em repouso em temperatura ambiente por uma noite e foi filtrada. O sólido foi lavado com éter:heptano (1:2, 75 mL) e seco pressionado sob sucção. Secagem adicionadl a vácuo a 32oC por 7 horas forneceu um adicionado de 35,7 g (9%) do produto. Produção total = 322 g (80%). Anal. Calcd para $C_{17}H_{19}F_3NO_4P$ (389,31): C, 52,45; H, 4,92; N, 3,60; F, 14,64; P, 7,96. Encontrado: C 52,73, H, 5,04; N, 3,58; F, 14,35; P, 7,74; cloreto, < 0,10%.

Passo 4: Preparação de éster tert-butílico do ácido 4-[3-(5-trifluormetil-piridin-2-ilóxi)-benziledeno]-piperidina-1-carboxílico

[00164] A uma mistura agitada de éster dietílico do ácido [3-(5-trifluormetil-piridin-2-ilóxi)-benzil]-fosfônico (155,7 g, 0,40 mol) em tetraidrofurano (800 mL) a -10°C foi adicionado gota a gota por um período de 5 minutos 1,0 M de tBuOK em tetraidrofurano (420,0 mL, 0,42 mol). A temperatura aumentou para -3oC durante a adição. A mistura vermelha resultante foi agitada entre -6°C e -10°C por 2,5 horas. Uma solução de tert-butil-4-oxopiperidina-1-carboxilato (79,7 g, 0,40 mol) em tetraidrofurano (300 mL) foi adicionada gota a gota por um período de 5 minutos. A temperatura rose a 2°C. A mistura vermelha resultante foi agitada em temperaturas alcançando 21°C pelas próximas 16 ho-

ras. CCF mostrou produto com nenhum fosfonato presente. A mistura foi colcoada em 3,5 L de banho de gelo agitado. A suspensão resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2,5 horas e então foi extraída com porções de 1,0 L e 0,6 L sucessivas de diclorometano. Os extratos combinados foram lavados com 500 mL de solução salina, secos sob sulfato de magnésio e concentrados a vácuo para um resíduo semi-sólido denso. 250 mL de éter metil t-butílico foram adicionados. A suspensão foi agitada a -10°C por 2 horas e filtrada. Secagem a vácuo a 25°C por 66 horas proveu 85 g (49%) do produto. O filtrado foi concentrado a vácuo para um resíduo sólido úmido. Este foi tomado em 100 mL de éter metil t-butílico. A suspensão agitada foi adicionado 300 mL de heptano e a suspensão resultante foi agitada a -10°C por 2 horas. O sólido foi filtrado, lavado com 50 mL de éter metil t-butílico éter:heptano (1:3) e seco pressionado sob sucção. Secagem adicionado a vácuo a 34°C por 6 horas proveu um adicionado de 34,2 g (19,5 %) do produto. Produção total=119,2 g (68,5%).

Passo 5: Preparação de cloridrato de 2-(3-piperidin-4-ilidenometil-fenóxi)-5-trifluormetil-piridina

[00165] A uma mistura de éster tert-butílico do ácido 4-[3-(5-trifluormetil-piridin-2-ilóxi)-benzilideno]-piperidina-1-carboxílico (312 g, 0,718 mol) em acetato de etila (2,8 L) a 0°C a -5°C foi adicionado correntewise por um período de 20 minutos, 4,0 M de cloreto de hidrogênio em dioxano (800 mL, 3,2 mol). Nenhuma mudança de temperatura significante foi notada. A suspensão resultante foi agitada em temperaturas alcançando 22°C pelas próximas 17 horas. A suspensão foi filtrada. O sólido foi lavado com EtOAc (500 mL) e pressionado como seco tão seco como possível sob sucção. O sólido úmido foi seco a vácuo a 33°C por 7 horas para fornecer 225 g (84%) do produto.

Passo 6: Preparação de N-piridin-3-il-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida

[00166] A uma mistura de 2-(3-piperidin-4-ilidenometil-fenóxi)-5-trifluormetil-piridina (80,0 g, 0,216 mol) e fenil piridin-3-ilcarbamato (48,6 g, 0,227 mol) em acetonitrila (650 mL) foi adicionado gota a gota diisopropiletil amina (55,8 g, 0,432 mol). Uma solução formada após ~45 minutos de agitação. A solução levemente túrbida foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. CCF mostrou um produto proeminente com pontos com traços de ambos os materiais de partida e dois outros pontos de movimento rápido. A solução foi concentrada a vácuo a um óleo viscoso. Este foi particionado entre diclorometano (600 mL) e água (500 mL). A camada aquosa foi extraída com 200 mL de diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com porções sucessivas de 500 mL de hidróxido de sódio 5%, e 200 mL de água, então secas sob sulfato de magnésio e concentradas a vácuo para 139,5 g de um óleo viscoso. Este foi dissolvido em 350 mL de éter metil t-butílico quente (50°C). Logo após a solução formada, o sólido começa a ser separado. A mistura de cristalização foi mantida a -10°C por 4 horas e filtrada. O sólido foi lavado com 60 mL de éter metil t-butílico e seco pressionado sob sucção. Ainda secando a vácuo a 28°C por 16 horas e então a 35°C por 6 horas proveu 93,2 g (95%) do produto.

Exemplo 2

Síntese de N-(3,4-dimetilisoxazol-5-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida

[00167] Seguindo o procedimento no Exemplo 1, Passo 6, cloridrato de 2-(3-piperidin-4-ilidenometil-fenóxi)-5-trifluormetil-piridina (150 mg, 0,40 mmol, a partir do Exemplo 1, Passo 5) e fenil 3,4-dimetilisoxazol-5-ilcarbamato (94 mg, 0,40 mmol, preparado de acordo com o procedimento descrito em Synthesis, 1997, 1189-1194 a partir de 5-amino-3,4-dimetilisoxazol) foram utilizados para prover o composto título (187 mg). MS

(APCI 10V) AP+ 473.3, AP- 471.2; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.83 (s, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 2.41 - 2.49 (m, 2 H) 2.53 - 2.62 (m, 2 H) 3.49 - 3.57 (m, 2 H) 3.58 - 3.66 (m, 2 H) 6.46 (s, 1 H) 6.97 - 7.05 (m, 2 H) 7.10 - 7.20 (m, 2 H) 7.40 (t, J=7.64, 0.76 Hz, 1 H) 8.08 (dd, J=8.65, 2.51 Hz, 1 H) 8.33 - 8.51 (m, J=2.31, 1.33, 0.88, 0.74 Hz, 1 H).

Exemplo 3

Síntese de N-(6-metilpiridin-3-il)-4-(3-{[5-(trilfuormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida

[00168] Seguindo o procedimento no Exemplo 1, Passo 6, cloridrato de 2-(3-piperidin-4-iledenometil-fenóxi)-5-trifluormetil-piridina (150 mg, 0,40 mmol, a partir do Exemplo 1, Passo 5) e fenil 6-metilpiridin-3-ilcarbamato (92 mg, 0,40 mmol, preparado de acordo com o procedimento descrito em Synthesis, 1997, 1189-1194 a partir de 3-amino-6-metilpiridina, 3B Medical Systems, Inc.) foram utilizados para prover o composto título (184 mg).

MS (APCI 10V) AP+ 469.3, AP- 467.2, 448.2; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.41 - 2.44 (m, 2 H) 2.46 (s, 3 H) 2.58 (td, J=5.80, 0.83 Hz, 2 H) 3.51 - 3.57 (m, 2 H) 3.60 - 3.67 (m, 2 H) 6.45 (s, 1 H) 6.97 - 7.05 (m, 2 H) 7.09 - 7.17 (m, 2 H) 7.20 (d, J=8.50 Hz, 1 H) 7.40 (td, J=7.70, 0.78 Hz, 1 H) 7.77 (dd, J=8.37, 2.52 Hz, 1 H) 8.08 (ddd, J=8.71, 2.56, 0.50 Hz, 1 H) 8.42 (d, J=0.84 Hz, 1 H) 8.43 (s, 1 H).

Exemplo 4

Síntese de N-pirazin-2-il-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il)óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida

[00169] Seguindo o procedimento no Exemplo 1, Passo 6, cloridrato de 2-(3-piperidin-4-ilidenometil-fenóxi)-5-trifluormetil-piridina (150 mg, 0,40 mmol, a partir do Exemplo 1, Passo 5) e fenil pirazin-2-ilcarbamato (261 mg, 1,2 mmol, preparado de acordo com o procedimento descrito em Synthesis, 1997, 1189-1194 a partir de aminopirazina) foram utilizados prover o composto título (24 mg).

MS (APCI 10V) AP+ 456.2, 376.2, 335.2, AP- 454.2, 435.1 ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.43 - 2.50 (m, 2 H) 2.56 - 2.62 (m, 2 H) 3.54 - 3.61 (m, 2 H) 3.64 - 3.70 (m, 2 H) 6.46 (s, 1 H) 6.98 - 7.05 (m, 2 H) 7.10 - 7.17 (m, 2 H) 7.40 (td, J=7.72, 0.67 Hz, 1 H) 8.06 - 8.11 (m, 1 H) 8.16 (d, J=2.68 Hz, 1 H) 8.28 (dd, J=2.68, 1.54 Hz, 1 H) 8.43 (ddd, J=2.56, 1.71, 0.85 Hz, 1 H) 9.04 (d, J=1.56 Hz, 1 H)

Exemplo 5a

Síntese de N-piridazin-3-il-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-

il)óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida

[00170] Cloridrato de 2-(3-piperidin-4-ilidenometil-fenóxi)-5-trifluormetil-piridina (500 mg, 1,35 mmol, a partir do Exemplo 1, Passo 5), etil piridazin-3-ilcarbamato (248 mg, 1,48 mmol, preparado de acordo com o procedimento descrito em Synthesis, 1997, 1189-1194 a partir de 3-aminopiridazina(e trietilamina (0,376 mL, 2,7 mmol) foram combinados em acetonitrila (4,5 mL) e aquecido em um microondas a 180°C por 40 minutos. A mistura reacional foi arrefecida a ta e concentrada para formar um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (50-100% EtOAc em CH_2Cl_2) para prover o composto título (340 mg).

MS (APCI 10V) AP+ 456.2, 376.2, 335.2 ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.54 (dt, J=50.71, 5.84 Hz, 4 H) 3.64 (dt, J=36.50, 5.84 Hz, 4 H) 6.47 (s, 1 H) 6.96 - 7.07 (m, 2 H) 7.08 - 7.20 (m, 2 H) 7.40 (td, J=7.72, 0.52 Hz, 1 H) 7.59 (dd, J=9.13, 4.62 Hz, 1 H) 8.08 (dd, J=8.67, 2.68 Hz, 1 H) 8.13 (d, J=8.92 Hz, 1 H) 8.43 (dt, J=1.79, 0.81 Hz, 1 H) 8.79 (d, J=4.19 Hz, 1 H).

Exemplo 5b

Síntese em grande escala de N-piridazin-3-il-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida

[00171] A uma mistura de cloridrato de 2-(3-piperidin-4-iledenometil-fenóxi)-5-trifluormetil-piridina (37,1 g, 0,10 mol, ver o Exemplo 1b, passo 5) e fenil piridazin-3-ilcarmabato (21,5 g, 0,10 mol, ver Exemplo 39, passos 1 e 2) em acetonitrila (400 mL) foi adicionado gota a gota de diisopropiletil amina (25,8 g, 0,20 mol). Uma solução formada após 2 horas de agitação. A solução levemente túrbida foi agitada em temperatura ambiente por 17 horas. Ela foi colocada em 2,5 L de água gelada agitada. A mistura resultante foi agitada por 1 hora. O sólido foi filtrado, lavado com 300 mL de água e seco pressionado sob sucção. Este foi dissolvido em 400 mL de diclorometano. Água foi removida utilizando um funil e então a solução foi seca son sulfato de magnésio e concentrado a vácuo a ~50 mL. A solução viscosa foi diluída com 65 mL de acetato de etila e então com 85 mL de éter metil t-butílico. Uma

solução formada, e então foi lavada com EtOAc:MTBE (40 mL) e seca pressionada sob sucção. Secagem adicional a vácuo a 40°C por 7 horas proveu 30,3 g (66%) de produto. O líquor mãe foi concentrado a vácuo para 19 g de óleo viscoso. Este foi dissolvido em 15 mL de acetato de etila. A solução foi diluída com 60 mL de éter metil t-butílico, sedimentada e mantida a 5°C por 18 horas. O sólido que cristalizou foi filtrado, lavado com 10 mL de éter metil t-butílico, e seco pressionado sob sucção. 9,0 g (20 %) de produto adicional foi obtido. Produção total=39,3 g (86%).

Exemplo 6

Síntese de N-2,1-benzisoxazol-3-il-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida

[00172] Seguindo o procedimento no Exemplo 1, Passo 6, cloridrato de 2-(3-piperidin-4-ilidenometil-fenóxi)-5-trifluormetil-piridina (150 mg, 0,40 mmol, a partir do Exemplo 1, Passo 5) e fenil benzo[c]isoxazol-3-ilcarbamato (113 mg, 0,40 mmol, preparado de acordo com o procedimento descrito em Synthesis, 1997, 1189-1194 a partir de 3-amino-2,1-benzisoxazol) foram combinados para prover o composto título (168 mg).

MS

(APCI 10V) AP+ 495.2, 376.2, 335.2; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.56 (dt, J=50.68, 5.69 Hz, 4 H) 3.66 (dt, J=37.31, 5.71 Hz, 4 H) 6.48 (s, 1 H) 6.98 - 7.07 (m, 2 H) 7.13 (ddd, J=8.75, 0.68, 0.56 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=7.77 Hz, 1 H) 7.30 (ddd, J=8.05, 6.80, 1.16 Hz, 1 H) 7.41 (t, J=7.99 Hz, 1 H) 7.49 - 7.68 (m, 2 H) 7.88 (dt, J=8.13, 1.03 Hz, 1 H) 8.06 (ddd, J=8.72, 2.87, 0.38 Hz, 1 H) 8.43 (td, J=1.82, 0.93 Hz, 1 H).

Exemplo 7

Síntese de N-(5-metilpiridin-3-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida

[00173] Uma solução de cloridrato de 2-(3-piperidin-4-iledenometil-fenóxi)-5-trifluormetil-piridina (0,371 g, 1,00 mol) (a partir do Exemplo 1, Passo 5) e 5-metilpiridin-3-ilcarbamato (0,274 g, 1,2 mmol, preparado de acordo com o procedimento descrito em Synthesis, 1997, 1189-1194 a partir de 3-amino-5-metilpiridina) em DMSO (2,5 mL) foi tratado

com diisopropiletilamina (0,155 g, 1,2 mmol) e a mistura foi aquecida a 60°C. Após 4 horas, a mistura reacional foi particionada entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída novamente com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas e foram lavadas com solução salina e seca sob sulfato de sódio, filtrada e concentrada para formar um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (10 % de NH_3 1N em MeOH, em diclorometano) para fornecer o composto título como uma espuma branca (300 mg, 64%).

MS

(APCI 10V) AP+ 456.16; ^{1}H R Hz, DMSO) δ ppm 2.34 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 2.46 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 3.29(s, 3H) 3.46 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 3.54 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 6.38 (s, 1H) 7.03 (m, 2H) 7.13 (d, J=7.80 Hz, 1 H) 7.21 (d, J=8.58 Hz, 1 H) 7.4 (dd, J=7.8 Hz, 2Hz, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.98 (d, J=2 Hz, 1 H) 8.20 (dd, J=8.8 Hz, 2.5Hz, 1 H) 8.41 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 8.64 (s, 1 H).

Exemplo 8

Síntese de N-(6-metoxipiridin-3-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida

Passo 1

Fenil 6-metoxipiridin-3-ilcarbamato

[00174] 3-amino-5-metóxi-piridina (5,00 g, 40,3 mmol) foi dissolvido em THF (80 mL), arrefecido a 0°C, tratada com piridina (4,07 mL, 50,4 mmol) seguido por fenilcloroformato (5,32 mL, 42,3 mmol). A mistura reacional foi lentamente aquecida a TA por várias horas e agitada por 12 horas adicionais. A mistura foi particionada entre água e EtOAc. A camada orgânica foi separada e a camada orgânica foi extraída novamente. Os extratos orgânicos combinados foram secos sob sulfato de sódio, filtrados e concentrados para dar o produto como um sólido avermelhado (9,45 g, 96%), que foi utilizado sem purificação.

Passo 2

[00175] Uma solução de cloridrato de 2-(3-piperidin-4-ilidenometil-fenóxi)-5-trifluormetil-piridina (0,371 g, 1,00 mmol) (a partir do Exemplo 1, Passo 5) e fenil 6-metoxipiridin-3-ilcarbamato (0,244 g, 1,00 mmol, a

partir do Passo 1) em DMSO (2,5 mL) foi tratada com diisopropiletilamina (0,155 g, 1,2 mmol) e aquecida a 50°C. Após 3 horas, a mistura de reação foi particionada entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída novamente com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e secas sob sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (10% de 1N de NH_3 em MeOH, em diclorometano) para fornecer o composto título (280 mg, 58%) como cristais brancos após trituração em éter dietílico.

MS (APCI 10V) AP+ 485.30;

400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.34 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 2.48 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 3.46 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 3.54 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 3.78(s, 3H) 6.38 (s, 1H) 6.69 (d, J=8.77 Hz, 1 H) 7.03 (m, 2H) 7.12 (d, J=7.80 Hz, 1 H) 7.21 (d, J=8.60 Hz, 1 H) 7.4(dd, J=8.5 Hz, 1 Hz, 1 H) 7.73 (dd, J=8.9 Hz, 2.7Hz, 1 H) 8.14 (d, J=2.5 Hz, 1 H) 8.20 (dd, J=8.77 Hz, 2.5Hz, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 8.55 (d, J=2.5 Hz, 1 H).

Exemplo 9

Síntese de N-(piridin-2-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida

[00176] Uma solução de cloridrato de 2-(3-piperidin-4-ilidenometil-fenóxi)-5-trifluormetil-piperidina (0,371 g, 1,00 mmol, a partir do Exemplo 1, Passo 5) e fenil piridin-2-ilcarbamato (0,254 g, 1,2 mmol, preparado de acordo com o procedimento descrito na Synthesis, 1997, 1189-1194 a partir de 2-aminopiridina) em DMSO (2,5 mL) foi tratado com diisopropiletilamina (0,155 g, 1,2 mmol) e aquecida a 60°C. Após 4 horas, a mistura reacional foi particionada entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com solução salina, seca sob sulfato de sódio, filtrada e concentrada para um sólido branco. Trituração com éter dietílico proveu o composto título como um sólido branco (280 mg, 58%).

MS (APCI 10V) AP+ 455.21. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.34 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 2.45 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 3.46 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 3.54 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 6.37 (s, 1H) 6.62 (dq, J= 5.07 Hz, 1.1 Hz, 1H) 7.03 (m, 2H) 7.11 (d, J=7.60 Hz, 1 H) 7.2 (d, J=8.77 Hz, 1 H) 7.39 (dt, J=7.6 Hz, 2 Hz, 1 H) 7.64 (dl, J=7.22 Hz, 1.7 Hz, 1 H) 7.70 (d, J=1.7 Hz, 1 H) 8.20 (m, 2 H) 8.55 (s, 1 H) 9.14 (s, 1 H)

Exmeplo 10

Síntese de N-fenil-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benziledeno-1-carboxamida

[00177] Uma solução de cloridrata de 2-(3-piperidin-4-ilidenometil-fenóxi)-5-trifluormetil-piridina (0,371 g, 1,00 mmol) (a partir do Exemplo 1, Passo 5) e fenilisocianato (0,143 g, 1,2 mmol) em diclorometano (20 mL) foi tratado com diisopropiletilamina (0,155 g, 1,2 mmol) e agitada em TA por 18 horas. A mistura reacional foi agitada com K_2CO_3 10% por 1 hora e então particionada após diluição com diclorometano adicional (200 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com solução salina e seca sob dulfato de sódio, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (1% de 1N de NH_3, em MeOH, em diclorometano) para fornecer o composto título (100 mg, 22%) como um sólido branco após trituração com éter dietílico.

MS (APCI 10V) AP+ 454.26; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.34 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 2.46 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 3.29(s, 3H) 3.46 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 3.54 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 6.37 (s, 1H) 6.89 (t, J=8.60 Hz, 1 H) 7.03 (m, 2H) 7.12 (d, J=7.60 Hz, 1 H) 7.19-7.22 (m, 3 H) 7.38 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=8.77 Hz, 2 H) 8.20 (dd, J=8.8 Hz, 2.8 Hz, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 8.55 (s, 1 H).

Exemplo 11

Síntese de cloridrato de N-(6-cianopiridin-3-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida

[00178] Uma solução de cloridrato de 2-(3-piperidin-4-iledenometil-fenóxi)-5-trifluormetil-piridina (0,371 g, 1,00 mmol) (a partir do Exemplo 1, Passo 5) e fenil 6-cianopiridin-3-ilcarbamato (0,286 g, 1,00 mmol, preparado de acordo com o procedimento descrito em Sybthesis, 1997, 1189-1194 a partir de 3-amino-6-cianopiridina) em DMSO (2,5 mL) foi tratado com diisopropiletilamina (0,155 g, 1,2 mmol) e foi aquecida a 50°C. Após 3 horas, a mistura reacional foi particionada entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída novamente com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi lavada com solução salina e seca sob sulfa ^{1}H RMN dio, filtrada e concentrada para formar um resíduo. O resíduo foi purifi-

cado por cromatografia de sílica gel (10 % de 1N NH_3 em MeOH, em diclorometano) para prover um óleo sob concentração de frações puras. O sólido resultante foi coletado por filtração para prover o composto título (270 mg, 56%).

MS (APCI 10V) AP+ 460.26; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.36 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 2.45 (t, J= 5.46 Hz, 2H+DMSO) 3.49 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 3.55 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 6.39 (s, 1H) 7.03 (m, 2H) 7.12 (d, J=7.80 Hz, 1 H) 7.21 (d, J=8.60 Hz, 1 H) 7.4 (dd, J=8.6 Hz, 1 Hz, 1 H) 7.84 (d J=8.75 Hz, 1 H) 8.10 (dd, J=8.57 Hz, 2.2 Hz, 1 H) 8.20 (dd, J=9.24 Hz, 3 Hz, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 8.8 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 9.29 (s, 1 H).

Exemplo 12

Síntese de N-(5-metoxipirazin-2-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida

[00179] Uma solução de cloridrato de 2-(3-piperidin-4-ilidenometil-fenóxi)-5-trifluormetil-piridina (0,371 g, 1,00 mmol) (a partir do Exemplo 1, Passo 5) e fenil 5-metoxipirazin-2-ilcarbamato (0,254 g, 1m2 mmol, preparado de acordo com o procedimento descrito em Synthesis, 1997, 1189-1194 a partir de 2-amino-5-metoxipirazina) em DMSO (2,5 mL) foi tratado com diisopropiletilamina (0,155 g, 1,2 mmol) e foi aquecida a 60°C. Após 4 horas, a mistura de reação foi particionada entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída novamente com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi lavada com solução salina e seca sob sulfato de sódio, filtrada e concentrada para um sólido branco. Trituração com éter dietílico proveu o composto título como um sólido branco (365 mg, 75%).

MS (APCI 10V) AP+ 486.25; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.32 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 2.44 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 3.47 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 3.54 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 3.83 (s, 3H) 6.37 (s, 1H) 7.02-7.05 (m, 2H) 7.11 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.21 (d, J=8.57 Hz, 1 H) 7.39 (dt, J=7.8 Hz, 2 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=1.6 Hz, 1 H) 8.21 (dd, J=9.2 Hz, 2.7 Hz, 1 H) 8.53 (m, 2 H) 9.15 (s, 1 H).

Exemplo 13

Síntese de N-1H-pirrol[2,3-b]piridin-6-il-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benziledeno)piperidina-1-carboxamida

Passo 1

Fenil 1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilcarbamato

[00180] A uma solução de 1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilamina (0,50 g, 3,7 mmol, ver Synthesis, 2005, No. 15, 2503-2506) em THF (4 mL) e CH_3CN (6 mL) foi adicionado piridina (0,36 mL, 4,4 mmol) seguido por cloroformato de fenila (0,49 mL, 3,8 mmol) lentamente. A reação foi agitada por uma noite. A mistura foi particionada entre água e EtOAc. A camada aquosa foi extraída novamente com EtOAc. A camada orgânica combinada foi seca sob sulfato de sódio, filtrado e concentrado. A purificação por cromatografia (0-100% EtOAc/hexano) provido produto desejado como um sólido branco (0,213 g, 23%). MS M+1: 254.15.

Passo 2

[00181] A uma solução de fenil 1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilcarbamato (0,150 g, 0,60 mmol, a partir do Passo 1) em DMSO (5 mL) foi adicionada cloridrato de 2-(3-piperidin-4-iledenometil-fenóxi)-5-trifluormetil-piridina (0,22 g, 0,60 mmol) (a partir do Exemplo 1, Passo 5), seguido pela adição do trietilamina (0,17 mL, 1,2 mmol). A mistura de reação foi agitada a 60°C por uma noite. A mistura de reação foi arrefecida abaixo e EtOAc (30 mL) foi adionado. A camada orgânica foi lavada com água, saturada com NH_4Cl, e solução salina, seca em Na_2SO_4, filtrado e concentrado. Purificação por cromatografia em coluna (0-5% MeOH/CH_2Cl_2) dado uma espuma. Éter dietílico foi adicionado e um precipitado formado que foi coletado por filtração para dar o composto título (208 mg).

MS (M+1): 494.16; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.38 - 11.40 (m, 1 H) 8.54 - 8.56 (m, 1 H) 8.46 - 8.48 (m, 1 H) 8.20 (dd, 1 H) 8.15 (d, 1 H) 7.92 - 7.94 (m, 1 H) 7.34 - 7.42 (m, 2 H) 7.21 (d, 1 H) 7.11 - 7.15 (m, 1 H) 7.02 - 7.06 (m, 2 H) 6.37 - 6.40 (m, 1 H) 6.31 - 6.34 (m, 1 H) 3.56 (t, 2 H) 3.47 (t, 2 H) 3.28 - 3.30 (m, 1 H) 2.50 - 2.51 (m, 1 H) 2.34 (t, 2 H).

Exemplo 14

Síntese de N-1H-1,2,3-benzotriazol-6-il-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida

Passo 1

Fenil 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ilcarbamato

[00182] A uma solução de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amino (1,85 g, 13,8 mmol, Alfa Aesar) em THF (10 mL) e CH3CN (8 mL) foi adicionada piridina (1,34 mL, 16,6 mmol) seguido por cloroformato de fenila (2,27 mL, 14,5 mmol) lentamente. A reação foi agitada por uma noite. A reação foi concentrada para dar um óleo, que foi particionada entre CH_2Cl_2 e água. A camada orgânica foi seca utilizando um separador de fase SPE e concentrada para dar um sólido. Este foi tomado em CH_2Cl_2 e o precipitado foi filtrado para dar o produto desejado (2,0 g, 57%) que foi utilizado sem purificação. MS M+1: 256.06.

Passo 2

[00183] A uma solução de fenil 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ilcarbamato (0,15 g, 0,62 mmol, a partir do Passo 1) em DMSO (5 mL) foi adicionado cloridrato de 2-(3-piperidin-4-ilidenometil-fenóxi)-5-trifluormetil-piperidina (0,23 g, 0,62 mmol) (a partir do Exemplo 1, Passo 5), seguido por trietilamina (0,16 mL, 1,2 mmol). A reação foi agitada a 60°C por uma noite. A reação foi arrefecida e EtOAc (30 mL) foi adicionada. A camada orgânica foi lavada com água, NH_4Cl saturado e solução salina, seca sob Na_2SO_4 anidro filtrada e concentrada. Purificação por cromatografia em coluna (0-5% MeOH/CH_2Cl_2) dado o composto desejado como uma espuma (144 mg).

MS (M+1): 495.1, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.76 - 8.80 (m, 1 H) 8.54 - 8.56 (m, 1 H) 8.20 (dd, 1 H) 8.01 - 8.04 (m, 1 H) 7.76 - 7.82 (m, 1 H) 7.37 - 7.42 (m, 2 H) 7.21 (d, 1 H) 7.13 (d, 1 H) 7.02 - 7.05 (m, 2 H) 6.37 - 6.40 (m, 1 H) 3.56 (t, 2 H) 3.48 (t, 2 H) 3.28 - 3.30 (m, 1 H) 2.50 - 2.51 (m, 1 H) 2.33 - 2.38 (m, 2 H).

Exemplo 15

Síntese de N-{[4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il}óxi}benzilideno)piperidin-1-il]carbonil}piridina-2-carboxmaida

Passo 1

Fenil picolinoilcarbamato

[00184] Picolinamida (0,500 g, 16 mmol) foi dissolvido em THF (25

mL) e arrefecida a -10°C. Para a solução, diisopropil amida de litio (5,1 mL, 2,0 M em heptano/THF/benzeno de etila, 10 mmol) foi adicionado gota a gota. A mistura resultante foi agitada a -10°C por 15 minutos então tratada com cloroformato de fenila (1,69 mL, 12,3 mmol) em THF (5 mL). Após 20 minutos a reação foi aquecida para temperatura ambiente e agitada por 3 horas nas quais a reação foi extinta com cloreto de amônio aquoso saturado. A mistura foi extraída com EtOAc e a camada orgânica purificada foi seca sob sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (20-50% EtOAc em heptano) para prover o produto desejado (0,504 g).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.18 - 7.26 (m, 3 H) 7.34 - 7.41 (m, 2 H) 7.54 (ddd, J=7.63, 4.78, 1.23 Hz, 1 H) 7.92 (td, J=7.74, 1.70 Hz, 1 H) 8.28 (dt, J=7.82, 1.09 Hz, 1 H) 8.62 (ddd, J=4.77, 1.67, 0.93 Hz, 1 H) 10.47 (s, 1 H).

Passo 2

[00185] Picolinoilcarbamato de fenila (145 mg, 0,599 mmol, a partir do Passo 1), cloridrato de 2-(3-piperidin-4-ilidenometil-fenóxi)-5-trifluormetil-piridina (175 mg, 0,472 mmol) (a partir do Exemplo 1, Passo 5), e diisopropiletil amina (0,16 mL, 0,92 mmol) foram combinados em acetonitrila (5 mL) e aquecido a 50°C. Após 3 horas a mistura foi peratura ambiente e concentrada para formar um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (20-75% EtOAc em CH_2Cl_2) para prover o composto título (0,152 g).

MS APCI M+ 483.1, 376.1, 335.1; M- 481.1; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.45 - 2.72 (m, 4 H) 3.64 (m, 4 H) 6.47 (s, 1 H) 6.96 - 7.06 (m, 2 H) 7.08 - 7.20 (m, 2 H) 7.40 (td, J=7.65, 0.91 Hz, 1 H) 7.63 (ddd, J=7.63, 4.76, 1.23 Hz, 1 H) 8.02 (td, J=7.75, 1.69 Hz, 1 H) 8.08 (ddd, J=8.71, 2.55, 0.61 Hz, 1 H) 8.18 (dt, J=7.86, 1.08 Hz, 1 H) 8.42 (td, J=1.72, 0.80 Hz, 1 H) 8.67 (ddd, J=4.76, 1.69, 0.95 Hz, 1 H).

Exemplo 16

Síntese de 6-metil-N-{[4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidin-1-il]carbonil}piridina-2-carboxamida

[00186] Fenil 2-metilpicolinoilcarbamato (150 mg, 0,585 mmol, preparado de acordo com o procedimento no Exemplo 15, Passo 1 a par-

tir de 6-metil-piridina-2-carboxamida), cloridrato de 2-(3-piperidin-4-ilidenometil-fenóxi)-5-trifluormetil-piridina (175 mg, 0,472 mmol) (a partir do Exemplo 1, Passo 5), e diisopropiletil amina (0,16 mL, 0,92 mmol) foram combinados em acetonitrila (5 mL) e aquecido a 50°C. Após 3 horas a mistura foi arrefecida a temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (10-75% EtOAc em CH_2Cl_2) para prover o composto título (0,197 g).

MS APCI

M+ 497.2, 376.12, 335.12; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.61 (s, 3 H) 2.46 - 2.70 (m, 4 H) 3.64 (m, 4 H) 5.47 (s, 1 H) 6.96 - 7.05 (m, 2 H) 7.08 - 7.19 (m, 2 H) 7.40 (td, J=7.69, 0.73 Hz, 1 H) 7.50 (dd, J=7.80, 0.46 Hz, 1 H) 7.88 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.98 (ddd, J=7.74, 0.99, 0.50 Hz, 1 H) 8.09 (ddd, J=8.73, 2.48, 0.65 Hz, 1 H) 8.42 (td, J=1.75, 0.87 Hz, 1 H)

Exemplo 17

Síntese de 4-[3-(benziloxi)benzilideno]-N-piridin-3-ilpiperidina-1-carboxamida

Passo 1

Éter dietílico do ácido (3-benziloxi-benzil)-fosfônico

[00187] 1-benziloxi-3-bromometil-benzeno (4,95 g, 17,9 mmol) foi tratado com trietil fosfito (3,2 mL, 18,7 mmol) e aquecido a 150°C. Após 3 horas a reação foi arrefecida a temperatura ambiente e concentrada para dar o composto título que foi utilizado sem purificação adicional (5,9 g).

Passo 2

Éster tert-butílico do ácido 4-(3-benziloxi-benzilideno)-piperidina-1-carboxílico

[00188] Seguindo o procedimento no Exemplo 1, Passo 4, éster dietílico do ácido (3-benziloxi-benzil)-fosfônico (1,0 g, 3,0 mmol, a partir do Passo 1) e éster tert-butílico do ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (500 mg, 2,5 mmol) foram utilizados para dar o composto título (534 mg).

Passo 3

Trifluoracetato de 4-(3-benziloxi-benzilideno)-piperidina

[00189] Éster tert-butílico do ácido 4-(3-benzilóxi-benzilideno)-piperidina-1-carboxílico (534 mg, 1,4 mmol) a partir do Passo 2 foi dissolvido em CH_2Cl_2 (5 mL) e tratado com ácido trifluoracético (1,05 mL, 14,1 mmol). Após 2 horas, a solução foi concentrada para prover o composto título que foi utilizado sem purifcação adicional (550 mg).

Passo 4

[00190] Seguindo o procedimento no Exemplo 1, Passo 6, trifluoracetato de 4-(3-benzilóxi-benzilideno)-piperidina (550 mg, 1,4 mmol, a partir do Passo 3) e fenil piridin-3-ilcarbamato (331 mg, 1,55 mmol) foram utilizados para prover o composto título (530 mg).

MS (APCI 10V) AP+ 400.2; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.40 - 2.45 (m, 2 H) 2.46 - 2.52 (m, 2 H) 3.48 - 3.54 (m, 2 H) 3.60 - 3.66 (m, 2 H) 5.08 (s, 2 H) 6.40 (s, 1 H) 6.76 - 6.80 (m, 3 H) 7.22 (t, J=8.09 Hz, 1 H) 7.26 - 7.46 (m, 5 H) 7.86 - 7.95 (m, J=8.38, 2.48, 1.45, 0.89 Hz, 1 H) 8.16 (dd, J=4.81, 1.40 Hz, 1 H) 8.58 (d, J=2.53 Hz, 1 H).

Exemplo 18

Síntese de N-2,1-benzisoxazol-3-il-4-[3-(4-fluorfenóxi)benzilideno]piperidina-1-carboxamida

Passo 1

Éster dietílico do ácido [3-(4-flúor-fenóxi)-benzil]-fosfônico

[00191] Seguindo o procedimento no Exemplo 17, Passo 1, começando a partir do brometo de 3-(4-fluorfenóxi)benzil (1,0 g, 3,6 mmol) produziu o composto título (1,2 g).

Passo 2

Éster tert-butílico do ácido 4-[3-(4-flúor-fenóxi)-benzilideno]-piperidina-1-carboxílico

[00192] Seguindo o procedimento no Exemplo 1, Passo 4, utilizando éster dietílico do ácido [3-(4-flúor-fenóxi)-benzil]-fosfônico (1,2 g, 3,5 mmol) (Passo 1) e éster tert-butílico do ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (707 mg, 3,55 mmol) produziu o composto título (1,05 g).

Passo 3

Cloridrato de 4-[3-(4-flúor-fenóxi)-benzilideno]-piperidina

[00193] Éster tert-butílico do ácido 4-[3-(4-flúor-fenóxi)-benzilideno]-

piperidina-1-carboxílico (1,05 g, 2,74 mmol) (Passo 2) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (20 mL) e tratado com HCl em éter dietílico (8,2 mL, 16,4 mmol). Após 16 horas a solução foi concentrada e o resíduo suspenso em éter dietílico. O sólido resultante foi filtrado para prover o composto título como o sal cloridrato (774 mg).

Passo 4

[00194] Seguindo o procedimento no Exemplo 1, Passo 6, cloridrato de 4-[3-(4-flúor-fenóxi)-benzilideno]-piperidina (200 mg, 0,625 mmol) (Passo 3) e fenil benzo[c]isoxazol-3-ilcarbamato (175 mg, 0,688 mmol) foram utilizados para prover o composto título (275 mg).

MS (APCI 10V) AP+ 444.2, 284.2, AP- 442.2; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.48 - 2.52 (m, 2 H) 2.57 - 2.63 (m, 2 H) 3.56 - 3.62 (m, 2 H) 3.66 - 3.72 (m, 2 H) 5.30 (s, 1 H) 6.78 - 6.87 (m, 2 H) 6.91 - 6.99 (m, J=7.03, 1.25, 0.68, 0.57 Hz, 1 H) 6.97 - 7.07 (m, 4 H) 7.25 - 7.31 (m, 2 H) 7.47 (dt, J=8.41, 0.77 Hz, 1 H) 7.50 - 7.55 (m, 1 H) 7.71 (s, 1 H) 8.00 (d, J=7.90 Hz, 1 H).

Exemplo 19

Síntese de N-(3,4-dimetilisoxazol-5-il)-4-[3-(4-fluorfenóxi)benzilideno]piperidina-1-carboxamida

[00195] Seguindo o procedimento no Exemplo 1, Passo 6, cloridrato de 4-[3-(4-flúor-fenóxi)-benzilideno]-piperidina (200 mg, 0,625 mmol, a partir do Exemplo 18, Passo 3) e fenil 3,4-dimetilisoxazol-5-ilcarbamato (160 mg, 0,40 mmol) foram utilizados para prover o composto título (196 mg).

MS (APCI 10V) AP+ 422.2, 284.2, AP- 420.2; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.83 (s, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 2.42 (td, J=5.78, 1.10 Hz, 2 H) 2.51 (td, J=5.66, 1.13 Hz, 2 H) 3.47 - 3.52 (m, 2 H) 3.57 - 3.63 (m, 2 H) 6.40 (s, 1 H) 6.77 - 6.84 (m, 2 H) 6.94 - 6.98 (m, J=7.78, 1.45, 0.77, 0.77 Hz, 1 H) 6.98 - 7.03 (m, 2 H) 7.05 - 7.13 (m, 2 H) 7.29 (t, J=7.85 Hz, 1 H).

Exemplo 20

Síntese de 4-[3-(4-fluorfenóxi)benzilideno]-N-piridin-3-ilpiperidina-1-carboxamida

[00196] Seguindo o procedimento no Exemplo 1, passo 6, cloridrato de 4-[3-(4-flúor-fenóxi)-benzilideno]-piperidina (200 mg, 0,625 mmol, a partir do Exemplo 18, Passo 3) e fenil piridin-3-ilcarbamato (147 mg,

0,688 mmol) foram utilizados para prover o composto título (238 mg).

MS (APCI 10V) AP+ 404.3, AP- 402.1;
^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.43 (td, J=5.79, 1.10 Hz, 2 H) 2.52 (td, J=5.89, 1.01 Hz, 2 H) 3.51 - 3.55 (m, 2 H) 3.60 - 3.66 (m, 2 H) 6.40 (s, 1 H) 6.78 - 6.84 (m, 2 H) 6.95 - 6.98 (m, J=7.67, 1.53, 0.75, 0.75 Hz, 1 H) 6.98 - 7.04 (m, 2 H) 7.05 - 7.15 (m, 2 H) 7.30 (t, J=7.77 Hz, 1 H) 7.34 (ddd, J=8.41, 4.84, 0.76 Hz, 1 H) 7.91 (ddd, J=8.38, 2.60, 1.45 Hz, 1 H) 8.16 (dd, J=4.85, 1.46 Hz, 1 H) 8.58 (dd, J=2.62, 0.67 Hz, 1 H).

Exemplo 21

Síntese de N-(5-fenil-pirazin-2-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida

[00197] Uma solução de cloridrato de 2-(3-piperidin-4-ilidenometil-fenóxi)-5-trifluormetil-piridina (0,371 g, 1,00 mmol) (a partir do Exemplo 1, Passo 5) e fenil 5-fenilpirazin-2-ilcarbamato (0,291 g, 1,00 mmol) em DMSO (2,5 mL) foi tratada com diisopropiletilamina (0,155 g, 1,2 mmol) e aquecida para 60°C. Após 3 horas, a mistura reacional foi particionada entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada e a camada orgânica foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram lavadas com solução salina e seca por sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (10% de NH_3 1N em MeOH, em diclorometano) para fornecer o composto título (200 mg, 37%) como cristais brancos após trituração em éter dietílico.

MS (APCI 10V) AP+ 532.25 ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.34 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 2.46 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 3.46 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 3.50 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 6.37 (s, 1H) 6.69 (d, J=8.77 Hz, 1 H) 7.01-7.03 (m, 2H) 7.10 (d, J=7.81 Hz, 1 H) 7.19 (d, J=8.59, Hz, 1 H) 7.35-7.39 (m, 2 H) 7.43-7.47 (m, 2 H) 8.02 (dd, J=7.03 Hz, 1.95 Hz, 2H) 8.17 (dd, J=8.78 Hz, 2.15 Hz, 1 H) 8.53 (d, J=2.5 Hz, 1 H) 8.85 (s, 1H) 9.04 (s, 1H) 9.63 (s, 1H).

Exemplo 22

Síntese de N-(5-metil-pirazin-2-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida

Passo 1

Fenil 5-metilpirazin-2-ilcarbamato

[00198] 2-amino-5-metil-pirazina (2,00 g, 21,25 mmol) foi dissolvida em THF (80 mL), arrefecida a 0oC, e tratada com piridina (1,77 g, 22,3 mmol) seguido pela adição em gotejamento de fenilcloroformato (3,49

g, 22,3 mmol) em THF (30 mL). Após agitação por 3 horas, 100 mL de MeCN foi adicionado e a mistura reacional foi reduzida a um volume de 100 mL a vácuo. O composto título como cristais brancos foi coletado por filtração (2,5 g, 55%) e foi utilizado sem purificação adicional.

Passo 2

[00199] Uma solução de cloridrato de 2-(3-piperidin-4-ilidenometil-fenóxi)-5-trifluormetil-piperidina (0,371 g, 1,00 mmol) (a partir do Exemplo 1, Passo 5) e o fenil 5-metilpirazin-2-ilcarbamato (0,214 g, 1,00 mmol, a partir do Passo 1) em DMSO (2,5 mL) foi tratado com diisopropiletilamina (0,155 g, 1,2 mmol) e aquecido para 60oC. Após 3 horas, a mistura reacional foi particionada entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada e a camada orgânica foi extraída novamente como acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e secas sob sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (5% de 1N NH3 em MeOH, em diclorometano) para fornecer o composto título (200 mg, 37%) como cristais brancos após trituração em éter dietílico.

MS (APCI 10V) AP+ 470.22, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.33 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 2.37 (s, 3H) 2.44 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 3.48 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 3.55 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 6.37 (s, 1H) 7.02-7.04 (m, 2H) 7.11 (d, J=7.81 Hz, 1 H) 7.21 (d, J=8.57, Hz, 1 H) 7.39 (t, J= 8.77 Hz, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.19 (dd, J=8.58 Hz, 2.14 Hz, 1H) 8.54 (s, 1 H) 8.89 (s, 1H) 9.04 (s, 1H) 9.36 (s, 1H).

Exemplo 23

Síntese de N-(6-metoxipirazin-2-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida

Passo 1

Fenil 6-metoxipirazin-2-ilcarbamato

[00200] 2-amino-6-metóxi-pirazina (1,00 g, 8 mmol) foi dissolvido em uma mistura de 1:2 THF:MeCN (30 mL), arrefecido a 0oC, e tratado com piridina (0,664 g, 8,3 mmol) seguido por adição gotejante de fenilcloroformato (1,3 g, 8,3 mmol) em THF (10 mL). Após agitar por 18

horas, o sólido branco resultante foi coletado por filtração (1,3 g, 68%) e foi utilizado sem purificação adicional.

Passo 2

[00201] Uma solução de cloridrato de 2-(3-piperidin-4-ilideno-metil-fenóxi)-5-trifluormetil-piridina (0,371 g, 1,00 mmol) (a partir do Exemplo 1, Passo 5) e fenil 6-metoxipirazin-2-ilcarbamato (0,245 f, 1,00 mmol, a partir do Pass 1) em DMSO (2,5 mL) foi tratado com diisopropiletilamina (0,155 g, 1,2 mmol) e aquecido para 60oC. Após 3 horas, a mistura de reação foi particionada entre água e acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e secas sob sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O resíduo foi cristalizado em uma mistura 1:1 de hexanos e éter etílico para fornecer o composto título (310 mg, 69%) como cristais brancos.

MS (APCI 10V) AP+ 486.20; ^{1}H RMN

(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.33 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 2.44 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 3.46 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 3.55 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 3.86 (s, 3H) 6.37 (s, 1H) 7.02-7.04 (m, 2H) 7.10 (d, J=7.62 Hz, 1 H) 7.20 (d, J=8.60, Hz, 1 H) 7.38 (t, J= 8.77 Hz, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 8.20 (dd, J=8.59 Hz, 2.14 Hz, 1H) 8.55 (s, 1 H) 8.58 (s, 1H) 9.25 (s, 1H).

Exemplo 24

Síntese de N-(3-metilpirazin-2-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida

Passo 1

Fenil 3-metilpirazin-2-ilcarbamato

[00202] Uma solução de 2-amino-3-metil-pirazina (1,50 g, 1,37 mmol) em uma mistura de 1:2 THF:MeCN (30 mL), e piridina (0,644 g, 1,44 mmol) foi tratada por gotejamento com fenilcloroformato (1,3 g, 1,44 mmol) em THF (10 mL). Após agitar por 18 horas, a mistura reacional foi concentrada a vácuo a um sólido e foi utilizada sem purificação adicional.

Passo 2

[00203] Uma solução de cloridrato de 2-(3-piperidin-4-ilideno-metil-fenóxi)-5-trifluormetil-piridina (0,510 g, 1,37 mmol) (a partir do Exemplo

1, Passo 5) e fenil 3-metilpirazin-2-ilcarbamato (0,315 g, 1,37 mmol, a partir do Passo 1) em DMSO (2,5 mL) foi tratado com diisopropiletilamina (0,170 g, 1,6 mmol) e aquecido para 60oC. Após 3 horas, a mistura reacional foi particionada entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída novamente com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas lavadas com solução salina e secas sob sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (10% de 1N NH3 em MeOH, em diclorometano) para fornecer o composto títutlo (100 mg, 15%) como cristais brancos após trituração em éter dietílico.

MS (APCI 10V) AP+ 470.22; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.32 (s, 3H) 2.34 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 2.45 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 3.46 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 3.54 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 5.39 (s, 1H) 7.02-7.04 (m, 2H) 7.12 (d, J= 7.60 Hz, 1 H) 7.21 (d, J= 8.20, Hz, 1 H) 7.39 (t, J= 8.01 Hz, 1 H) 8.20 (dd, J= 5.28 Hz, 2.74 Hz, 2H) 8.22 (d, J= 2.54, Hz, 1 H) 8.54 (s, 1 H) 9.12 (s, 1H).

Exemplo 25

Síntese de N-(piperazin-4-il)-4-(3-{[5-trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida

Passo 1

Fenil piridazin-4-ilcarbamato

[00204] Uma solução de 4-aminopiridazina (2,5 g, 26,3 mmol) em uma mistura de 1:1 THF:MeCN (20 mL), e piridina (2,18, 27,6 mmol) foi tratada gota a gota com fenilcloroformato (1,3 g, 27,6 mmol) em THF (10 mL). Após agitação por 18 horas, o sólido resultante foi coletado e seco para prover o composto título (2 g, 37%).

Passo 2

[00205] Uma solução de cloridrato de 2-(3-piperidin-4-ilideno-metil-fenóxi)-5-trifluormetil-piridina (0,371 g, 1,00 mmol) (a partir do Exemplo 1, Passo 5) e fenil piridazin-4-ilcarbamato (0,215 g, 1,00 mmol, a partir do Passo 1) em DMSO (2,5 mL) foi tratado com diisopropiletilamina (0,155 g, 1,2 mmol) e aquecido a 60oC. Após 3 horas, a mistura reacional foi particionada entre água e acetato de etila. A camada orgânica

foi separada e a camada aquosa foi extraída novamente com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e seca sob sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O resíduo foi cristalizado em ums mistura 1:a de hexanos e éter etílico para fornecer o composto título (335 mg, 73%) como cristais brancos.

MS (APCI 10V) AP+ 456.19; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.36 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 2.44 (t, J= 5.46 Hz, 2H+DMSO) 3.49 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 3.56 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 6.39 (s, 1H) 7.03-7.04 (m, 2H) 7.12 (d, J=7.81 Hz, 1 H) 7.21(d, J= 8.79 Hz, 1 H) 7.39 (t, J= 8.77 Hz, 1 H) 7.74 (dd, J= 5.86 Hz, 2.73 Hz, 1H) 8.20 (dd, J= 8.60 Hz, 2.15 Hz, 1H) 8.54 (s, 1 H) 8.58 (s, 1H) 8.85 (d, J= 5.86 Hz, 1H) 9.20 (s, 1H) 9.25(d, J= 2.93 Hz, 1H).

Exemplo 26

Síntese de N-(6-metoxipiridazin-3-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida

Passo 1

Fenil 6-metoxipiridazin-3-ilcarbamato

[00206] Uma solução de 3-amino-6-metoxipiridazina (1,25 g, 10,0 mmol) em uma mistura 1:1 THF:MeCN (20 mL), e piridina (0,83 g, 1,5 mmol) foi tratada gota a gota com fenilcloroformato (1,65 g, 10,5 mmol) em THF (10 mL). Após agitação por 3 horas, o sólido resultante foi coletado e seco para prover o composto título (2 g, 81%).

Passo 2

[00207] Uma solução de cloridrato de 2-(3-piperidin-4-ilideno-metil-fenóxi)-5-trifluormetil-piridina (0,371 g, 1,00 mmol) (a partir do Exemplo 1, Passo 5) e fenil 6-metoxipiridazin-3-ilcarbamato (0,215 g, 1,00 mmol, a partir do Passo 1) em DMSO (2,5 mL) foi tratado com diisopropiletilamina (0,155 g, 1,2 mmol) e aquecida para 60oC. Após 3 horas, a mistura reacional foi particionada entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada e a camada orgânica foi extraída novamente com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e seca sob sulfato de sódio, fitlradas e concentradas. O resíduo foi cristalizado em uma mistura 1:1 de hexanos e éter etílico para fornecer o composto título (365 mg, 75%) como

cristais brancos.

MS (APCI 10V) AP+ 486,10; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.33 (t, J= 5.46 Hz, 2 H) 2.44 (t, J= 5.46 Hz, 2H+DMSO) 3.48 (t J= 5.46 Hz, 2H) 3.55 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 3.93 (s, 3 H) 6.37 (s, 1 H) 7.02-7.04 (m, 2H) 7.11(d, J=9.37 Hz, 2 H) 7.21(d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.39 (t, J= 8.77 Hz, 1 H) 7.86 (d, J= 9.57Hz, 1H) 8.19 (dd, J=8.59 Hz, 2.54 Hz, 1H) 8.54 (s, 1 H) 9.60 (s, 1H).

Exemplo 27

Síntese de N-(6-cloropirazin-2-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida

Passo 1

Fenil 6-cloropirazin-2-ilcarbamato

[00208] Uma solução de 2-amino-6-cloropirazina (2,0 g, 15,44 mmol) em uma mistura de 1:1 THF:MeCN (20 mL), e piridina (1,28, 16,2 mmol) foi tratada gota a gota com fenilcloroformato (2,54 g, 16,2 mmol) em THF (10 mL). Após agitação por 18 horas, o sólido resultante foi coletado e seco para prover o composto título (2 g, 53%).

Passo 2

[00209] Uma solução de cloridrato de 2-(3-piperidin-4-ilideno-metil-fenóxi)-5-trifluormetil-piridina (0,370 g, 1,00 mmol) (a partir do Exemplo 1, Passo 5) e fenil 6-cloropirazin-2-ilcarbamato (0,262 g, 1,00 mmol, a partir do Passo 1) em DMSO (2,5 mL) foi tratado com diisopropiletilamina (0,170 g, 1,6 mmol) e aquecido para 60oC. Após 3 horas, a mistura reacional foi particionada entre água e acetato de etila. As camadas de orgânicas foram lavadas com solução salina e secas sob sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (5% de 1N NH3 em MeOH, em diclorometano) para fornecer o composto título (175 mg, 36%) como cristais brancos após trituração em éter dietílico.

MS (APCI 10V) AP+ 490.13 ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.32 (s, 3H) 2.34 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 2.45 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 3.46 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 3.54 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 6.39 (s, 1H) 7.02-7.04 (m, 2H) 7.12 (d, J= 7.60 Hz, 1 H) 7.21 (d, J= 8.20, Hz, 1 H) 7.39 (t, J= 8.01 Hz, 1 H) 8.20 (dd, J= 5.28 Hz, 2.74 Hz, 2H) 8.25 (s, 1 H) 9.0 (s, 1 H) 9.90 (s, 1H).

Exemplo 28

Síntese de 4-(3-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(6-bromopiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

Passo 1

Fenil 6-bromopiridin-3-ilcarbamato

[00210] A uma solução de 2-bromo-5-aminopiridina (3,0 g, 17,3 mmol) em THF (44 mL) arrefecida a 0oC foi adicionado piridina (1,8 mL, 21,7 mmol) seguido por fenilcloroformato (2,3 mL, 18,2 mmol). Um precipitado formado e a reação foi agitada a 0oC por 1 hora. A reação foi agitada a TA por uma noite e extinta com HCl 1N. A mistura foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, NaHCO3 aquoso saturado e solução salina, seca sob Na2SO4 e concentrada para dar o composto título como um sólido bege (4,81 g, 94% produção).

Passo 2

[00211] A uma solução de fenil 6-bromopiridin-3-ilcarbamato (1,03 g, 3,5 mmol) em DMSO (5 mL) foi adicionado 2-(3-piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)-5-(trifluormetil)piridina (1,3 g, 3,51 mmol) seguido por trietilamina (0,98 mL, 7,01 mmol). A reação foi agitada a 60°C por uma noite e então permitida arrefecer a TA. A mistura de reação foi particionada entre EtOAc e água. A camada orgânica foi lavada com solução salina, seca sob MgSO4 e concentrada. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (0-5% MeOH/CH_2Cl_2) forneceu o composto título como um óleo, que espumou na bomba (1,76 g, 94%).

MS (APCI 10V) AP+2 535.08; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.46 (t, 2 H) 2.59 (t, 2 H) 3.50 (t, 2 H) 3.59 (t, 2 H) 6.40 (s, 1 H) 6.47 (br. s., 1 H) 6.97 - 7.03 (m, 3 H) 7.08 (d, 1 H) 7.36 - 7.41 (m, 2 H) 7.87 - 7.92 (m, 2 H) 8.20 (d, 1 H) 8.43 (d, 1 H).

Exemplo 29

Síntese de 4-(3-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(2-fluorfenil)piperidina-1-carboxamida (PF-04551858)

[00212] A uma solução de cloridrato de 2-(3-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)-5-(trifluormetil)piridina (0,150 g) e trietilamina

(0,124 mL, 2,20 equiv) em diclorometano (2 mL, 0,2 M) foi adicionado 4-fluorfenil isocianato (0,050 mL, 1,1 equiv). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com diclorometano (2x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água e solução salina, secos sob sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. O resíduo foi puruficado por cromatografia em sílica gel (0-10% acetato de etila/diclorometano) para dar o composto título como um sólido branco (0,172 g, 90% produção).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.47 (2 H, t, J=6.0 Hz), 2.61 (2 H, t, J=5.6 Hz), 3.52 (2 H, t, J=6.0 Hz), 3.61 (2 H, t, J=5.8 Hz), 6.41 (1 H, s), 6.84 (1 H, d, J=3.5 Hz), 6.94 - 7.05 (5 H, m), 7.07 - 7.12 (2 H, m), 7.39 (1 H, t, J=7.8 Hz), 7.90 (1 H, dd, J=8.8, 2.5 Hz), 8.10 (1 H, td, J=8.2, 1.7 Hz), 8.44 (1 H, dd, J=1.6, 0.8 Hz).

Exemplo 30

Síntese de 4-(3-(5-cianopiridin-2-ilóxi)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

[00213] Uma solução de trifluoracetato de 2-(3-piperidin-4-ilideno-metil-fenóxi)-5-cianopiridina (0,280 g, 0,72 mmol) e fenil piridin-3-ilcarbamato (0,154 g, 0,72 mmol) em DMSO (2,0 mL) foi tratada com diisopropiletilamina (0,170 g, 1,6 mmol) e aquecida para 60oC. Após 3 horas, a mistura de reação foi particionada entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída novamente com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e secas sob sulfato de sódio, fitlradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (5% de NH_3 1N em MeOH, em diclorometano) para fornecer o composto título (155 mg, 52%) como cristais brancos após trituração em éter dietílico.

MS (APCI 10V) AP+ 412.16. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.34 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 2.45 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 3.46 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 3.54 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 6.39 (s, 1H) 7.02-7.04 (m, 2H) 7.12 (d, J= 7.60 Hz, 1 H) 7.21 (d, J= 8.20. Hz, 1 H) 7.25-7.27 (m, 1H) 7.39 (t, J= 8.01 Hz, 1 H) 7.83 (dd, J= 5.28 Hz. 2.74 Hz, 2H) 8.10 (d, J= 2.86 Hz,1 H) 8.25 (s, 1H) 8.30 (s, 1H) 8.8 (m, 1H) 8.75 (s, 1H).

Exemplo 31

Síntese de N-(piridin-3-il)-4-(3-{[fenil-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida

Passo 1

2-(3-Piperidin-4-ilideno-metil-fenóxi)-benzeno

[00214] Uma mistura de tert-butil 4-(3-hidroxibenzilideno)piperidina-1-carboxilato (500 mg, 1,73 mmol), ácido fenilborônico (418 mg, 3,43 mmol), acetato cúprico (314 mg, 1,73 mmol), trietilamina (1,21 mL, 1,8 mmol), e pulverizado tamanho 4Å (300 mg) em diclorometano (15 mL) foi agitado por 18 horas em temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com solvente adicional e filtrado para remover o material sólido, lavado sucessivamente com NaOH 1N e solução salina, e seca sob Na2SO4 para prover um óleo marrom. Este material foi purificado por cromatografia em coluna (1:4 acetato de etila:heptano) para prover o material Boc-protegido intermediário (190 mg, 33%). Este material foi dissolvido em diclorometano (20 mL) e agitado com ácido trifluoracético (1 mL) por 3 dias em temperatura ambiente. A reação foi concentrada para uma espuma que foi dissolvida em tolueno e re-evaporada para dar o composto título que foi utilizado na próxima reação.

Passo 2

[00215] Uma solução de 2-(3-piperidin-4-ilideno-metil-fenóxi)-benzeno (0,068 g, 0,26 mmol, a partir do passo 1) e fenil 3-piridin-3-ilcarbamato (0,100 g, 0,47 mmol) em DMSO (2,0 mL) foi tratada com diisopropiletilamina (0,170 g, 1,6 mmol) e aquecido para 60oC. Após 3 horas, a mistura reacional foi particionada entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída novamente com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaOH 1 N e solução salina, seca sob sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificada por cromatografia em sílica gel (10% de metanol em acetato de etila) para fornecer o composto título (40 mg, 40%) como cristais brancos após trituração

em éter dietílico.

MS (APCI 10V) AP+ 386.11; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.32 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 2.41 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 3.43 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 3.53 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 6.35 (s, 1H) 6.80 (s, 1 H) 6.83 (dd, J= 8.19 Hz, 2.14 Hz, 1H) 7.00 (m, 3 H) 7.12 (t, J= 7.39 Hz, 1 H) 7.23 (dd, J= 8.38 Hz, 4.68 Hz, 2H) 7.31-7.39 (m, 4H) 7.64 (dd, J= 8.39 Hz, 3.9 Hz, 1H) 8.10 (d, J=4.67 Hz,1 H) 8.60 (s, 1H) 8.70 (s, 1H) .

Exemplo 32

Síntese de N-(piridazin-3-il)-4-(3-{[fenil-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida

[00216] Uma solução de 2-(3-piperidin-4-ilideno-metil-fenóxi)-benzeno (0,068 g, 0,26 mmol, a partir do passo 1) e fenil piridazin-3-ilcarbamato (0,100 g, 0,47 mmol) em DMSO (2,0 mL) foi tratado com diisopropiletilamina (0,170 g, 1,6 mmol) e aquecido para 60oC. Após 3 horas, a mistura de reação foi particionada entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída novamente com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaOH 1N e solução salina, secas sob sulfato de sódio, filtradas e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (10% em metanol em acetato de etila) para fornecer o composto título (45 mg, 50%) como cristais brancos após trituração em éter dietílico.

MS (APCI 10V) AP+ 387.11; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.32 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 2.41 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 3.43 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 3.53 (t, J= 5.46 Hz, 2H) 6.34 (s, 1H) 6.79 (d, J =1.76 Hz, 1 H) 6.83 (dd, J= 7.41Hz, 2.54 Hz, 1H) 7.00 (m, 3 H) 7.12 (t, J= 2.14 Hz, 1 H) 7.31-7.39 (m, 4H) 7.52 (dd, J= 8.97 Hz, 4.68 Hz, 1H) 7.96 (d, J= 9,16 Hz,1 H) 8.90 (d, J =4.72, 1H) 9.84 (s, 1H).

Exemplo 33

Síntese de 4-{3-[(5-bromopiridin-2-il)óxi]benzilideno}-N-piridin-3-ilpiperidina-1-carboxamida

Passo 1

3-(5-Bromopiridin-2-ilóxi)fenil)metanol

[00217] 3-Hidroximetil-fenil (3,205 g, 25,82 mmol), 5-bromo-2-fluorpiridina (5,00 g, 28,4 mmol) e 3-hidroximetil-fenol (9,26 g, 28,4 mmol) foram suspensos em DMSO (40 mL) e aquecido a 100°C. Após

agitação por 16 horas, a mistura de reação foi particionada entre água (400 mL) e acetato de etila (400 mL). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída novamente com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas sob sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica (10-60%, EtOAc: heptano) para fornecer o produto desejado (5,71 g, 79% produção) como um óleo claro.

MS (APCI) M+1= 280,0; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,82 (s, 1 H) 4,70 (s, 2 H) 6,84 (dd, J=8,58, 0,68 Hz, 1 H) 7,00 - 7,06 (m, 1 H) 7,13 (t, J=1,75 Hz, 1 H) 7,17 - 7,23 (m, 1 H) 7,36 (t, J=7,80 Hz, 1 H) 7,76 (dd, J=8,77, 2,53 Hz, 1 H) 8,20 (dd, J=2,63, 0,49 Hz, 1 H).

Passo 2

5-bromo-2-(3-clorometil)fenóxi)piridina

[00218] 3-(5-bromopiridin-2-ilóxi)fenil)metanol (3,00 g, 10,7 mmol), em diclorometano (30 mL), foi arrefecida a 0oC, e tratado gota a gota com cloreto de tionila (0,86 mL, 11,8 mmol). A mistura reacional foi permitida para aquecer a temperatura ambiente e foi agitada por 1 hora. Tolueno (5 mL) foi adicionado e a mistura foi concentrado por evaporação. O resíduo foi evaporado foi novamente a partir de tolueno e seco sobre alto vácuo para fornecer o produto desejado (3,09 g, 97% produção) como um semi-sólido branco.

MS (APCI) M+1= 300,0; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 4,64 (s, 2 H) 6,93 (dd, J=8,68, 0,68 Hz, 1 H) 7,07 (ddd, J=8,19, 1,17, 0,97 Hz, 1 H) 7,15 - 7,21 (m, 1 H) 7,24 - 7,30 (m, 1 H) 7,40 (t, J=7,90 Hz, 1 H) 7,94 (dd, J=8,77, 2,53 Hz, 1 H) 8,19 (dd, J=2,53, 0,58 Hz, 1 H).

Passo 3

Dietil 3-(5-bromopiridin-2-ilóxi)benzilfosfonato

[00219] 5-bromo-2-(3-(clorometil)fenóxi)piridina (3,08 g, 10,3 mmol) a partir do Passo 2 foi tratado puro com trietilfosfito (2,65 mL, 15,5 mmol) e aquecido para 150°C. Após 5 horas, a mistura reacional foi removido a partir do banho de aquecimento e tratado lentamente com heptano até um um óleo precipitado da solução. Acetato de etila foi adicionado até a mistura se tornar homogênea. Heptano foi lentamente adicionado novamente (em uma temperatura mais arrefecida) até um

precipitado branco formado. Após a adição de mais heptano e agitação por 15 minutos, o precipitado foi filtrado para fornecer um sólido branco (3,35 g, 81% de produção).

MS (APCI) M+1= 400.0; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.26 (t, J=7.02 Hz, 6 H) 3.17 (d, J=21.64 Hz, 2 H) 3.98 - 4.08 (m, 4 H) 6.84 (d, J=8.77 Hz, 1 H) 7.00 - 7.05 (m, 1 H) 7.08 (q, J=2.21 Hz, 1 H) 7.15 - 7.20 (m, 1 H) 7.35 (t, J=7.90 Hz, 1 H) 7.77 (dd, J=8.58, 2.53 Hz, 1 H) 8.21 (d, J=2.73 Hz, 1 H).

Passo 4

Tert-butil 4-(3-(5-bromopiridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato

[00220] Dietil 3-(5-bromopiridin-2-ilóxi)benzilfosfonato (2,00 g, 5,00 mmol) a partir do Passo 3 e 1, 4, 7, 10, 13-pentaoxaciclopentadecano (15-Coroa-5, 0,025 mL, 0,13 mmol) foram combinados em THF (7 mL). A mistura foi arrefecida a 0oC e o hidreto de sódio (210 mg, 60% dispersão em óleo mineral, 5,25 mmol) foi adicionado. A reação foi aquecida em temperatura ambiente, agitada por 30 minutos e então arrefecida de volta a 0oC. Uma solução de éster tert-butílico 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (1,05 g, 5,25 mmol) em THF (4 mL) foi adicionado e a reação foi aquecida para temperatura ambiente. Após 16 horas, uma quantidade adicional de hidreto de sódio (ponta de espátula) foi adicionado e a mistura foi agitada em um adicional de 6 horas. Água foi adicionada e a mistura foi extraída duas vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas sob sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas para um óleo amarelo. Este material foi cristalizado a partir de éter isopropílico/heptano quente. O sobrenadante foi decantado e o sólido foi lavado com heptano e seco a vácuo para fornecer o composto título (1,37 g, 62% produção) como um sólido creme de leite.

MS (APCI) M-100= 345.0; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (s, 9 H) 2.30 - 2.37 (m, 2 H) 2.44 - 2.50 (m, 2 H) 3.38 - 3.44 (m, 2 H) 3.48 - 3.54 (m, 2 H) 6.35 (s, 1 H) 6.65 (dd, J=8.77, 0.58 Hz, 1 H) 6.94 - 7.00 (m, 2 H) 7.03 - 7.07 (m, 1 H) 7.35 (t, J=7.80 Hz, 1 H) 7.78 (dd, J=8.67, 2.63 Hz, 1 H) 8.23 (dd, J=2.53, 0.58 Hz, 1 H).

Passo 5

Trifluoracetato de 5-bromo-2-(3-(piperidin-4-ilidenometil)fenóci)piridina

[00221] Tert-butil-4-(3-(5-bromopiridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato (1,36 g, 3,05 mmol) a partir do Passo 4 foi dissolvido em CH_2Cl_2 (15 mL) e tratado com ácido trifluoracético (6 mL). Após 2 horas, tolueno foi adicionado e a reação foi concentrado a vácuo. Após evaporar novamente a partir de tolueno, o resíduo foi seco a vácuo para fornecer o composto título (2,08 g, produção quantitativa baseada em 3 eq de ácido trifluoracético) como um óleo laranja. Este material foi dissolvido em acetonitrila (0,33 mmol/mL) e utilizada no próximo passo.

Passo 6

[00222] Trifluoracetato de 5-bromo-2-(3-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)piridina (1 mmol, a partir do Passo 5) em acetonitrila (3 mL) foi tratada com fenil piridin-3-ilcarbamato (236 mg, 1,10 mmol) e diisopropiletilamina (0,52 mL, 3,00 mmol) e agitado em temperatura ambiente. Após 2 horas, a reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (0-7% etanol (contendo 11% aq NH_4OH):diclorometano) para fornecer o composto título (0,340 g, 73%) como uma espuma branca.

MS (APCI) M+1 = 466.0; ^{1}H RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.07 (br s, 1 H) 2.44 - 2.50 (m, 2 H) 2.57 - 2.63 (m, 2 H) 3.50 - 3.56 (m, 2 H) 3.60 - 3.66 (m, 2 H) 6.40 (s, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 6.86 (dd, J=8.77, 0.58 Hz, 1 H) 6.98 - 7.02 (m, 2 H) 7.04 - 7.09 (m, 1 H) 7.23 - 7.27 (m, 1 H) 7.37 (t, J=7.90 Hz, 1 H) 7.78 (dd, J=8.58, 2.63 Hz, 1 H) 8.02 - 8.07 (m, 1 H) 8.23 (dd, J=2.63, 0.68 Hz, 1 H) 8.27 (dd, J=4.68, 1.36 Hz, 1 H) 8.49 (d, J=2.34 Hz, 1 H)

Exemplo 34

Síntese de 4-(3-(5-bromopirin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida

[00223] Trifluoracetato de 5-bromo-2-(3-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)piridina (1 mmol, a partir do Passo 5), em acetonitrila (3 mL) foi tratada com piridazin-3-ilcarbamato de etila (184 mg, 1,10 mmol) e diisopropiletilamina (0,52 mL, 3,00 mmol) e foi aquecido a 180oC em um microondas por 40 minutos. A mistura de reação foi

concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (0-6% etanol (contendo 11% aq NH_4OH):diclorometano) para fornecer uma espuma amarelo clara (168 mg, 36% produção).

MS (APCI) M+1 = 466.0; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.48 (t, J=5.46 Hz, 2 H) 2.58 - 2.65 (m, 2 H) 3.60 (t, J=5.75 Hz, 2 H) 3.65 - 3.74 (m, 2 H) 6.42 (s, 1 H) 6.86 (dd, J=8.67, 0.49 Hz, 1 H) 6.96 - 7.03 (m, 2 H) 7.07 (d, J=7.60 Hz, 1 H) 7.38 (t, J=7.80 Hz, 1 H) 7.44 (dd, J=9.16, 4.48 Hz, 1 H) 7.79 (dd, J=8.77, 2.53 Hz, 1 H) 8.24 (dd, J=2.53, 0.39 Hz, 1 H) 8.26 - 8.37 (m, 1 H) 8.79 (br. s, 1 H).

Exemplo 35

Síntese de 4-(3-(5-bromopiridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(3,4-dimetilisoxazol-5-il)piperidina-1-carboxamida

[00224] Trifluoracetato de 5-bromo-2-(3-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)piridina (0,584 mmol, a partir do Passo 5), em acetonitrila (1,75 mL) foi tratado com 3,4-dimetilisoxazol-5-ilcarbamato de fenila (100 mg, 0,467 mmol, preparado de acordo com o procedimento descrito em Synthesis, 1997, 1189-1194 a partir 3,4-dimetilisoxazol-5-amina) e diisopropiletilamina (0,305 mL, 1,75 mmol) e agitado em temperatura ambiente. Após 2 horas, a reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (0-6% etanol (contendo 11% de NH_4OH aq):diclorometano) para fornecer um oleo claro que foi evaporado a partir de éter isopropílico/diclorometano e evaporado novamente a partir de éter dietílico/diclorometano para dar o composto título (0,200 g, 96% produção) como uma espuma branca.

MS (APCI) M+1 = 483.1. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.89 (s, 3 H) 2.20 (s, 3 H) 2.43 - 2.49 (m, 2 H) 2.56 - 2.62 (m, 2 H) 3.45 - 3.52 (m, 2 H) 3.56 - 3.62 (m, 2 H) 6.41 (br. s, 1 H) 6.81 (br. s, 1 H) 6.86 (dd, J=8.68, 0.49 Hz, 1 H) 6.95 - 7.02 (m, 2 H) 7.04 - 7.09 (m, 1 H) 7.37 (t, J=7.90 Hz, 1 H) 7.79 (dd, J=8.58, 2.53 Hz, 1 H) 8.22 - 8.24 (m, 1 H).

Exemplo 36

Síntese de 4-(3-(5-bromopirimidin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

Passo 1

(3-(5-bromopirimidin-2-ilóxi)fenil)metanol

[00225] Álcool 3-hidroxibenzílico (1,50 g, 12,1 mmol) e 2-cloro-5-

bromopirimidina (2,57 g, 13,3 mmol) foram suspensos em DMSO (20 mL), tratado com carbonato de césio (4,35 g, 13,4 mmol) e aquecido a 110oC. Após 16 horas, a mistura reacional foi arrefecida e particionada entre água (200 mL) e heptano:acetato de etila (1:1, 200 mL). A camada orgânica foi separada e a aquosa foi extraída novamente com heptano:acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas sob sulfato de sódio; filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica (20-70% EtOAc:heptano) para fornecer o composto título (0,790 g, 23% produção) como um óleo amarelo claro. SM

(APCI) M+1 = 281,0. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,74 (s, 2 H) 7,08 - 7,14 (m, 1 H) 7,20 - 7,23 (m, 1 H) 7,25 - 7,30 (m, 1 H) 7,43 (t, J=7,80 Hz, 1 H) 8,57 (s, 2 H).

Passo 2

5-bromo-2-(3-(clorometil)fenóxi)pirimidina

[00226] (3-(5-bromopirimidin-2-ilóxi)fenil)metanol (0,790 g, 2,81 mmol) em diclorometano (9 mL) foi arrefecido a 0°C e tratado gota a gota com cloreto de tionila (0,215 mL, 2,95 mmol). A mistura reacional foi permitida aquecer para temperatura ambiente e agitada por 1 hora. Tolueno (5 mL) foi adicionado e a mistura foi concentrada para dar o composto título (0,815 g, 97% produção) como um semi-sólido. SM (APCI) M + 1 – 299,0.

Passo 3

3-(5-bromopirimidin-2-ilóxi)benzilfosfonato de dietila

[00227] 5-bromo-2-(3-(clorometil)fenóxi)piridimida (810 mg, 2,70 mmol) foi tratado com trietil fosfito (1 mL, 2,2 mmol), e aquecido a 150oc. Após 16 horas, a mistura reacional foi removida a partir do aquecimento e acetato de etila (cerca de 3 mL) seguido por heptano foram adicionados. Como a mistura reacional foi arrefecida um precipitado oleoso foi formado. A mistura foi feita homogênea por adição de acetato de etila. Heptano foi adicionado gota a gota até um sólido branco precipitado. Heptano adicional foi adicionado e o sólido foi fil-

trado, lavado com heptano e seco a vácuo para fornecer o composto título (0,737 g, 68% produção) como um sólido branco.

MS (APCI) M+1 = 401; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.26 (t, J=6.92 Hz, 6 H) 3.18 (d, J=21.64 Hz, 2 H) 3.98 - 4.10 (m, 4 H) 7.06 - 7.11 (m, 1 H) 7.15 (q, J=2.01 Hz, 1 H) 7.20 - 7.26 (m, 1 H) 7.35 - 7.42 (m, 1 H) 8.56 (s, 2 H).

Passo 4

Tert-butil 4-(3-(5-bromopirimidin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato

[00228] 3-(5-bromopirimidin-2-ilóxi)benzilfosfonato de dietila (0,700 g, 1,74 mmol) a partir do Passo 3 e 1, 4, 7, 10, 13-pentaoxaciclopentadecano (15-Coroa-5, 0,017 mL, 0,087 mmol) foram suspensos em THF (2 mL). A mistura foi arrefecida a 0oC e hidreto de sódio (84 mg, 60% de dispesão em óleo mineral, 2,1 mmol) foi adicionado. A reação foi aquecida para temperatura ambiente, agitada por 30 minutos e então arrefecida de volta para 0oC. Uma solução de éster tert-butílico do ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (0,452 g, 2,27 mmol) em THF (1,5 mL) foi adicionado e a reação foi aqeucida em temperatura ambiente. Após 40 horas, água foi adicionada e a mistura foi extraída duas vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, solução salina, seca sob sulfato de sódio anidro, fitlradas e concentradas para um óleo laranja (cerca de 1 g). Este material foi purificado por cromatografia flash em sílica (10-40% EtOAc:heptano) para fornecer o composto título (0,285 g, 37% produção).

MS (APCI) M-100= 346; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 (s, 9 H) 2.30 - 2.37 (m, 2 H) 2.43 - 2.52 (m, 2 H) 3.37 - 3.45 (m, 2 H) 3.48 - 3.55 (m, 2 H) 6.36 (s, 1 H) 6.99 - 7.07 (m, 2 H) 7.11 (d, J=7.80 Hz, 1 H) 7.39 (t, J=7.90 Hz, 1 H) 8.58 (s, 2 H).

Passo 5

Trifluoracetato de 5-bromo-2-(3-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)pirimidina

[00229] Tert-butil 4-(3-(5-bromopiridimidin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato (0,285 g, 0,629 mmol) foi

suspenso em diclorometano (4 mL) e tratado com ácido trifluoracético (2 mL). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas. Tolueno foi adicionado e a reação foi concentrada a vácuo. Após evaporar novamente a partir tolueno, o resíduo foi seco a vácuo para fornecer o composto título (0,385 g, produção quantitativa baseada em 2,3 eq de ácido trifluoracético) como um óleo laranja. Este material foi dissolvido em acetonitrila (3 mL) e utilizada no próximo passo.

Passo 6

[00230] Trifluoracetato de 5-bromo-2-(3-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)pirimidina (0,315 mmol, a partir do Passo 5), em acetonitrila (1,5 mL) foi tratado com piridin-3-ilcarbamato de fenila (75 mg, 0,35 mmol, preparado de acordo com o procedimento descrito na Synthesis, 1997, 1189-1194 a partir de 3-aminopiridina) e diisopropiletilamina (0,192 mL, 1,10 mmol) e agitada em temperatura ambiente. Após 72 horas, a reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (0-10% etanol (contendo 11% de NH_4OH aq:diclorometano) para fornecer o compost o título (0,114 g, 78% produção) como uma espuma branca.

MS (APCI) M+1 = 466; (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.48 (t, J=5.38 Hz, 2 H) 2.61 (t, J=5.38 Hz, 2 H) 3.59 - 3.63 (m, 2 H) 3.68 - 3.73 (m, 2 H) 6.41 (s, 1 H) 7.01 - 7.09 (m, 2 H) 7.12 (d, J=7.80 Hz, 1 H) 7.40 (t, J=7.80 Hz, 1 H) 7.43 - 7.48 (m, 1 H) 7.89 (br. s., 1 H) 8.21 (d, J=4.29 Hz, 1 H) 8.48 (d, J=8.97 Hz, 1 H) 8.58 (s, 2 H) 8.88 (br. s, 1 H).

Exemplo 37

Síntese de 4-(3-(5-bromopirimidin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida

[00231] Trifluoracetato de 5-bromo-2-(3-(piperidin-4-ilidenometil)denóci)pirimidina (0,315 mmol, a partir do Passo 5), em acetonitrila (1,5 mL) foi tratado com fenil piradazin-3-ilcarbamato (75 mg, 0,35 mmol) e diisopropiletilamina (0,192 mL, 1,10 mmol) e agitado em temperatura ambiente por 72 horas. A mistura reacional foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia flash sílica gel (0-

10% etanol (contendo 11% de NH_4OH aq):diclorometano) para fornecer o composto título (0,099 g, 67% produção) como uma espuma branca.

MS (APCI) M + 466.0; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.50 (t, J=5.56 Hz, 2 H) 2.63 (t, J=5.65 Hz, 2 H) 3.59 - 3.67 (m, 2 H) 3.73 (t, J=4.39 Hz, 2 H) 6.44 (s, 1 H) 7.02 - 7.09 (m, 2 H) 7.12 (d, J=7.60 Hz, 1 H) 7.41 (t, J=7.90 Hz, 1 H) 7.49 (dd, J=9.06, 4.58 Hz, 1 H) 8.41 - 8.50 (m, 1 H) 8.59 (s, 2 H) 8.78 (br. s, 1 H).

Exemplo 38

Síntese de 4-(3-(5-ciclopropilpiridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridin-3-il)piperidin-1-carboxamida

Passo 1

Tert-butil 4-(3-(5-ciclopropilpiridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato

[00232] A uma solução de tert-butil 4-(3-(5-bromopiridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato (Exemplo 33, passo 4) (1,64 g, 3,68 mmol) em tolueno (12 mL) e água (0,6 mL) sob uma atmosfera de N2 foi adicionado ácido ciclopropil borônico (410 mg, 4,77 mmol), fosfato de potássio (2,24 g, 12,9 mmol), tricicloexil fosfina (103 mg, 0,367 mmol) e acetato de paládio (41,2 mg, 0,184 mmol). A mistura foi aquecida a 80°C por uma noite. A reação foi arrefecida para TA e água foi adicionada. A mistura foi extraída com acetato de etila e a camada orgânica foi lavada com solução salina, seca em MgSO4 e concentrada. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (0-50% EtOAc/hexano) deu um composto título como um óleo que solidificou na bomba de vácuo (1,3 g, 87% produção).

Passo 2

Trifluoracetato de 5-ciclopropil-2-(3-piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)piridina

[00233] A uma solução de tert-butil 4-(3-(5-ciclopropilpiridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato (350 mg, 0,861 mmol) em CH2Cl2 (10 mL) foi adicionado ácido trifluoracético (2 mL, 25,8 mmol). A reação foi agitada em TA por uma noite. A reação foi concentrada

para dar um óleo. CH_2Cl_2 foi adicionada e a mistura foi concentrada novamente para dar o composto título como um óleo (253 mg, 70% produção).

Passo 3

[00234] Para uma solução de trifluoracetato de 5-ciclopropil-2-(3-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)piridina (125 mg, 0,408 mmol) em DMSO (5 mL) foi adicioando fenil piridin-3-ilcarbamato (87,4 mg, 0,408 mmol) seguido por trietilamina (0,12 mL, 0,82 mmol). A reação foi aquecida a 60°C por uma noite e então seguida por arrefeciemento para TA. A mistura reacional foi particionado entre EtOAc e água. A camada orgânica foi seca e concentrada. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (0-5% MeOH/CH2Cl2) forneceu o composto título como uma espuma branca (101 mg, 58% produção).

MS (APCI 10V)

AP+2 427.07; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.61 - 0.68 (m, 2 H) 0.93 - 0.99 (m, 2 H) 1.55 (s, 1 H) 1.81 - 1.89 (m, 1 H) 2.45 (t, 2 H) 2.58 (t, 2 H) 3.50 (t, 2 H) 3.60 (t, 2 H) 6.38 (s, 1 H) 6.44 (s, 1 H) 6.80 (d, 1 H) 6.94 (br. s., 1 H) 6.96 - 7.01 (m, 2 H) 7.20 - 7.23 (m, 1 H) 7.29 - 7.35 (m, 2 H) 7.99 - 8.01 (m, 1 H) 8.26 (d, 1 H) 8.42 (d, 1 H).

Exemplo 39

Síntese de 4-(3-(5-ciclopropilpiridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridazin-3-il)piperidin-1-carboxamida

Passo 1

[00235] A uma solução de 6-cloropiridazin-3-amina (19,2 g, 148 mmol) em EtOH (500 mL) foi adicionado 10% de catalisador Pd em carbono 1940 (não reduzido, 55% de água). Trietilamina (50 mL) foi adicionado e a mistura foi hidrogenada sob 500 psi/mol por 1,9 horas. A reação foi filtrada e o etanol foi lavada com NH_4Cl aquoso. A camada orgânica foi concentrada para dar o composto título como um sólido branco (11 g, 78% produção). MS (APCI 10V) AP+1 96,2.

Passo 2

Fenil piridazin-3-ilcarbamato

[00236] A uma suspensão de piridazin-3-amina (5 g, 50 mmol) em

THF (50 mL) e CH3CN (70 mL) foi adicionado piridina (5,10 mL, 63,1 mmol) seguido por cloroformato de fenila (6,95 mL, 55,2 mmol) lentamente. A reação foi agitada por uma noite. A reação foi filtrada para remover o precipitado. O filtrado foi concentrado e então tomado em CH_2Cl_2 que foi lavado com água. A camada orgânica foi seca utilizando separadores de fase SPE e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sílica gel (0-5% MeOH/CH_2Cl_2). Um produto não desejado eluiu primeiro seguido pelo composto título que foi concentrado para dar um sólido branco (7,5 g, 70% produção).

MS (APCI 10V) AP+1 216.12; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.20 - 7.24 (m, 2 H) 7.25 - 7.28 (m, 1 H) 7.39 - 7.44 (m, 2 H) 7.64 - 7.69 (m, 1 H) 8.05 (dd, 1 H) 8.94 (dd, 1 H) 11.34 (s, 1 H).

Passo 3

[00237] A uma solução de trifluoracetato de 5-ciclopropil-2-(3-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)piridina (0,972 g, 3,17 mmol) em CH3CN (10 mL) foi adicionado fenil piridazin-3-ilcarbamato (0,751 g, 3,49 mmol) seguido por diisopropiletilamina (2,76 mL, 15,9 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 dias. A mistura reacional foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (0-15% EtOA/CH2Cl2) para fornecer o composto título como uma espuma branca (1,19 g). Recristalização a partir de éter diisopropílico quente com umas poucas gotas de metanol forneceu o composto título como um sólido branco (0,857 g, 63% produção).

MS (APCI 10V) AP+2 428.09; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.61 - 0.67 (m, 2 H) 0.93 - 0.99 (m, 2 H) 1.82 - 1.90 (m, 1 H) 2.45 (t, 2 H) 2.53 (t, 2 H) 3.54 (t, 2 H) 3.64 (t, 2 H) 6.39 (s, 1 H) 6.79 - 6.82 (m, 1 H) 6.92 - 6.96 (m, 1 H) 6.96 - 7.01 (m, 2 H) 7.30 - 7.35 (m, 2 H) 7.38 - 7.42 (m, 1 H) 7.73 (br. s., 1 H) 8.01 (d, 1 H) 8.29 (d, 1 H) 8.82 (d, 1 H).

Exemplo 40

Síntese de 4-(3-(6-metilpiridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

Passo 1

(3-(6-Metilpiridin-2-ilóxi)fenil)metanol

[00238] 3-Hidroximetil-fenol (3,69 g, 29,7 mmol), 2-flúor-6-metil-piridina (3,00 g, 27 mmol), e carbonato de césio (9,68 g, 29,7 mmol) foram suspensos em dimetilsulfóxido (25 ml) e aquecido para 110oC. Após agitar por 16 horas, a reação foi particionada entre água (250 mL) e acetato de etila (250 mL). A camada orgânica foi separada e a aquosa foi extraída novamente com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (10-50%, EtOAc:heptano) para fornecer o composto título (3,72 g, 64% produção) como um sólido branco.

Passo 2

2-(3-clorotmetil)fenóxi)-6-metilpiridina

[00239] (3-(6-metilpiridin-2-ilóxi)fenil)metanol a partir do Passo 1 (3,7 g, 17 mmol), em diclorometano (50 mL), foi arrefecido 0oC, e tratado gota a gota com cloreto de tionila (1,50 mL, 20,6 mmol). A mistura reacional foi permitida aquecer em temperatura ambiente e foi agitada por 3 horas. Bicarbonato de sódio aquoso saturado (20 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada a TA por 5 minutos. A camada orgânica foi separada, seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada por evaporação para fornecer o composto título (4,0 g, 99% produção) como um óleo.

Passo 3

3-(6-metilpiridin-2-ilóxi)benzilfosfonato de dietila

[00240] 2-(3-(clorometil)fenóxi)-6-metilpiridina (4,0 g, 17 mmol) a partir do Passo 2 foi tratada pura com trietilfosfito (3,67 mL, 21,4 mmol) e aquecido a 150 °C. Após 16 horas, a mistura reacional foi arrefecida em temperatura ambiente e particionada entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada e a aquosa foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio,

filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (30-60% EtOAc:CH_2Cl_2) para fornecer o composto título (4,7 g, 82% produção) como um óleo denso.

Passo 4

Tert-butil 4-(3-(6-metilpiridin-2-ilóxi)benzilideno)piridina-1-carboxilato

[00241] 3-(6-metilpiridin-2-ilóxi)benzilfosfonato de dietila (4,7 g, 14 mmol) a partir do Passo 3 e 1, 4, 7, 10 , 13-pentaoxaciclopentadecano (15-Coroa-5, 0,05 mL, 0,28 mmol) foram combinados em THF (150 mL). Hidreto de sódio (617 mg, 60% de dispersão em óleo mineral, 15,4 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada por 30 minutos e então uma solução de éster tert-butílico com ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (3,07 g, 15,4 mmol) em THF (15 mL) foi adicionado. Após 16 horas, água foi adicionada e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2x200 mL) e a camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio anidro filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (10-30%, EtOAc:heptano) para fornecer o composto título (4,4 g, 83% produção) como um óleo denso.

Passo 5

Cloridrato de 2-metil-6-(3-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)piridina

[00242] Tert-butil 4-(3-(6-metilpiridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato (4,3 g, 11 mmol) a partir do Passo 4 foi dissolvido em CH_2Cl_2 (50 mL) e tratado com HCl em dioxano (20 mL, 4,0 M, 80 mmol). Após 16 horas a reação foi concentrada a vácuo para prover o composto título como um sólido branco (4,0 g).

Passo 6

[00243] Cloridrato de 2-metil-6-(3-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)piridina (500 mg, 1,42 mmol, a partir do Passo 5), fenil piridin-3-ilcarbamato (333 mg, 1,56 mmol) e trietilamina (0,79 mL, 5,66 mmol) foram combinados em acetonitrila (10 mL) e agitado em

temperatura ambiente. Após 16 horas, a reação foi concentrada formando um resíduo foi particionada entre EtOAc e água. A camada orgânica foi separada, seca em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (0-5%, (8:1 EtOH:conc. NH_4OH):CH_2Cl_2) para fornecer o compost o título (399 mg) como um sólido branco espumoso.

MS (APCI 10V) AP+ 401.5, 281.2 ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) d ppm 2.42 (s, 3 H) 2.45 (td, J=5.74, 1.04 Hz, 2 H) 2.56 (td, J=5.83, 1.15 Hz, 2 H) 3.51 - 3.58 (m, 2 H) 3.61 - 3.67 (m, 2 H) 6.44 (s, 1 H) 6.64 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 6.91 - 6.97 (m, 2 H) 6.99 (d, J=7.19 Hz, 1 H) 7.07 (d, J=7.65 Hz, 1 H) 7.29 - 7.40 (m, 2 H) 7.63 - 7.74 (m, 1 H) 7.90 (ddd, J=8.38, 2.53, 1.39 Hz, 1 H) 8.16 (dd, J=4.79, 1.40 Hz, 1 H) 8.56 (d, J=2.31 Hz, 1 H).

Exemplo 41

Síntese de 4-(3-(6-metilpiridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida

[00244] Cloridrato de 2-metil-6-(3-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)piridina (500 mg, 1,42 mmol, a partir do Exemplo 40, Passo 5), fenil piridazin-3-ilcarbamato (335 mg, 1,56 mmol) e trietilamina (0,79 mL, 5,66 mmol) foram combinados em acetonitrila (10 mL) e agitado em temperatura ambiente. Após 16 horas, a reação foi concentrada formando um resíduo e o resíduo foi particionado entre EtOAc e água. A camada orgânica foi separada, seca em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (0-5%, (8:1 EtOH:conc. NH_4OH):CH_2Cl_2) para fornecer o composto título (336 mg) como um sólido branco espumoso.

MS (APCI 10V) AP+ 402.0, 281.1; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.42 (s, 3 H) 2.46 (td, J=5.84, 0.80 Hz, 2 H) 2.58 (td, J=5.78, 1.13 Hz, 2 H) 3.52 - 3.63 (m, 2 H) 3.63 - 3.72 (m, 2 H) 6.45 (s, 1 H) 6.65 (dt, J=8.21, 0.69 Hz, 1 H) 6.90 - 6.97 (m, 2 H) 6.99 (dt, J=7.16, 0.48 Hz, 1 H) 7.04 - 7.11 (m, J=8.10, 1.21, 0.84, 0.63 Hz, 1 H) 7.36 (dd, J=8.86, 7.71 Hz, 1 H) 7.59 (dd, J=9.11, 4.65 Hz, 1 H) 7.68 (dd, J=8.08, 7.52 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=8.87 Hz, 1 H) 8.79 (d, J=3.90 Hz, 1 H).

Exemplo 42

Síntese de 4-(3-(3-metilpiridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

Passo 1

(3-(3-metilpiridin-2-ilóxi)fenil)metanol

[00245] 3-hidroximetil-fenol (3,69 g, 29,7 mmol), 2-flúor-3-metil-piridina (3,00 g, 27 mmol) e carbonato de césio (9,68 g, 29,7 mmol) foram suspensos em dimetilsulfóxido (25 mL) e aquecido para 110°C. Após agitar por 16 horas, a reação foi particionada entre água (250 mL) e acetato de etila (250 mL). A camada orgânica separada e a quosa foi extraída novamente com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (10-50%, EtOAc:heptano) para fornecer o composto título (3,33 g, 57% produção) como óleo denso.

Passo 2

2-(3-(clorometil)fenóxi)-3-metilpiridina

[00246] (3-(3-metilpiridin-2-ilóxi)fenil)metanol a partir do Passo 1 (3,3 g, 15 mmol), em diclorometano (50 mL), foi arrefecida a 0oC, e tratada gota a gota com cloreto de tionila (1,34 mL, 18,4 mmol). A mistura reacional foi permitida aquecer em temperatura ambiente e foi agitada por 3 horas. Bicarbonato de sódio aquoso saturado (20 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada em TA por 5 minutos. A camada orgânica foi separada, seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada por evaporação para fornecer o composto título (3,6 g, 99% produção) como um óleo.

Passo 3

Dietil 3-(3-metilpiridin-2-ilóxi)benzilfosfonato

[00247] 2-(3-clorometil)fenóxi)-3-metilpiridina (3,6 g, 15 mmol) a partir do Passo 2 foi tratada pura com trietilfosfito (3,3 mL, 19,3 mmol) e aquecido a 150oC. Após 16 horas, a mistura reacional foi arrefecida em temperatura ambiente e particionada entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada e a aquosa foi extraída novamente

com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi seco em sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (30-60%, EtOAc:CH2Cl2) para fornecer o composto título (4,3 g, 83% produção) como um óleo denso.

Passo 4

Tert-butil 4-(3-(3-metilpiridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato

[00248] Dietil 3-(3-metilpiridin-2-ilóxi)benzilfosfonato (4,3 g, 13 mmol) a partir do Passo 3 e 1, 4, 7, 10, 13-pentaoxaciclopentadecano (15-Coroa-5, 0,05 mL, 0,28 mmol) foram combinados em THF (150 mL). Hidreto de sódio (564 mg, 60% de dispersão em óleo mineral, 14,1 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada por 30 minutos e então uma solução de éster tert-butílico do ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (1,81 g, 14,1 mmol) em THF (15 mL) foi adicionado. Após 16 horas, água foi adicionada e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2x200 mL) e a camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (10-30%, EtOAc:heptano) para fornecer o composto título (3,9 g, 80% produção) como um óleo denso.

Passo 5

Cloridrato de 3-metil-2-(3-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)piridina

[00249] Tert-butil 4-(3-(3-metilpiridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato (3,9 g, 10 mmol) a partir do Passo 4 foi dissolvido em CH_2Cl_2 (50 mL) e tratado com HCl em dioxano (20 mL, 4,0 M, 80 mmol). Após 16 horas a reação foi concentrada a vácuo para prover o composto título como um sólido branco (3,6 g).

Passo 6

[00250] Cloridrato de 3-metil-2-(3-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)piridina (500 mg, 1,42 mmol, a partir do Passo 5), fenil piridin-3-ilcarbamato (333 mg, 1,56 mmol) e trietilamina (0,79 mL,

5,66 mmol) foram combinados em acetonitrila (10 mL) e agitada em temperatura ambiente. Após 16 horas, a reação foi concentrada formando um resíduo e o resíduo foi particionado entre EtOAc e água. A camada orgânica foi separada, seca sob sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (0-5%, (8:1 EtOH:NH4OH conc.) para fornecer o composto título (445 mg) como um sólido branco espumoso.

MS (APCI 10V) AP+ 401.4, 281.2; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.33 (s, 3 H) 2.44 (td, J=5.81, 1.29 Hz, 2 H) 2.57 (td, J=5.92, 1.22 Hz, 2 H) 3.50 - 3.57 (m, 2 H) 3.61 - 3.68 (m, 2 H) 6.44 (s, 1 H) 6.83 - 6.94 (m, 2 H) 7.00 - 7.09 (m, 2 H) 7.29 - 7.41 (m, 2 H) 7.64 - 7.74 (m, J=7.28, 2.03, 1.07, 1.07 Hz, 1 H) 7.87 - 7.96 (m, 2 H) 8.16 (dd, J=4.80, 1.44 Hz, 1 H) 8.58 (dd, J=2.80, 0.72 Hz, 1 H).

Exemplo 43

Síntese de 4-(3-(3-metilpiridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida

[00251] Cloridrato de 3-metil-2-(3-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)piridina (500 mg, 1,42 mmol, a partir do Exemplo 42, Passo 5), fenil piridazin-3-ilcarbamato (335 mg, 1,56 mmol) e trietilamina (0,79 mL, 5,66 mmol) foram combinados em acetonitrila (10 mL) e agitado em temperatura ambiente. Após 16 horas, a reação foi concentrada formando um resíduo e o resíduo foi particionado entre EtOac e água. A camada orgânica foi separada, seca sob sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (0-5%, (8:1 EtOH:NH_4OH conc):CH_2Cl_2) para fornecer o composto título (380 mg) como uma espuma branca.

MS (APCI 10V) AP+ 402.0, 281.1; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.33 (s, 3 H) 2.46 (td, J=5.86, 0.80 Hz, 2 H) 2.59 (td, J=5.71, 0.82 Hz, 2 H) 3.52 - 3.62 (m, 2 H) 3.64 - 3.71 (m, 2 H) 6.44 (s, 1 H) 6.84 - 6.94 (m, 2 H) 7.03 (d, J=7.24 Hz, 1 H) 7.05 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 7.34 (dd, J=8.78, 7.66 Hz, 1 H) 7.59 (dd, J=9.15, 4.67 Hz, 1 H) 7.66 - 7.73 (m, 1 H) 7.87 - 7.96 (m, J=4.96, 1.22, 0.55, 0.55 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=8.97 Hz, 1 H) 8.78 (d, J=4.26 Hz, 1 H).

Exemplo 44

Síntese de 4-(3-(5-metilpiridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

Passo 1

(3-(5-metilpiridin-2-ilóxi)fenil)metanol

[00252] 3-hidroximetil-fenol (5,04 g, 40,6 mmol), 2-flúor-5-metil-piridina (4,1 g, 37 mmol), e carbonato de césio (15,0 g, 46,1 mmol) foram suspensos em dimetilsulfóxido (50 mL) e aquecido para 110oC. Após agitação por 16 horas, a reação foi particionada entre água (500 mL) e acetato de etila (500 mL). A camada orgânica foi separada e a aquosa foi extraída novamente com acetato de etila. A camada orgânica combianda foi seca sob sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (10-20%, EtOAc:heptano) para fornecer o composto título (4,2 g, 53% produção) como um óleo denso.

Passo 2

2-(3-(clorometil)fenóxi)-5-metilpiridina

[00253] (3-(5-metilpiridin-2-ilóxi)fenil)metanol a partir do Passo 1 (1,9 g, 8,8 mmol), em diclorometano (25 mL), foi arrefecido para 0oC, e tratado gota a gota com cloreto de tionila (0,773 mL, 10,6 mmol). A mistura reacional foi permitida aquecer em temperatura ambiente e foi agitada por 3 horas. Bicarbonatode sódio aquoso saturado (20 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada em TA por 5 minutos. A camada orgânica foi separada, seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada por evaporação para fornecer o composto título (2,1 g, 99% produção) como um óleo.

Passo 3

Dietil 3-(5-metilpiridin-2-ilóxi)benzilfosfonato

[00254] 2-(3-(clorometil)fenóxi)-5-metilpiridina (2,0 g, 8,8 mmol) foi tratado pura com trietilfosfito (1,89 mL, 11 mmol) e aquecido para 150oC. Após 16 horas, a mistura reacional foi arrefecida em temperatura ambiente e particionada entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada e a aquosa foi extraída novamente com acetato

de etila. A camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada para dar um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (10-75%, EtOAc:CH_2Cl_2) para fornecer o composto título (1,75 g, 59% produção) como um óleo denso.

Passo 4

Tert-butil 4-(3-(5-metilpiridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato

[00255] Dietil 3-(5-metilpiridin-2-ilóxi)benzilfosfonato (1,75 g, 5,22 mmol) a partir do Passo 3 e 1, 4, 7, 10, 13-pentaoxaciclopentadecano (15-Coroa-5, 0,02 mL, 0,10 mmol) foram combiandos em THF (5 mL). Hidreto de sódio (230 mg, 60% dispersão em óleo mineral, 5,74 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada por 30 minutos e então uma solução de éster tert-butílico do ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (1,14 g, 5,74 mmol) em THF (5 mL) foi adicionada. Após 16 horas, água foi adicionada e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2x200 mL) e a camada orgânica combinada foi seca sob sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (0-30%, EtOAc:heptano) para fornecer o composto título (1,24 g, 62% produção) como um óleo denso.

Passo 5

Cloridrato de 5-metil-2-(3-(piperidin-4-ilidenometil)denóxi)piridina

[00256] Tert-butil 4-(3-(5-metilpiridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato (1,24 g, 3,26 mmol) a partir do Passo 4 foi dissolvido em CH2Cl2 (10 mL) e tratado com HCl com dioxano (3,26 mL, 4,0 M, 13 mmol). Após 16 horas a reação foi concentrada a vácuo para prover o composto título como um sólido branco (1,48 g).

Passo 6

[00257] Cloridrato de 5-metil-2-(3-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)piridina (150 mg, 0,473 mmol, a partir do Passo 5), fenil piridin-3-ilcarbamato (101 mg, 0,473 mmol) e diisopropiletilamina

(0,20 mL, 1,15 mmol) foram combinados em acetonitrila (5 mL) e agitado em temperatura ambiente. Após 16 horas, a reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (50-100% EtOAc:CH_2Cl_2) para fornecer o composto título (86 mg) como um sólido branco espumoso.

MS APCI M+ 401.2, 281.2 M- 399.2; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 2.45 (td, J=5.89, 1.17 Hz, 2 H) 2.56 (td, J=5.78, 1.23 Hz, 2 H) 3.51 - 3.57 (m, 2 H) 3.61 - 3.67 (m, 2 H) 6.43 (s, 1 H) 6.83 - 6.87 (m, 1 H) 6.90 - 6.95 (m, J=5.12, 2.53, 1.32, 1.32 Hz, 2 H) 7.04 - 7.10 (m, 1 H) 7.30 - 7.39 (m, 2 H) 7.66 (ddd, J=8.41, 2.49, 0.66 Hz, 1 H) 7.91 (ddd, J=8.38, 2.60, 1.44 Hz, 1 H) 7.97 (td, J=1.63, 0.78 Hz, 1 H) 8.16 (dd, J=4.82, 1.43 Hz, 1 H) 8.58 (dd, J=2.55, 0.65 Hz, 1 H).

Exemplo 45

Síntese de 4-(3-(5-metilpiridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida

[00258] Cloridrato de 5-metil-2-(3-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)piridina (507 mg, 1,6 mmol, a partir do Exemplo 44, Passo 5), fenil piridazin-3-ilcarbamato (430 mg, 2,0 mmol) e trietilamina (0,892 mL, 6,4 mmol) foram combinados em acetonitrila (10 mL) e agitados em temperatura ambiente. Após 16 horas,a reação foi concentrada e o resíduo foi particionado entre EtOAc e água. A camada orgânica foi separada, seca em sulfato de sódio anidro, filtrada

centrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (0-10%, MeOH:CH_2Cl_2) para fornecer o composto título (526 mg) como um sólido branco espumoso.

MS APCI M+ 402.1, 281.2 M- 400.1; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 2.46 (td, J=5.71, 0.93 Hz, 2 H) 2.58 (td, J=5.74, 1.06 Hz, 2 H) 3.52 - 3.61 (m, 2 H) 3.65 - 3.71 (m, 2 H) 6.44 (s, 1 H) 6.85 (dd, J=8.41, 0.33 Hz, 1 H) 6.89 - 6.96 (m, J=4.21, 4.21, 2.47, 1.01 Hz, 2 H) 7.04 - 7.11 (m, J=7.63, 1.41, 1.04, 0.83 Hz, 1 H) 7.31 - 7.42 (m, 1 H) 7.59 (dd, J=9.09, 4.70 Hz, 1 H) 7.66 (ddd, J=8.39, 2.49, 0.66 Hz, 1 H) 7.97 (td, J=1.63, 0.77 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=9.32 Hz, 1 H) 8.79 (d, J=4.37 Hz, 1 H).

Exemplo 46

Síntese de 4-(3-(5-metilpiridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(3,4-dimetilisoxazol-5-il)piperidina-1-carboxamida

[00259] Cloridrato de 5-metil-2-(3-(piperidina-4-ilidenometil)fenóxi)piridina (150 mg, 0,473 mmol, a partir do Exemplo

44, Passo 5), fenil 3,4-dimetilisoxazol-5-ilcarbamato (110 mg, 0,473 mmol, separado de acordo com o procedimento descrito em Synthesis, 1997, 1189-1194 a partir de 5-amino-3,4-dimetilisoxazol) e diisopropiletilamina (0,20 mL, 1,15 mmol) foram combinados em acetonitrila (5 mL) e agitado em temperatura ambiente. Após 16 horas, a reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (0-30% EtOAc:CH_2Cl_2) para produzir o composto título (86 mg) como um sólido branco espumoso.

MS APCI M+ 419.3, 378.2, 281.3; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.83 (s, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 2.29 (s, 3 H) 2.43 (td, J=5.86, 1.16 Hz, 2 H) 2.55 (td, J=5.73, 1.20 Hz, 2 H) 3.48 - 3.54 (m, 2 H) 3.57 - 3.65 (m, 2 H) 6.44 (s, 1 H) 6.62 - 6.67 (m, 1 H) 6.89 - 6.96 (m, 2 H) 7.02 - 7.11 (m, J=7.60, 1.50, 1.06, 0.74 Hz, 1 H) 7.35 (dd, J=8.77, 7.65 Hz, 1 H) 7.61 - 7.69 (m, J=9.38, 2.46, 1.15, 0.45 Hz, 1 H) 7.96 (td, J=1.60, 0.72 Hz, 1 H).

Exemplo 47

Síntese de 4-(3-(5-etoxipiridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

Passo 1

Tert-butil 4-(2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato

[00260] Tert-butil 4-(3-(5-bromopiridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato (3,5 g, 7,85 mmol, a partir do Exemplo 33, Passo 4) foi dissolvido em tolueno (20 mL) e dioxano (20 mL) sob atmosfera inerte. Bis(pinacolato)diboro (2,9 g, 11,7 mmol) e fosfato de potássio (3,3 g, 15,7 mmol) foram adicionados e a mistura reacional foi purificada através da retirada de gases por 30 minutos. PdCl2(dppf)2 foi adicionada e a mistura reacional foi deixada em refluxo por 24 horas a 110°C. A mistura reacional foi concentrada e 15 mL de água destilada foram adicionados. A mistura foi extraída com acetato de etila (20 mL x 3 vezes) e a camada orgânica foi lavada com solução salina, seca em Na_2SO_4 e concentrada para secar. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (2:5 acetato de etila:hexano) para dar o composto título (3,45 g, 91%).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.57 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.99 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.33 (s, 12H); m/z (493.3, M $^+$ H $^+$).

Passo 2

Tert-butil 4-(3-(5-hidroxipiridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato

[00261] A uma solução de tert-butil 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato (3,45 g, 7 mmol) em THF (15 mL) foi adicionado AcOOH (4,6 mL, 60,67 mmol) a 0°C. A temperatura foi permitida aquecer para TA e a reação foi agitada por 3 horas. A reação foi extinta com solução Na_2SO_3 a 0°C e o pH da solução foi ajustado para 7-7.5. Então a mistura foi extraída com acetato de etila e a camada orgânica foi seca sob Na_2SO_4 e concentrada para secar. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (1:3 acetona:hexano) para dar o composto título (2,02 g, 75%).

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9.67 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 6.98 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.5 Hz), 6.83 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 1.41 (s, 9H); m/z (383.1, M $^+$ H $^+$).

Passo 3

Tert-butil 4-(3-(5-etoxipiridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato

[00262] A uma solução de tert-butil 4-(3-(5-hidroxipiridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato (0,6 g, 1,56 mmol) em acetona (5 mL) foi adicionado iodeto de etila (0,304 g, 1,96 mmol). K_2CO_3 (0,431 g, 3,12 mmol) e 10-Coroa-6 (0,824 g, 3,12 mmol) a 0oC. A mistura reacional foi agitada em TA por uma noite. A mistura reacional foi diluída com água (10 mL) e extraída com acetato de etila três vezes. A camada orgânica foi lavada com água fresca e solução salina, seca sob Na_2SO_4 e concentrada para secar sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (1:19 acetona:hexanos) para dar o composto título (610 mg, 95%).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.96(d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.85 (d, J = 9 Hz, 1 H), 6.32 (s, 1H), 4.02 (q, 2H, J=6.8), 3.49 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.45 (s, 2H), 2.30 (s, 2H), 1.47 (s 9H) 1.40 (t, J = 6.92 Hz, 3 H); m/z (411.51, M^+ H^+).

Passo 4

5-etóxi-2-(3-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)piridina

[00263] A uma solução de tert-butil 4-(3-(5-etoxipiridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato (0,6 g, 1,46 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) arrefecido a 0°C sob uma atmosfera de N2 foi adicionado RFA (1,1 mL, 14,6 mmol). A mistura resultante foi agitada por 1 hora a TA. A solução foi concentrada e então extinta com solução $NaHCO_3$ saturada. A mistura foi extraída com CH_2Cl_2 e a camada orgânica foi seca sob Na_2SO_4, e concentrado sob pressão reduzida para dar o composto título (0,45 g, 99%); m/z (311,5, M+ H+).

Passo 5

[00264] A uma solução de 5-etóxi-2-(3-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)piridina (0,22 g, 0,708 mmol) em DMSO (4 mL) foi adicionado fenil piridin-3-ilcarbamato (0,151 g, 0,708 mmol) seguido por trietilamina (0,265 mL, 2,12 mmol). A mistura resultante foi agitada em TA por 12 horas. A mistura reacional foi diluída com água e extraída com AtOAc. O extrato orgânico foi seco sob Na_2SO_4 e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sólica gel (38% acetona, 62% hexano) para dar o composto título (0,17 g, 55%).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.44 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.23 (m, 3H), 6.97 (d, J = 4.05 Hz, 3H), 692 (d, J = 4 Hz, 2 H), 6.86 (d, J = 8.8 , 1 H), 6.38 (s, 1H), 4.03 (t, J = 6.95, 2 H), 3.59 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.49 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 5.7 Hz 2H), 2.43 (t, J =5.1 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 8.25 Hz 3H), ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 157.32, 155.27, 154.5, 151.85, 143.96, 141.15, 128.78, 137.64, 136.16, 133.59, 129.42, 127.40, 126.82, 124.83, 124.57, 123.58, 120.54, 118.31, 112.54, 64.62, 53.43, 45.71, 44.71, 41.01, 35.73, 29.14, 14.82.; m/z (431.2, M^+ H^+); HPLC: 98.8%.

Exemplo 48

Síntese de 4-(3-(5-etoxipiridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida

[00265] A uma solução de 5-etóxi-2-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)piridina (0,22 g, 0,708 mmol) em DMSO (4 mL) foi adicionado fenil piridazin-3-ilcarbamato (0,152 g, 0,708 mmol) seguido por trietilamina (0,265 mL, 2,12 mmol). A mistura resultante foi agitada a TA por 12 horas. A mistura reacional foi diluída com água e extraída com EtOAc. O extrato orgânico seco sob Na_2SO_4 e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (38% acetona, 62% hexano) para dar o composto título (0,225 g, 73% produção).

^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.80 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.87 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.34 – 7.23 (m, 1H), 6.99 – 6.93 (m, 3H), 6.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.02 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.6 – 2.5 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 157.32, 156.79, 155.24, 151.82, 147.4, 138.74, 137.55, 133.57, 129.40, 127.97, 126.82, 124.89, 124.56, 120.55, 118.91, 112.52, 64.61, 45.66, 44.66, 35.78, 29.14, 14.82., m/z (432.1, $M^+ H^+$); HPLC: 98.76%.

Exemplo 49

Síntese de 4-(3-(5-(2,2,2-trifluoretóxi)piridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

Passo 1

Tert-butil 4-(3-(5-(2,2,2-trifluoretóxi)piridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato

[00266] A uma solução agitada de tert-butil 4-(3-(5-hidroxipiridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato (0,8 g, 2,09 mmol) em DMF (5 mL) arrefecido a 0°C foi adicionado trifluoretiliodida (549,9 mg, 2,614 mmol) e Cs_2CO_3 (1,3 gm, 4,18 mmol). A mistura reacional foi agitada a 80°C por uma noite. A mistura reacional foi diluída com água (10 mL) e extraída com acetato de etila três vezes. A camada orgânica foi lavada com água e solução salina, seca em Na_2SO_4 e concentrada para secar sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (1:19 acetona:hexano) para dar o composto título (360 mg, 37%).

1H RMN (500

MHz, $CDCl_3$): δ 7.91 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.0 (d, J = 7.75 Hz, 1H), 6.89 (m, 3H), 6.33 (s, 1H), 4.33 (q, J = 8 Hz, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 1.47 (s, 9H); m/z (465.1, $M^+ H^+$).

Passo 2

2-(3-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)-5-(2,2,2-trifluoretóxi)piridina

[00267] A uma solução de tert-butil 4-(3-(5-(2,2,2-trifluoretóxi)piridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato (0,36 g, 0,77 mmol) em CH_2Cl_2 (3 mL) arrefecido a 0oC sob uma atmosfera de N_2 foi adicionado TFA (0,46 mL, 5,97 mmol). A mistura resultante foi agitada por 2 horas a TA. A solução foi concentrada e então extinta com solução $NaHCO_3$ saturada. A mistura foi extraída com CH_2Cl_2 e extrato orgânico foi seco sob Na_2SO_4, e concentrada sob pressão reduzida para dar o composto título (0,282 g, 99%). m/z (365,1 M+H+).

Passo 3

[00268] A uma solução de 2-(3-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)-5-(2,2,2-trifluoretóxi)piridina (0,14 g, 0,38 mmol) em DMSO (3 mL) foi adicionado fenil piridin-3-ilcarbamato (0,082 g, 0,38 mmol) seguido por trietilamina (0,235 mL, 1,692 mmol). A mistura resultante foi agitada a TA por 12 horas. A mistura reacional foi diluída com água e extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi seco sob Na_2SO_4 e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (30% acetona, 70% hexano) para dar o composto título (0,13 g, 70%).

^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.74 (s, 1H), 8.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (m, 4H), 7.02 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.90 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.33 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.47 (m, 2H) ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 158.96, 154.56, 154.45, 150.43, 143.12, 140.48, 138.89, 137.80, 136.56, 134.41, 129.49, 127.96, 125.09, 124.74, 123.80, 121.02, 118.77, 112.57, 67.33, 67.05, 45.75, 44.70, 35.74, 29.15; m/z (485.1, $M^+ H^+$); HPLC: 93.6%.

Exemplo 50

Síntese de 4-(3-(5-(2,2,2-trifluoretóxi)piridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida

[00269] A uma solução de 2-(3-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)-5-

(2,2,2-trifluoretóxi)piridina (0,2 g, 0,54 mmol) em DMSO (3 mL) foi adicionado fenil piridazin-3-ilcarbamato (0,118 g, 0,54 mmol) seguido por trietilamina (0,235 mL, 1,692 mmol). A mistura resultante foi agitada a TA por 12 horas. A mistura reacional foi diluída com água e extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi seco sob Na_2SO_4, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sólica gel (30% de acetona, 70% hexano) para dar o composto titulo (0,141 g, 55%).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.75 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.91 (m, 3H), 6.41 (s, 1H), 4.35 (q, J = 8 Hz, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.48 (m, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 158.95, 156.57, 154.55, 150.42, 138.62, 137.61, 134.35, 129.50, 128.19, 127.97, 125.07, 124.87, 124.15, 121.03, 118.80, 112.57, 67.80, 67.31, 67.03, 66.74, 45.65, 44.63, 35.75, 20.14; m/z (486.1, M$^+$ H$^+$); HPLC: 93.7%.

Exemplo 51

Síntese de 4-(3-(5-isopropoxipiridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

Passo 1

Tert-butil 4-(3-(5-isopropoxipiridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato

[00270] A uma solução agitada de tert-butil 4-(3-(5-hidroxipiridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato (0,6 g, 1,56 mmol) em acetona (5 mL) arrefecida a 0oC foi adicionada isopropiliodeto (0,33 g, 1,96 mmol) em K_2CO_3 *0,43 g, 3,12 mmol). A mistura recional foi agitada a 80°C por uma noite. A mistura de reação foi evaporada para secar e água (10 mL) foi adicionado e a mistura foi extraída com acetato de etila três vezes. A camada orgânica foi lavada com água e soluçõa salina, seca sob Na_2SO_4 e concentrada para secar sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (1:19:hexano) para dar o composto título (0,5 g, 75%).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 7.26 (m, 2 H), 6.96 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.91 (m, 2 H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.32 (s, 1 H), 4.45 (m, 1 H), 3.49 (m, 2 H), 3.38 (m, 2 H), 2.45 (m, 2 H), 2.31 (m, 2 H), 1.47 (s, 9H), 1.33 (d, J = 6 Hz, 6 H); m/z (425.2, M$^+$ H$^+$).

Passo 2

5-isopropóxi-2-(3-(piperidin-4-ilenometil)fenóxi)piridina

[00271] A uma solução de tert-butil 4-(3-(5-isopropóxipiridina-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato (0,5 g, 1,17 mmol) e CH_2Cl_2 (3 mL) arrefecida a 0oC sob uma atmosfera de 0oC foi adicionado TFA (0,46 mL, 5,97 mmol). A mistura resultante foi agitada por 2 horas a TA. A solução foi concentrada e então extinta com solução de $NaHCO_3$ saturada. A mistura foi extraída com CH_2Cl_2 e a camada orgânica foi seco em Na_2CO_4, e concentrada sob pressão reduzida para dar o composto título (0,38 g, 99%).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.94 (m, 2 H), 7.35 (m, 2 H), 7.0 (m, 2 H), 6.90 (s, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 4.53 (m, 1 H), 3.50 (m, 2 H), 3.32 (m, 2 H), 2.76 (m, 2 H), 2.65 (m, 2 H), 1.35 (d, J = 6 Hz, 6 H).

Passo 3

[00272] A uma solução de 5-isopropóxi-2-(3-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)piridina (0,18 g, 0,55 mmol) em DMSO (3 mL) foi adicionado fenil piridin-3-ilcarbamato (0,118 g, 0,55 mmol) seguido por trietilamina (0,235 mL, 1,692 mmol). A mistura resultante foi agitada a TA por 12 horas. A mistura reacional foi diluída com água e extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi seco sob Na_2SO_4 e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (30% acetona, 70% de hexano) para dar o composto títutlo (0,22 g, 89,2%).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.46 (s, 1 H), 8.25 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 8.02 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7.27 (m, 2 H), 7.23 (m, 1 H), 6.96 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.93 (m, 2 H), 6.85 (d, J = 9 Hz, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 6.39 (s, 1H), 4.45 (m, 1 H), 3.60 (m, 2 H), 3.50 (m, 2 H), 2.58 (m, 2 H), 2.44 (m, 2 H), 1.33 (d, J = 6 Hz, 6 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 157.34, 155.19, 154.58, 150.73, 143.84, 141.11, 138.80, 137.68, 136.27, 135.56, 129.41, 128.34, 127.50, 124.80, 124.61, 123.60, 120.61, 118.36, 112.49, 71.68, 45.59, 44.71, 35.73, 29.15, 21.96; m/z (445.2, M$^+$ H$^+$); HPLC: 96.0%.

Exemplo 52

Síntese de 4-(3-(5-isopropoxipiridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida

[00273] A uma solução de 5-isoprópoxi-2-(3-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)piridina (0,18 g, 0,55 mmol) em DMSO (3 mL) foi

adicionado fenil pirazin-3-ilcarbamato (0,118 g, 0,55 mmol) seguido por trietilamina (0,235 mL, 1,692 mmol). A mistura resultante foi agitado a TA por 12 horas. A mistura reacional foi diluída com água e extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi seco em Na_2SO_4 e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (30% acetona, 70% hexano) para dar o composto título (0,13 g, 52,6%).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.80 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.86 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.31 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 6.93 (m, 3 H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.40 (s, 1 H), 4.45 (q, J = 6 Hz, 1 H), 3.67 (m, 2 H), 3.57 (m, 2 H), 2.6 (m, 2 H), 2.46 (m, 2 H), 1.33 (d, J = 6 Hz, 6 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 157.33, 156.57, 155.18, 150.69, 138.70, 137.37, 135.54, 129.41, 128.33, 128.03, 125.0, 124.58, 120.63, 118.43, 112.45, 71.65, 45.64, 44.62, 35.75, 29.13, 21.96; m/z (446.2, M^+ H^+); HPLC: 98.5%.

Exemplo 53

Síntese de 4-(3-(4-(trifluormetil)fenóxi)benzilideno)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

Passo 1

(3-(4-trifluormetil)fenóxi)fenil)metanol

[00274] 3-hidróxi-fenol (1,0 g, 8,1 mmol), 4-fluorbenzotrifluoreto (1,32 g, 8,1 mmol) e carbonato de césio (3,28 g, 10,1 mmol) foram suspensos em dimetilsulfóxido (15 mL) e aquecido a 110°C. Após agitar por 16 horas, a reação doi particionada entre água (150 mL) e acetato de etila (150 mL). A camada orgânica foi separada e a aquosa foi extraída novamente com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi seca sob sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (10-40%, EtOAc:heptano) para fornecer o composto título (1,32 g) como um óleo denso.

Passo 2

1-(clorometil)-3-(4-(trifluormetil)fenóxi)benzeno

[00275] (3-(4-(trifluormetil)fenóxi)fenil)metanol a partir do Passo 1 (1,3 g, 4,85 mmol), em diclrometano (10 mL), foi arrefecida a 0°C, e tratado gota a gota com cloreto de tionila (0,39 mL, 5,33 mmol). A mis-

tura recional foi permitida aquecer em temperatura ambiente e foi agitada por 16 horas. A reação foi concentrada por evaporação e o resíduo foi purificado com cromatografia em sílica gel (0-20%, EtOAc:heptano) para fornecer o composto título (1,34 g) como um óleo denso.

Passo 3

Dietil 3-(4-(trifluormetil)fenóxi)benzilfosfonato

[00276] 1-(clorometil)-3-(4-(trifluormetil)fenóxi)benzeno (1,3 g, 4,5 mmol) foi tratado puro com trietilfosfito (1,2 mL, 6,8 mmol) e aquecido a 150°C. Após 16 horas, a mistura reacional foi arrefecida a temperatura ambiente e concentrada para dar um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (0-30%, EtOAc:CH_2Cl_2) para fornecer o composto título (1,76 g) como um óleo claro.

Passo 4

Tert-butil 4-(3-(4-(trifluormetil)fenóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato

[00277] Dietil 3-(4-(trilfuormetil)fenóxi)benzilfosfonato (1,7 g, 4,4 mmol) a partir do Passo 3 e 1, 4, 7, 10, 13-pentaoxaciclopentadecano (15-Coroa-5, 0,02 mL, 0,10 mmol) foram combinados em THF (10 mL). Hidreto de sódio (195 mg, 60% dispersão em óleo mineral, 4,9 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada por 30 minutos e então uma soluçõa de éster tert-butiílico do ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (875 mg, 4,9 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado. Após 16 horas, água foi adicionada e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2x200 mL) e a camada orgânica combinada foi seca sob sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (10% EtOAc:heptano) para fornecer o composto título (1,75 g, 92% produção) como um óleo denso.

Passo 5

Cloridrato de 4-(3-(4-(trifluormetil)fenóxi)benzilideno)piperidina

[00278] Tert-butil 4-(3-(4-(trifluormetil)fenóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato (1,75 g, 4,0 mmol) a partir do Passo 4 foi dissolvido em CH_2Cl_2 (15 mL) e tratado com HCl em dioxano (7,0 mL, 4,0 M, 28 mmol). Após 16 horas a reação foi concentrada a vácuo para prover o composto título como um sólido branco (1,49 g).

Passo 6

[00279] Cloridrato de 4-(3-(4-(trifuormetil)fenóxi)benzilideno)piperidina (200 mg, 0,541 mmol, a partir do Passo 5), fenil piridin-3-ilcarbamato (116 mg, 0,541 mmol) e diisopropiletilamina (0,20 mL, 1,15 mmol) foram combinados em acetonitrila (5 mL) e agitados em temperatura ambiente. Após 16 horas, a reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (50-100% EtOAc:CH_2Cl_2) para fornecer o composto título (214 mg) como um sólido branco.

MS APCI M+ 454.1, 375.1, 334.1 M- 452.1; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.45 (t, J=5.88 Hz, 2 H) 2.52 - 2.59 (m, 2 H) 3.51 - 3.58 (m, 2 H) 3.60 - 3.67 (m, 2 H) 6.44 (s, 1 H) 6.90 - 6.99 (m, 2 H) 7.06 - 7.13 (m, J=8.42 Hz, 3 H) 7.34 (dd, J=8.36, 4.84 Hz, 1 H) 7.36 - 7.42 (m, 1 H) 7.53 (d, J=8.49 Hz, 2 H) 7.91 (ddd, J=8.40, 2.59, 1.45 Hz, 1 H) 8.16 (dd, J=4.61, 1.10 Hz, 1 H) 8.58 (d, J=2.17 Hz, 1 H).

Exemplo 54

Síntese de 4-(3-(4-(trifluormetil)fenóxi)benzilideno)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida

[00280] Cloridrato de 4-(3-(4-(trifluormetil)fenóxi)benzilideno)piperidina (200 mg, 0,541 mmol, a partir do Exemplo 53, Passo 5), etil piridazin-3-ilcarbamato (99 mg, 0,595 mmol) e trietilamina (0,15 mL, 1,08 mmol) foram combinados em acetonitrila (4,5 mL) e aquecidos em um microondas a 180°C por 40 minutos. A mistura reacional foi arrefecida a TA e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (50-100% EtoAc em CH_2Cl_2) para prover o composto título (156 mg).

MS APCI

M+ 455.2, 375.2, 334.2 M- 454.1; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.46 (td, J=5.81, 0.84 Hz, 2 H) 2.56 (td, J=5.81, 0.84 Hz, 2 H) 3.55 - 3.61 (m, 2 H) 3.65 - 3.70 (m, 2 H) 6.44 (s, 1 H) 6.91 - 6.99 (m, 2 H) 7.06 - 7.14 (m, J=8.32 Hz, 3 H) 7.35 - 7.43 (m, 1 H) 7.59 (dd, J=9.13, 4.68 Hz, 1 H) 7.61 - 7.66 (m, J=9.08 Hz, 2 H) 8.12 (d, J=9.30 Hz, 1 H) 8.78 (d, J=4.68 Hz, 1 H).

Exemplo 55

Síntese de 4-(3-(4-(trifluormetil)fenóxi)benzilideno)-N-(3,4-dimetilisoxazol-5-il)piperidina-1-carboxamida

[00281] Cloridrato de 4-(3-(4-(trifluormetil)fenóxi)benzilideno)piperidina (200 mg, 0,541 mmol, a partir do Exemplo 53, Passo 5), fenil 3,4-dimetilisoxazol-5-ilcarbamato (126 mg, 0,541 mmol, preparado de acordo com o procedimento descrito em Sythesis, 1997, 1189-1194 a patir de 5-amino-3,4-dimetilisoxazol) e diisopropiletilamina (0,20 mL, 1,15 mmol) foram combinados em acetonitrila (5 mL) e agitado em ratura ambiente. Após 16 horas, a reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (0-30% EtOAc:CH_2Cl_2) para fornecer o composto título (218 mg) como um sólido branco.

MS APCI M+ 472.3, 431.2, 375.3, 334.2, ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.83 (s, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 2.44 (td, J=5.77, 1.07 Hz, 2 H) 2.54 (td, J=5.81, 1.16 Hz, 2 H) 3.49 - 3.54 (m, 2 H) 3.59 - 3.63 (m, 2 H) 6.44 (s, 1 H) 6.90 - 6.98 (m, 2 H) 7.05 - 7.14 (m, 3 H) 7.35 - 7.44 (m, 1 H) 7.59 - 7.67 (m, 2 H).

Exemplo 56

Síntese de 4-(3-(4-(trilfuormetil)fenóxi)benzilideno)-N-(6-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

[00282] Cloridrato de 4-(3-(4-(trilfuormetil)fenóxi)benzilideno)piperidina (200 mg, 0,541 mmol, a partir do Exemplo 53, Passo 5) e fenil 6-metilpiridin-3-ilcarbamato (123 mg, 0,541 mmol, preparado de acordo com o procedimento descrito em Synthesis, 1997, 1189-1194 a partir de 3-amino-6-metilpiridina) e diisopropiletilamina (0,20 mL, 1,15 mmol) foram combiandos em acetonitrila (5 mL) e agitados em temperatura ambiente. Após 16 horas, a reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia em

sílica gel (50-100% EtOAc:CH2Cl2) para fornecer o composto título (220 mg) como um sólido branco.

MS APCI M+ 468.2, 375.2, 334.1 M- 466.1; ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.41 - 2.45 (m, 2 H) 2.46 (s, 3 H) 2.54 (td, J=6.90, 1.28 Hz, 2 H) 3.50 - 3.55 (m, 2 H) 3.58 - 3.65 (m, 2 H) 6.43 (s, 1 H) 6.91 - 6.98 (m, 2 H) 7.08 - 7.12 (m, 3 H) 7.20 (d, J=8.52 Hz, 1 H) 7.35 - 7.42 (m, 1 H) 7.59 - 7.68 (m, 2 H) 7.77 (dd, J=8.45, 2.62 Hz, 1 H) 8.43 (d, J=2.78 Hz, 1 H).

Exemplo 57

Síntese de 4-(3-(6-(trilfuormetil)piridin-3-ilóxi)benzilideno)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida

Passo 1

Tert-butil 4-(dibromometileno)piperidina-1-carboxilato

[00283] A uma solução de trifenilfosfina agitada (155,6 g, 0,59 mol) em diclorometano seco (870 mL) a 0°C foi adicionado tetrabrometo de carbono (100,86 g, 0,304 mmol) lentamente. A mistura foi agitada a TA por 30 minutos e então arrefecida a -78°C. Uma solução de tert-butil 4-oxopiperidina-1-carboxilato (30 g, 0,15 mol) em CH_2Cl_2 (90 mL) foi adicionado gota a gota e a reação foi agitada a -78°C por 30 minutos e então a TA por uma noite. A mistura foi filtrada e o filtrado foi evaporado para secar. Éter dietílico foi adicionado e a mistura foi filtrada novamente. O filtrado foi evaporado para secar para dar o composto título (64 g).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 3.44 (m, 4 H), 2.46 (m, 4 H), 1.47 (s, 9 H).

Passo 2

Tert-butil 4-(bromometileno)piperidina-1-carboxilato

[00284] Tert-butil 4-(dibromometileno)piperidina-1-carboxilato (64 g, 0,18 mol) foi dissolvido em metanol (438 mL) em THF (220 mL) e a solução foi arrefecida a 0°C. Cloreto de amônio (77,14 g, 1,44 mol) foi adicionado e a reação foi agitada por 30 minutos. Pó de zinco (47,13 g, 0,72 mol) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada a TA por 2,5 horas. A mistura foi filtrada e o filtrado foi evaporado para secar. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel utilizando 230-

400 de rede sílica gel (2% de acetato de etila em hexano) para dar o composto título (33 g).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 5.99 (s, 1 H), 3.40 (m, 4 H), 2.38 (m, 2 H), 2.23 (m, 2 H), 1.47 (s, 9 H).

Passo 3

Tert-butil 4-(3-hidroxibenzilideno)piperidina-1-carboxilato

[00285] A uma solução de tert-butil 4-(bromometileno)piperidina-1-carboxilato (38 g, 0,1376 mol) em THF seco (380 mL) foi adicioando ácido 3-hidroxifenil borônico (22,77 g, 0,165 mol), fosfato de potássio (88,2 g, 0,415 mol) e água (7,6 mL). A mistura foi purificada através da retirada de gases com argônio, complexo dicloreto diclorometano de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno paládio (II)(11,23 g, 0,01376 mol) foi adicionado e a mistura foi purificada através da retirada de gases novamente. A reação foi aquecida a 50°C por 1,5 hora e então permitida arrefecer a TA. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com acetato de etila (3x). O extrato orgânico total foi lavado com solução salina, seca em sulfato de sódio e avaporado para secar. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel utilizando 100-200 sílica gel de rede (8% acetato de etila em hexano) para dar o composto título (26,3 g, 66%).

^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.18 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.74 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.68 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 5.37 (ba, 1 H), 3.49 (m, 2 H), 3.40 (m, 2 H), 2.46 (m, 2 H), 2.31 (m, 2 H), 1.48 (s, 9 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 156.09, 155.09, 138.87, 138.15, 129.31, 124.58, 120.96, 115.74, 113.54, 80.10, 45.45, 44.57, 36.08, 29.23, 28.50.

Passo 4

Tert-butil 4-(3-(6-(trifluormetil)piridin-3-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato

[00286] Uma mistura de tert-butil 4-(3-hidroxibenzilideno)piperidina-1-carboxilato (0,200 g), 5-bromo-2-(trifluormetil)piridina (0,156 g, 1,00 equiv), carbonato de césio (0,450 mg, 2,00 equiv), e hexafluorfosfato de tetraquis(acetonitrila)cobre (I) (0,019 g, 0,074 equiv) em tolueno (3

mL, 0,2 m) foi aquecido em refluxo por 12 horas. Catalisador adicional (0,02 g) e 5-bromo-2-(trifluormetil)piridina (0,200 g) foi adicionado e a mistura foi deixada em refluxo por um adicional de 6 hora. A reação foi permitida para arrefecer a temperatura ambiente e filtrada através de Celite lavando com acetato de etila. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com acetato de etila (2x). O extrato orgânico combinado foi lavado com solução salina, seca em sulfato de magnésio, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (10 % de acetato de etila/diclorometano) para dar o composto título como um sólido branco (0,141 g, 47% produção).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.47 (9 H, s), 2.32 (2 H, t, J=5.6 Hz), 2.44 (2 H, t, J=5.6 Hz), 3.41 (2 H, t, J=5.8 Hz), 3.50 (2 H, t, J=5.8 Hz), 6.32 (1 H, s), 6.87 - 6.96 (2 H, m), 7.08 (1 H, d, J=7.6 Hz), 7.32 - 7.39 (2 H, m), 7.62 (1 H, d, J=8.6 Hz), 8.46 (1 H, d, J=2.7 Hz).

Passo 5

Cloridrato de 5-(3-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)-2-(trifluormetil)piridina

[00287] Uma solução de tert-butil 4-(3-(6-trifluormetil)piridin-3-iloxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato (0,140 g) e diclormetano (5 mL, 0,06 M) foi tratada com gás cloreto de hidrogênio por 2 minutos. A reação foi permitida agitar por 2 horas e então foi concentrada para dar o composto título como uma espuma branca (0,100 g, 84% produção) que foi utilizado sem purificação.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.50 (2 H, t, J=5.8 Hz), 2.59 (2 H, t, J=5.8 Hz), 3.04 (2 H, t, J=6.0 Hz), 3.10 (2 H, t, J=6.0 Hz), 6.44 (1 H, s), 7.01 - 7.09 (2 H, m), 7.13 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.43 (1 H, t, J=7.8 Hz), 7.52 (1 H, dd, J=8.6, 2.7 Hz), 7.88 (1 H, d, J=8.6 Hz), 8.52 (1 H, d, J=2.7 Hz), 8.98 (2 H, br. s.).

Passo 6

[00288] A uma solução de cloridrato de 5-(3-(piperidin-4-ildenometil)fenóxi)-2-(trifluormetil)piridina (0,100 g), fenil piridazin-3-ilcarbamato (0,070 g, 1,2 equiv), e trietilamina (0,083 mL, 2,2 equiv) em dimetil sulfóxido (2 mL, 0,13 M) foi aquecida a 65°C por 2 horas. A reação foi arrefecida a temperatura ambiente. Água foi adicionada e a

mistura foi extraída com acetato de etila (3x). Os extratos orgânicos combinados foi lavado com água e solução salina, seca em sulfato de magnésio, filtrados, e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (0-100 % acetato de etila/diclorometano) para dar o composto título como um aespuma branca (0,089 g, 72% produção).

^{1}H RMN

(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.46 (2 H, t, J=5.5 Hz), 2.56 (2 H, t, J=5.6 Hz), 3.60 (2 H, t, J=5.8 Hz), 3.69 (2 H, t, J=5.8 Hz), 6.37 (1 H, s), 6.92 (2 H, m), 7.07 (1 H, d, J=7.6 Hz), 7.30 - 7.46 (3 H, m), 7.62 (1 H, d, J=8.8 Hz), 8.25 (1 H, d, J=9.2 Hz), 8.45 (1 H, d, J=2.5 Hz), 8.76 (1 H, d, J=1.9 Hz).

Exemplo 58

Síntese de 4-(3-etóxi-5-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

Passo 1

3-(hidroximetil)-5-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)fenil

[00289] Álcool 3,5-diidroxibenzílico (5,0 g, 40 mmol), 2-cloro-5-trifluormetil-piridina (7,13 g, 39,2 mmol) e carbonato de potássio (6,16 g, 44,6 mmol) foram suspensos em dimetilformamida (100 mL) e aquecido a 100oC. Após agitação por 16 horas, a reação foi arrefecida em temperatura ambiente e particionada entre água (500 mL) e acetato de etila. A camada orgânica foi separada e a aquosa foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (10-75%, EtOAc:heptano) para fornecer o composto título (2,32 g, 20% produção) como um óleo denso.

Passo 2

(2-etóxi-5-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)fenil)metanol

[00290] 3-(hidroximetil)-5-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)fenil a partir do Passo 1 (460 mg, 1,61 mmol), em acetona (10 mL), foi aquecido com 1-iodoetano (0,143 mL, 1,77 mmol), carbonato de potássio (279 mg, 2,02 mmol) e 10-Coroa-6 (85 mg, 0,323 mmol). A mistura foi aquecida em refluxo por 16 horas, arrefecida em temperatura ambien-

te e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por romatografia em sílica gel (0-30%, EtOAc:heptano) para fornecer o composto título (357 mg, 70% produção).

Passo 3

2-(3-(clorometil)-5-etoxifenóxi)-5-(trifluormetil)piridina

[00291] (3-etóxi-5-(5-(trilfuormetil)piridin-2-ilóxi)fenil)metanol a partir do Passo 2 (350 mg, 1,12 mmol) em diclorometano (3 mL), foi arrefecido a 0°C, e tratado gota a gota com cloreto de tionila (0,122 mL, 1,68 mmol). A mistura reacional foi permitida aquecer em temperatura ambiente e foi agitada por 3 horas. A mistura foi evaporada a vácuo para fornecer o produto desejado como um óleo.

Passo 4

Dietil 3-etóxi-5-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)benzilfosfonato

[00292] 2-(3-(clorometil)-5-etoxfenóxi)-5-(trifluormetil)piridina a partir do Passo 3 foi tratado pura com trietilfosfito (0,30 mL, 1,75 mmol) e aquecido a 150°C. Após 16 horas, a mistura reacional foi arrefecida e purificada por cromatografia em sílica gel (0-50%, EtOAc:CH_2Cl_2) para fornecer o composto título (400 mg, 82% produção) como um óleo denso.

Passo 5

[00293] Tert-butil 4-(3-etóxi-5-(5-(trilfuormetil)piridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato éster dietílico do ácido [3-(5-trifluormetil-piridin-2-ilóxi)benzil]-fosfônico (395 mg, 0,911 mmol) a partir do Passo 4 e 1, 4, 7, 10, 13-pentaoxaciclopentadecano (15-coroa-5, 0,003 mL, 0,0182 mmol) foram combiandos em THF (3 mL). Hidreto de sódio (40 mg, 60% dispersão em óleo mineral, 1,0 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada por 30 minutos. Uma solução de éster tert-butílico do ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (200 mg, 1,0 mmol) e THF (2 mL) foi adicionado e a reação foi agitada em temperatura ambiente. Após 16 horas, água foi adicionada e as camadas foram sepa-

radas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc e a camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada para fornecer o composto título como um óleo denso (436 mg).

Passo 6

[00294] Cloridrato de 2-(3-etóxi-5-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)-5-(trifluormetil)piridina tert-butil (4-(3-etóxi-5-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato (436 mg, 0,91 mmol) a partir do Passo 5 foi dissolvido em CH_2Cl_2 (5 mL) e tratado com HCl em dioxano (1,5 mL, 4,0 M, 3 mmol). Após 16 horas a reação foi concentrada a vácuo para prover o composto título como um óleo (378 mg).

Passo 7

[00295] Cloridrato de 2-(3-etóxi-5-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)-5-(trifluormetil)piperidina (378 mg, 0,91 mmol, a partir do Passo 6), fenil piridin-3-ilcarbamato (215 mg, 1,0 mmol) e diisopropiletilamina (0,32 mL, 1,82 mmol) foram combinados em acetonitrila (5 mL) e agitado em temperatura ambiente. Após 16 horas, a reação foi concentrada formando um resíduo e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (0-5%, (8:1 EtOH:NH_4OH conce.) para fornecer o composto título (2,32 g, 20% produção) como um sólido branco espumoso (307 mg).

MS (APCI 10V) AP+ 499.2, 379.2;

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.38 (t, J=6.98 Hz, 3 H) 2.44 (td, J=5.75, 0.97 Hz, 2 H) 2.58 (td, J=5.80, 1.00 Hz, 2 H) 3.51 - 3.59 (m, 2 H) 3.60 - 3.67 (m, 2 H) 4.03 (q, J=7.00 Hz, 2 H) 6.41 (s, 1 H) 6.57 - 6.62 (m, 2 H) 6.66 (t, J=1.58 Hz, 1 H) 7.11 (dt, J=8.74, 0.67 Hz, 1 H) 7.34 (ddd, J=8.37, 4.81, 0.76 Hz, 1 H) 7.91 (ddd, J=8.37, 2.60, 1.46 Hz, 1 H) 8.08 (ddd, J=8.73, 2.59, 0.57 Hz, 1 H) 8.16 (dd, J=4.81, 1.45 Hz, 1 H) 8.44 (td, J=1.73, 0.89 Hz, 1 H) 8.58 (dd, J=2.58, 0.71 Hz, 1 H).

Exemplo 59

Síntese de 4-(4-cloro-3-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

Passo 1

2-(5-bromo-2-clorofenóxi)-5-(trifluormetil)piridina

[00296] A uma solução de 5-bromo-2-clorofenol (1,5 g, 7,23 mmol) em DMF (6 mL) foi adicionado carbonato de potássio (2,5 g, 18,07 mmol) em TA seguido por 2-cloro-5-(trifluormetil)piridina (1,3 g, 7,23

mmol) e a mistura foi deixada em refluxo a 110°C por 12 horas. A mistura reacional foi extinta com água e extraída com acetato de etila três vezes. O extrato orgânico total foi lavado com água e solução salina, seca em sulfato de sódio e concentrado sob pressão reduzida para dar o composto título (2,6 g, 100%).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.38 (s, 1H), 7.95 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.47 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.12 (m, 2H).

Passo 2

Ácido 4-cloro-3-(5-(triflurometil)piridin-2-iloxi)fenilborônico

[00297] A uma solução de 3-(5-bromo-2-clorofenóxi)-5-(trilfuormetil)piridina (2,6 g, 7,3 mmol) e triisopropilborato (2,0 mL, 8,76 mmol) em tolueno (15 mL) e THF (7 mL) sob uma atmosfera de N2 foi adicionado n-BuLi (6,8 mL, 10,95 mmol) enquanto mantendo a reação a -70°C. A reação foi agitada por 1 hora a -40°C. Gradualmente a temperatura foi aumentada a -20°C e então 0°C. A reação foi extinta com 2N HCl e permitida aquecer a TA. A mistura reacional foi concentrada e extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi seco em Na_2SO_4 e concentrado sob pressão reduzida para dar o composto título (2,8 g).

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.56 (s, 1 H), 8.29 (m, 3 H), 7.94 (s, 1 H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 8.05 Hz, 2 H); m/z (316.4, M^+ H^+).

Passo 3

Tert-butil 4-(4-cloro-3-(5-(trifluormetil)piridin-2-iloxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato

[00298] A uma solução de ácido 4-cloro-3-(5-trifluormetil)[piridin-2-iloxi)fenilborônico (2,8 g, 8,82 mmol) e tert-butil 4-(bromometileno)piperidina-1-carboxilato (2,02 g, 7,32 mmol) em THF (10 mL) foi adicionado K_3PO_4 (4,7 g, 26,63 mmol). O ar dentro do frasco foi removido sob vácuo e fluído com N2 três vezes. Água (0,56 mL) foi adicionado e o sistema foi fluído com N_2 novamente. $PdCl_2$ (dppf) (720,3 mg, 0,882 mmol) foi adicionado e o sistema foi fluído com N_2

duas a três vezes novamente. A mistura reacional foi deixada em refluxo a 50°C por 1 hora. A mistura reacional foi concentrada, diluída com água e extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com solução salina, seca em Na_2SO_4, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (2,5% EtOAc, 97,5% hexano) para dar o composto título puro (280 mg).

^{1}H RMN(500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.43 (s, 1 H), 7.97 (d, J = 8.65 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 8.35 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 8.35 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 3.44 (m, 4 H), 2.39 (m, 2 H), 2.24 (m, 2 H), 1.47 (s, 9 H).

Passo 4

2-(2-cloro-5-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)-5-(trifluormetil)piridina

[00299] A uma solução de tert-butil 4-(4-cloro-3-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato (280 mg, 0,597 mmol) em CH_2Cl_2 (3 mL) arrefecido a 0°C foi adicionado TFA (0,46 mL, 5,97 mmol). A mistura resultante foi agitada por 2 horas a TA. A reação foi concentrada e então particionada entre solução $NaHCO_3$ saturada e CH_2Cl_2. O extrato orgânico foi seco sob Na_2SO_4, e concentrado sob pressão reduzida para dar o composto título (250 mg).

Passo 5

[00300] A uma solução de 2-(2-cloro-5-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)-5-(trifluormetil)piridina (250 mg, 0,677 mmol) em DMSO (3 mL) foi adicionado fenil piridin-3-ilcarbamato (137,9 mg, 0,643 mmol) seguido por trietilamina (0,24 mL, 1,69 mmoL). A mistura resultante foi agitada a TA por 12 horas. A mistura reacional foi diluída com água e extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi seco em Na_2SO_4 e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (30% acetona-70% hexano) para dar o composto título (180 mg, 54% produção).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.51 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.08 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.18 (d, J = 3.5 Hz, 2 H), 7.12 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.72 (s, 1H), 6.37 (s, 1 H), 3.64 (m, 2 H), 3.56 (m, 2H), 2.62 (m, 2 H), 2.49 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ164.98, 154.54, 147.45, 145.35, 145.32, 143.84, 141.01, 138.68, 136.94, 136.22, 136.10, 130.79, 128.50, 127.62, 127.07, 126.89, 123.61, 123.45, 122.05, 121.78, 111.19, 45.68, 44.61, 40.91, 35.69, 29.14, 28.47; m/z (489.3, 491.1 M^+ H^+), HPLC: 96.6%.

Exemplo 60

Síntese de 4-(4-metil-3-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

Passo 1

[00301] 5-amino-2-metilfenol (5 g, 0,04 mol) foi dissolvido em HBr (20 mL) e H_2O (20 mL) foi adicionado gota a gota mantendo uma temperatura abaixo de 0°C. A mistura resultante foi agitada por 5 minutos e uma solução de $NaNO_2$ (2,76 g, 0,04 mol) em H_2O (7,5 mL) foi adicionada gota a gota. A mistura foi agitada por 30 minutos abaixo de 0oC. Então uma solução de brometo cuproso (5,73 g, 0,04 mol) em HBr (7,5 mL) arrefecida a 0oC foi adicionada gota a gota. A mistura resultante foi aquecida a TA e então deixada em refluxo por 2 horas. A reação foi arrefecida e filtrada através de celite. O filtrado foi diluído com água e extraído com EtOAc. O extrato orgânico foi seco sob Na_2SO_4, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (2,5% EtOAc-97,5% Hexano) para far o composto título puro (1,57 g, 20%).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 6.97 (s, 3H), 4.89 (s, 1H), 2.19 (s, 3H).

Passo 2

2-(5-bromo-2-metilfenóxi)-5-(trilfuormetil)piridina

[00302] A uma solução de 5-bromo-2-metilfenil (1,0 g, 0,005 mol) em DMF (10 mL) foi adicionado K_2CO_3 (1,38 g, 0,01 mol) em TA. 2-cloro-5-(trifluormetil)piridina (908 mg, 0,005 mol) foi adicioando e a reaçãof oi deixada em refluxo a 110°C por 12 horas. A mistura reacional foi extinta com água e extraída com EtOAc três vezes. O extrato orgâ-

lavado com água e solução salina, seca em sulfato de sódio e

concentrado sob pressão reduzida para dar o composto título (1,5 g, 88%).

^{1}H RMN(500) MHz, $CDCl_3$): δ 8.42 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.15 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 6.45 1H), 7.23 (d, J = 1.5 Hz 1H), 7.17 (d, J = 8.05 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.65 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H).

Passo 3

Ácido 4-metil-3-(5-triflurometil)piridin-2-ilóxi)fenilborônico

[00303] 2-(5-bromo-2-metilfenóxi)-5-(trifluormetil)piridina (1 g, 0,003 mol) e triisopropilborato (0,8 mL, 0,003 mol) foram dissolvidos em tolueno (20 mL) e THF (5 mL) e arrefecido a -78°C sob uma atmosfera de N_2. n-BuLi (2,69 mL, 0,003 mol) foi adicionado enquantoa reação foi mantida a -70°C e então a reação foi agitada por 1 hora a -40°C. Gradualmente a temperatura foi aumetnada para -20-0°C e então a reação foi extinta com HCl 2N. A mistura reacional foi aquecida a TA, concentrada e extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi seco sob Na_2SO_4 e concentrado sob pressão reduzida para dar o composto título (1,13 g). m/z (296,4, 198,3 M-H-).

Passo 4

Tert-butil 4-(4-metil-3-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato

[00304] A uma solução de ácido 4-metil-3-(5-(trilfuormetil)piridin-2-ilóxi)fenilborônico (1,13 g, 0,0038 mol) e tert butil 4-(bromometileno)piperidina-1-carboxilato (871 mg, 0,006 mol) em THF (10,5 mL) foi adicionado K_3PO_4 (2,43 g, 0,011 mol). O frasco foi colocado sob vácuo e fluído com N_2 três vezes. Água (0,19 mL) foi adicionada e o sistema foi fluído com N_2 novamente. $PdCl_2$ (dppf) (310 mg, 0,0004 mol) foi adicionado e o sistema foi fluído com N_2 duas a três vezes novamente. A mistura reacional foi deixada em refluxo novamente a 50oC por 1 hora. A mistura reacional foi concentrada, diluída com água e extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com solução salina, seco em Na_2SO_4, e concentrado son pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (2,5% EtOAc,

97,5% hexano) para dar o composto título puro (0,50 g).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$):

δ 8.12 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 2.25 Hz, J = 8.75 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 – 6.98 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.49 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 5 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.46 (s, 9H)

Passo 5

2-(2-metil-5-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)-5-(trifluormetil)piridina

[00305] A uma solução de tert-butil 4-(4-metil-3-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato (0,50 g, 0,0011 mol) em CH_2Cl_2 (5 mL) arrefecido a 0°C sob uma atmosfera de N2 foi adicionado TFA (0,85 mL, 0,011 mol) lentamente. A mistura resultante foi agitada por 2 horas a TA. A reação foi concentrada sob pressão reduzida para dar o composto título (440 mg).

Passo 6

[00306] A uma solução de 2-(2-metil-5-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)-5-(trifluormetil)piridina (440 mg, 0,001 mol) em DMSO (5 mL) foi adicionado fenil piridin-3-ilcarbamato (278 mg, 0,001 mol) seguido por trietilamina (0,4 mL, 0,003 mol). A mistura resultante foi agitada a TA por 12 horas. A mistura recional foi diluída com água e extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi seco sob Na_2SO_4 e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (30% acetona – 70% hexano) para dar o composto título puro (0,310 g, 50%).

^{1}H RMN(500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.45 – 8.42 (m, 2H), 8.26 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.25 – 7.22 (m, 1H), 7.05 – 6.99 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.62 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.63 – 2.58 (m, 2H), 2.46 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 165.61, 154.45, 151.24, 145.85, 144.06, 141.14, 137.34, 136.77, 136.49, 136.05, 131.34, 128.95, 127.36, 126.42, 124.45, 123.59, 122.18, 110.76, 45.71, 44.60, 35.69, 29.14, 16.09; m/z (469.5, M^+ H^+); HPLC: 98.8%.

Exemplo 61

Síntese de 4-(3-metil-5-(5-trifluormetil)piridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

Passo 1

2-(3-bromo-5-metilfenóxi)-5-(trifluormetil)piridina

[00307] A uma solução de 3-bromo-5-metilfenol (2,0 g, 0,0106 mol) em DMF (15 mL) foi adicionado H_2CO_3 (2,93 g, 0,02 mol) em TA. 2-cloro-5-(trifluormetil)piridina (1,94 g, 0,0106 mol) foi adicionado e a reaçãof oi deixada em refluxo a 110oC por 12 horas. A mistura reacional foi extinta com água e extraída com EtOAc três vezes. O extrato orgânico total foi lavado com água e solução salina, seco em sulfato de sódio e concentrado sob pressão reduzida para dar o composto título (3 g, 84,5%).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.45 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 14.95 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.03 (d, J = 10 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 2.36 (s, 3H).

Passo 2

Ácido 3-metil-5-(5-trifluormetil)piridin-2-ilóxi)fenilborônico

[00308] 2-(3-bromo-5-metilfenóxi)-5-(trifluormetil)piridina (2 g 0,006 mol) e triidopropilborato (1,66 mL, 0,0072 mol) foram dissolvidos em tolueno (40 mL) e THF (20 mL) e arrefecidos a -78°C, n-BuLi (5,38 mL, 0,006 mol) foi adicionado enquanto mantida a reação a -70°C. A reação foi agitada por 1 hora a -40°C. Gradualmente a temperatura foi aumentada a -20-0°C e a reação foi extinta com 2 NHCl. A mistura reacional foi aquecida a TA, concentrada e extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi seco sob Na_2SO_4 e concentrado sob pressão reduzida para dar o composto título (2,16 g).

Passo 3

Tert-butil 4-(3-metil-5-(5-(trilfuormetil)piridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato

[00309] A uma solução de ácido 3-metil-5-(5-trifluormetil)piridin-1-ilóxi)fneilborônico (2,16 g, 0,007 mol) e tert-butil 4-(bromometileno)piperidina-1-carboxilato (1,67 g, 0,06 mol) em THF (20 mL) foi adicionado K_3PO_4 (4,48 g, 0,02 mol). O frasco foi colocado sob vácuo e fluído com N_2 três vezes. Água (0,36 mL) foi adicionada e o sistema foi fluído com N_2 novamente. $PdCl_2$ (sppf) (571 mg, 0,0007

mol) foi adicionado e o sistema foi fluído com N_2 duas a três vezes novamente. A mistura reacional foi deixada em refluxo a 50°C por 1 hora. A mistura reacional foi concentrada, diluída com água e extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com solução salina, seco em Na_2SO_4 e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (2,5% EtOAc – 97,5% hexano) para dar o composto título puro (0,50 g).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.45 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 2.07 Hz, J = 0.025 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.81 (d, J = 18.5 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 3.50 (t, J = 5.25 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 5 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (s, 2H), 1.47 (s, 9H).

Passo 4

2-(3-metil-5-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)-5-(trifluormetil)piridina

[00310] A uma solução de tert-butil 4-(3-metil-5-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato (0,50 g, 0,0011 mol) em CH_2Cl_2 (5 mL) arrefecido a 0°C sob uma atmosfera de N_2 foi adicionado TFA (0,85 mL, 0,011 mol) lentamente. A mistura resultante foi agitada por 2 horas em TA. A solução foi concentrada sob pressão reduzida para dar o composto título (445 mg).

Passo 5

[00311] A uma solução de 2-(3-metil-5-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)-5-(trifluormetil)piridina (445 mg, 1,276 mmol) em DMSO (3 mL) foi adicionado fenil piridin-3-ilcarbamato (273 mg, 1,276 mmol) seguido por trietilamina (0,53 mL, 3,83 mmol). A mistura resultante foi agitada a TA por 12 horas. A mistura reacional foi diluída com água e extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi seco em Na_2SO_4 e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em colna (30% acetona – 70% hexano) para dar o composto título (0,350 g, 58% produção).

^{1}H RMN(500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.45 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.84 (d, J = 20 Hz, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.16 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.61 (s, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.37 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 165.87, 154.81, 153.01, 145.50, 143.77, 141.29, 139.84, 138.79, 137.99, 136.71, 127.58, 126.93, 124.77, 123.58, 122.82, 121.62, 120.13, 118.82, 111.38, 45.72, 44.70, 35.78, 29.20, 21.45; m/z (469.5, M^+ H^+); HPLC: 98.5%.

Exemplo 62

Síntese de 4-(3-bromo-5-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

Passo 1

(3-bromo-5-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)fenil)metanol

[00312] A uma solução de 3-bromo-5-(hidroximetil)fenil (3,0 g, 14,77 mmol) em DMF (15 mL) sob uma atmosfera de N2 foi adicionado carbonato de potássio (4,08 g, 29,55 mmol) e a mistura foi agitada por 20 minutos. 2-cloro-5-(trifluormetil)piridina (2,68 g, 14,77 mmol) foi adicionado a TA e então a reação foi deixada em refluxo a 110°C por uma noite. A mistura reacional foi arrefecida e água foi adicionada. A mistura foi extraída com acetato de etila três vezes. A camada orgânica foi lavada com solução salina, seca em Na_2SO_4 e evaporado para secar para dar o composto título (5,5 g) que foi utilizado no próximo passo sem purificação.

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.44 (s, 1 H), 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.24 (s,1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.04 (d, J = 9 Hz, 1 H), 4.71 (s, 2 H); m/z (348, 349.9, M^+ H^+).

Passo 2

2-(3-bromo-5-(clorometil)fenóxi)-5-(trifluormetil)piridina

[00313] A uma solução de (3-bromo-5-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)fenil)metanol (5,5 g, 15,8 mmol) em THF seco (30 mL) arrefecido a 0°C foi adicionado cloreto de tionila (3,22 mL, 44,3 mmol) gota a gota. A reação foi aquecida para TA e agitada por 2 horas. A mistura reacional foi então arrefecida e água foi adicionada. A mistura foi extraída com acetato de etila por três vezes. A camada orgânica foi lavada com solução $NaHCO_3$ saturada e solução salina. Seca em Na_2SO_4, e evaporada por secagem para dar o composto título (4,7 g).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.44 (s, 1 H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.29 (s,1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.05 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.54 (s, 2 H).

Passo 3

3-bromo-5-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)benzilfosfonato de dietila

[00314] 2-(3-bromo-5-(clorometil)fenóxi)-5-(trifluormetil)piridina (4,7 g, 12,82 mmol) foi dissolvida em trietilfosfito (18,7 mL, 107,7 mmol) e deixada em refluxo a 160°C por 4 horas. Ela foi então purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (30-40% acetato de etila/hexano) para dar o composto título (3,8 g, 63%).

^{1}H RMN(500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.42 (s, 1 H), 7.91 (d, J = 10.75 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.04 (q, J = 7.5 Hz, 4 H), 3.14 (s, 1 H), 3.10 (s, 1 H), 1.25 (t, J = 7 Hz, 6 H); m/z (468.1, 470.1, M^+H^+).

Passo 4

Tert-butil 4-(3-bromo-5-(5-trifluormetil)piridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato

[00315] A uma suspensão de hidreto de sódio (0,292 g, 12,17 mmol) em THF (10 mL) sob atmosfera inerte arrefecida a 0°C foi adicionado 3-bromo-5-(4-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)benzilfosfonato de dietila (3,8 g, 8,11 mmol) como uma solução em THF (10 mL) gota a gota. A reação foi agitada por 30 minutos a 0oC e tert-butil 4-oxopiperidina-1-carboxilato (1,62 g, 8,11 mmol) foi adicionado como uma solução em THF (10 mL). A reação foi agitada a TA por 5 horas. A mistura reacional foi arrefecida a 0°C e extinta com NH_4Cl saturado aquoso. A mistura foi extraída com acetato de etila três vezes. A camada orgânica foi lavada com solução salina, seca em Na_2SO_4, e evaporado por secagem para dar o composto título (4,22 g, 100%).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.44 (s, 1 H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.03 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 6.28 (s, 1 H), 3.49 (m, 2 H), 3.40 (m, 2 H), 2.44 (m, 2 H), 2.32 (m, 2 H), 1.47 (s, 9 H); m/z (513.2, 515.2, M^+H^+).

Passo 5

2-(3-bromo-5-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)-5-(trifluormetil)piridina

[00316] A uma solução de tert-butil 4-(3-bromo-5-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato (1,2 g,

2,33 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) foi adicionado ácido trifluoracético (1,79 mL, 23,27 mmol) a 0oC. A mistura reacional foi agitada por 30 minutos a 0oC e a TA por 1 hora. A mistura reacional foi extinta com NaHCO3 aquoso saturado, e extraído com CH_2Cl_2 três vezes. A camada orgânica foi lavada com solução salina, seca sob Na_2SO_4, e evaporado para sevagem para dar o composto título (1,15 g, 100%).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.43 (s, 1 H), 7.93 (d, J = 6.75 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.05 (d, J = 8.45 Hz, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 3.23 (m, 2 H), 3.12 (m, 2 H), 2.75 (m, 2 H), 2.64 (m, 2 H); m/z (413.2, 415.2, M^+H^+).

Passo 6

[00317] 2-(3-bromo-5-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)-5-(triflurometil)piridina (0,58 g, 1,4 mmol) e fenil piridin-3-ilcarbamato (0,3 g, 1,4 mmol) foram dissolvido em DMSO (3 mL). Trietilamina (0,59 mL, 4,21 mmol) foi adicionada e a reação foi agitada por uma noite. A mistura reacional foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. A camada orgânica foi lavada com solução salina, seca em Na2SO4, e evaporada por secagem. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna por sílica gel (35% acetona em hexano) para dar o composto título (0,5 g, 67%).

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.44 (s, 2 H), 8.25 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 10.45 Hz, 1 H), 7.22 (m, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 3.60 (m, 2 H), 3.52 (m, 2 H), 2.50 (m, 2 H), 2.44 (m, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 165.16, 154.72, 153.51, 145.38, 143.81, 141.22, 140.33, 139.66, 136.99, 136.36, 128.85, 127.54, 123.63, 123.26, 122.63, 122.48, 120.73, 111.68, 45.59, 44.60, 35.71, 29.29, 29.17; m/z (533.2, 535.2, M^+H^+); HPLC: 99.0%.

Exemplo 63

Síntese de 4-(3-bromo-5-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida

[00318] 2-(3-bromo-5-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)-5-(trifluormetil)piridina (0,57 g, 1,379 mmol) e fenil piridazin-3-ilcarbamato (0,296 g, 1,38 mmol) foram dissolvidos em DMSO (4 mL). Trietilamina (0,57 mL, 4,13 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada por uma noite. A mistura reacional foi diluída com água e extraída com

acetato de etila três vezes. A camada orgânica foi lavada com solução salina, seca em Na_2SO_4, e evaporada para secagem. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (37% acetona em hexano) para dar o composto título (0,486 g, 66%).

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8.78 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J = 4.75 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.04 (d, J = 9 Hz, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 6.35 (s, 1 H), 3.69 (m, 2 H), 3.60 (m, 2 H), 2.58 (m, 2 H), 2.17 (m, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 165.16, 156.60, 153.50, 145.43, 140.30, 139.57, 136.97, 128.86, 128.09, 124.66, 123.35, 122.86, 122.49, 122.24, 121.98, 120.73, 111.67, 45.55, 44.52, 35.74, 29.29, 29.18; m/z (534.1, 536.1, M$^+$ H$^+$); HPLC: 99.0%.

Exemplo 64

Síntese de 4-(3-ciclopropil-5-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida

Passo 1

3-ciclopropil-5-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)benzilfosfonato de dietila

[00319] A uma solução de 3-bromo-5-(5-(trifluormetil)piperidin-2-ilóxi)benzilfosfonato de dietila (0,93 g, 1,99 mmol) e ácido ciclopropilborônico (0,204 g, 2,38 mmol) em THF (5,6 mL) foi adicionado por fosfato de potássio (1,27 g, 5,99 mmol). A mistura foi purificada através da retirada de gases por depuração com argônio. $PdCl_2(dppf)_2$ (162,2 mg, 0,198 mmol) e água (0,11 mL) foram adicionados a mistura reacional e a mistura foi purificada através da retirada de gases novamente. A reação foi aquecida a 50°C por 1 hora. A mistura reacional foi concentrada e extraída com acetato de etila três vezes. A camada orgânica foi lavada com solução salina, seca em Na_2SO_4 e evaporada para secagem. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (20% acetato de etila em hexano) para dar o composto título (0,8 g, 94%).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.42 (s, 1 H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 9 Hz, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 6.73 (s, 1 H),), 4.02 (m, 4 H), 3.14(s, 1 H), 3.10(s, 1H), 1.87 (m, 1 H), 1.24 (m, 6 H), 0.96 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 0.69 (d, J = 5 Hz, 2 H); m/z (430.0, M$^+$ H$^+$).

Passo 2

Tert-butil 4-(3-ciclopropil-5-(5-(trifluormetil)piridin-2-

ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato

[00320] A uma solução de hidreto de sódio (0,11 g, 4,65 mmol) em THF seco (1,5 mL) sob uma atmosfera inerte arrefecida a 0oC foi adicionado 3-ciclopropil-5-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)benzilfosfonato de dietila (0,8 g, 1,86 mmol) como uma solução de THF (6 mL). A mistura foi agitada por 30 minutos a 0oC. N-Boc piperidina (0,37 g, 1,86 mmol) foi adicionado como uma solução em THF (3 mL) e a mistura foi agitada em TA por 5 horas. A reação foi arrefecida a 0°C e extinta com cloreto de amônio aquoso saturado. A mistura foi extraída com acetato de etila três vezes. A camda orgânica foi lavada com solução salina, seca sob Na_2SO_4 e evaporada para secagem. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (10% de acetato de etila em hexano) para dar o composto título (0,408 g, 46%).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.45 (s, 1 H), 7.87 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 3.49 (m, 2 H), 3.39 (m, 2 H), 2.45 (m, 2 H), 2.31 (m, 2 H), 1.68 (m, 1 H), 1.46 (s, 9 H), 0.96 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 0.69 (d, J = 4.5 Hz, 2 H); m/z (475.1, M^+H^+).

Passo 3

2-(3-ciclopropil-5-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)-5-(trifluormetil)piridina

[00321] A uma solução de tert-butil 4-(3-ciclopropil-5-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato (0,408 g, 0,859 mmol) em CH_2Cl_2 seco (5 mL) foi adicionado ácido trifluoracético (1,0 mL, 13,05 mmol) a 0°C. A mistura reacional foi agitada por 30 minutos a 0oC e a TA por 1 hora. A mistura reacional foi extinta com $NaHCO_3$ aquosa saturada e extraída com CH_2Cl_2 três vezes. A camada orgânica foi lavada com solução salina, seca sob Na_2SO_4 e evaporada para secar para dar o composto título (0,270 g, 84%) que foi utilizada no próximo passo.

Passo 4

[00322] A uma solução de 2-(3-ciclopropil-5-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)-5-(triflurometil)piridina (0,15 g, 0,401 mmol) e fenil piridin-3-ilcarbamato (85,8 mg, 0,4 mmol) em DMSO (1,5 mL) foi adici-

onado trietilamina (0,55 mL< 4,0 mmol) e a mistura foi agitada por uma noite. A mistura reacional foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. A camada orgânica foi lavada com solução salina, seca em Na_2SO_4, e evaporada para sacagem. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (38% acetona em hexano) para dar o composto título (0,13 g, 66%).

^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.77 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.47 (t, J = 4.5 Hz, 1 H), 6.99 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.38 (s, 1 H), 3.70 (m, 2 H), 3.60 (m, 2 H), 2.60 (m, 2 H), 2.47 (d, 2 H), 1.87 (m, 1 H), 0.98 (d, J = 8 Hz, 2 H), 0.70 (d, J = 4.5 Hz, 2 H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 165.83, 156.60, 153.17, 146.31, 145.54, 138.65, 137.71, 136.70, 128.20, 124.83, 123.63, 118.77, 116.75, 111.30, 45.64, 44.82, 35.73, 29.21, 15.44, 9.51; m/z (496.2, M+ H+); HPLC: 98.6%.

Exemplo 65

Síntese de 4-(3-flúor-5-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

Passo 1

1-bromo-3-flúor-5-metoxibenzeno

[00323] A uma solução de 1-bromo-3,5-difluorbenzeno (10 g, 0,052 mol) em DMF seco (300 mL) arrefecido a 0-5oC foi adicioando metóxido de sódio (5,60 g, 0,1036 mol) e a mistura reacional foi agitada a TA por 24 horas. A mistura reacional foi extraída com acetato de etila três vezes. A camada orgânica foi lavada com solução salina, seca sob Na_2SO_4 e evaporado por secagem para dar o composto título (7,5 g, 71%).

Passo 2

3-bromo-5-fluorfenol

[00324] A uma solução de 1-bromo-3-flúor-5-metoxibenzeno (3,0 g, 0,015 mol) em CH2Cl2 seco (80 mL) sob uma atmosfera inerte e arrefecida para -30°C foi adicionado BBr_3 1M (4,27 mL, 0,045 mol) em 21 mL de CH_2Cl_2 gota a gota enquanto mantida a temperatura a -30°C. A reação foi agitada por 3 horas a 0-5°C e então a mistura reacional foi extinta com $NaHCO_3$ aquoso saturado. Água foi adicioanda e a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 três vezes. A camada orgânica foi lavada com

solução salina, seca em Na_2SO_4 e evaporada para secagem para dar o composto título (2,54 g, 91%).

Passo 3

2-(3-bromo-5-fluorfenóxi)-5-(trifluormetil)piridina

[00325] A uma solução de 3-bromo-5-fluorfenol (2,54 g, 0,013 mol) em DMF (12 mL) sob uma atmosfera de N2 foi adicionado carbonato de potássio (3,59 g, 0,026 mol) e a reação foi agitada por 20 minutos a TA. 2-cloro-5-trifluormetil piridina (2,4 g, 0,013 mol) foi adicionado e a mistura reacional foi deixada em refluxo a 110°C por uma noite. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com acetato de etila três vezes. A camda orgânica foi lavada com solução salina, seca sob Na_2SO_4 e evaporada para secagem. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (10% acetato de etila em hexano) para dar o composto título (4,28 g, 96%).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.45 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 2 Hz, J = 8.5 Hz, 1H), 7.16 – 7.15 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.89 – 6.85 (m, 1H); m/z (337.8, M$^+$H$^+$).

Passo 4

Ácido de 3-flúor-5-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)fenilborônico

[00326] 2-(3-bromo-5-fluorfenóxi)-5-(trifluormetil)piridina (2 g, 0,005 mol) e tri-isopropil borato (1,6 mL, 0,007 mol) foram dissolvidos em THF seco (40 mL) e tolueno (10 mL) sob atmosfera inerte e arrefecida a -78°C. n-BuLi (4,48 mL, 0,005 mol) foi então adicionado gota a gota a -78°C. A reação foi aquecida para -20°C e HCl 2N (2 mL) foi adicionado e então a mistura foi aquecida para TA. A mistura reacional foi concentrada e extraída com acetato de etila três vezes. A camada orgânica foi lavada com solução salina, seca sob Na_2SO_4 e evaporada para sacegem para dar o composto título (2,71 g, 70%); m/z (300,4, M-H-).

Passo 5

Tert-butil 4-(3-flúor-5-(5-(trifluormetil)piridin-2-

ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato

[00327] A uma solução de tert-butil 4-(bromometilideno)piperidina-1-carboxilato (1,1 g, 0,0039 mol) em THF (13 mL) foi adicionado ácido 3-flúor-5-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)fenilborônico (1,4 g, 4,7 mmol), fosfato de potássio (2,5 g, 0,012 mol) e H_2O (0,23 mL) e a mistura foi purificada através da retirada de gases utilizando argônio, $PdCL_2(dppf)_2$ (0,32 g, 0,4 mmol) foi adicionado e a mistura foi purificada através da retirada de gases novamente. A reação foi aquecida a 50oC por 1,5 horas e então permitida arrefecer a TA. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com acetato de etila três vezes. A camada orgânica foi lavada com solução salina, seca em Na_2SO_4 e evaporado para secagem. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (2-4% acetato de etila em hexano) para dar o composto título (0,585 g, 19%).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.45 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.65 Hz, 1H), 6.81 – 6.75 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 3.51 (t, J = 5.55 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 5.55 Hz, 2H), 2.33 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

Passo 6

2-(3-flúor-5-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)-5-(trifluormetil)piridina

[00328] A uma solução de tert-butil 4-(3-flúor-5-(5-(triflurometil)piridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato (585 mg, 0,001 mol) em CH_2Cl_2 seco (7 mL) arrefecido a 0oC foi adicionado ácido trifluoracético (0,99 mL, 0,012 mol). A mistura reacional foi agitada por 30 minutos a 0°C e então por 1 hora a TA. A mistura reacional foi extinta com $NaHCO_3$ aquoso saturado e extraído com CH_2Cl_2 três vezes. A camada orgânica foi lavada com solução salina, sexa em Na_2SO_4 e evaporada para secagem para dar o composto título (469 mg, 100%).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.82 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8 Hz 1H), 7.07 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.72 (s, 1H).

Passo 7

[00329] 2-(3-flúor-5-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)-5-(trifluormetil)piridina (469 mg, 1,33 mmol) e fenil piridin-3-ilcarbamato (273 mg, 1,33 mmol) foram dissolvidos em DMSO (4 mL) e trietilamina (0,53 mL, 3,83 mmol) foi adicionada. A reação doi agitada por uma noite. A mistura reacional foi diluída com água e extraída com acetato de etila três vezes. A camada orgânica foi lavada com solução salina, seca por Na_2SO_4 e evaporada por secagem. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (35% acetona em hexano) para dar o composto titulo (500 mg, 80%).

^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$). δ 8.51 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.27 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.82 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.64 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.49 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$). δ 165.15, 163.96, 161.99, 154.67, 153.88, 153.79, 145.40, 143.56, 141.00, 140.15, 140.07, 139.38, 136.97, 136.44, 127.78, 124.64, 123.69, 122.40, 122.23, 121.97, 117.60, 112.87, 112.70, 111.71, 107.56, 107.37, 45.59, 44.54, 35.70, 29.18.; m/z (473.4 M^+ H^+); HPLC: 96.6%.

Exemplo 66

Síntese de 4-(bromo(3-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)fenil)metileno)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

Passo 1

Tert-butil 4-bromo-4-(bromo(3-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)fenil)metil)piperidina-1-carboxilato

[00330] A uma solução de tert-butil 4-(3-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato (exemplo 1, passo 4) (850 mg, 1,96 mmol) em CH_2Cl_2 seco (5 mL) foi adicionado carbonato de potássio (136 mg, 0,98 mol). A esta mistura a 0oC. foi adicionado uma solução de bromo (0,113 mL, 1,12 mmol) em CH_2Cl_2 (3 mL). Após 1,5 hora a TA, a reação foi filtrada, concentrada e então diluída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, HCl 0,5 M e solução salina, seca sob $MgSO_4$ e concentrada para dar um óleo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (0-5% MeOH/CH_2Cl_2) para fornecer o composto título (895 mg, 77% produ-

ção) como uma espuma branca.

Passo 2

Tert-butil 4-(bromo(3-(5-(trifluormetil)piridin-2-iloxi)fenil)metileno)piperidina-1-carboxilato

[00331] A uma solução de tert-butil 4-bromo-4-(bromo(3-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)fenil)metil)piperidina-1-carboxilato (890 mg, 1,50 mmol) em MeOH (5 mL) foi adicionado NaOH 2N (3 mL). A reação foi agitada a 40°C por 14 horas. A reação foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila. Água foi adicionada e o pH foi ajustado para 2 utilizando HCl concentrado. A camada orgânica foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (0-5% MeOH/CH_2Cl_2) para fornecer o composto título (425 mg, 55% produção) como um sólido branco.

Passo 3

Trifluoracetato de 2-(3-(bromo(piperidina-4-ilideno)metil)fenóxi)-5-(trifluormetil)piridina

[00332] A uma solução de tert-butil 4-(bromo(3-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)fenil)metileno)piperidina-1-carboxilato (0,42 g, 0,82 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL) foi adicionado TFA (3 mL). A solução amarela pálida se tornou uma solução amarela escura. A reação foi agitada em temperatura ambiente por 5 horas. A reação foi concentrada para dar o composto título como um sólido (235 mg, 54% produção).

Passo 4

4-(bromo(3-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)fenil)metileno)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

[00333] Uma solução de trifluoracetato de 2-(3-(bromo(piperidina-1-ilideno)metil)fenóxi)-5-(trifluormetil)piridina (624 mg, 0,995 mmol) e fenil piridin-3-ilcarbamato (213 mg, 0,995 mmol) em DMSO (5 mL) foi tratada com trietilamina (0,28 mL, 201 mg, 1,99 mmol) e a mistura foi

aquecida pata 60°C. Após 4 hora, a mistura reacional foi particionada entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída novamente com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina e seca em sulfato de magnésio, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluan de sílica gel (0-5% MeOH/CH_2Cl_2) para fornecer o composto título como uma espuma branca (329 mg, 62% produção).

MS (APCI 10V) AP+ 535.15,^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.36 (2 H) 2.65 (2 H) 3.46 (2 H) 3.63 (2 H) 6.90 (d, J=8.38 Hz, 1 H) 7.05 (2 H) 7.12 (dd, 1 H) 7.35 (1 H) 7.62 (1 H) 7.87 (dd, J=8.87, 2.05 Hz, 1 H) 8.13 (1 H) 8.41 (1 H) 8.65 (1 H) 8.93 (1 H) 9.20 (1 H).

Exemplo 67

Síntese de N-(piridin-3-il)-4-(1-(3-(5-(trifluormetil)piridin-2-iloxi)fenil)etilideno)piperidina-1-carboxamida

Passo 1

Tert-butil 4-(1-(3-(5-(trifluormetil)piridin-2-iloxi)fenil)etilideno)piperidina-1-carboxilato

[00334] A uma solução de tert-butil 4-(bromo(3-(5-(trifluormetil)piridin-2-iloxi)fenil)metileno)piperidina-1-carboxilato (Exemplo 71, passo 2) (420 mg, 0,818 mmol) em tolueno (10 mL), sob N2 foi adicionado ácido metil borônico (54 mg, 0,900 mmol), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) (60 mg, 0,0818 mmol), carbonato de potássio (226 mg, 1,64 mmol) e óxido de prata (379 mg, 1,64 mmol). A reação foi aquecida para 85°C por uma noite. A reação foi arrefecida e filtrada. O filtrado foi lavado com água e seco sob $MgSO_4$. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (0-5% MeOH/CH_2Cl_2) deu o composto título (291 mg, 79% produção).

Passo 2

Trifluoracetato de 2-(3-(1-(piperidin-4-ilideno)etil)etóxi)-5-(trifluormetil)piridina

[00335] A uma solução de tert-butil 4-(1-(3-(5-(triflurometil)piridin-2-

ilóxi)fenil)etilideno)piperidina-1-carboxilato (265 mg, 0,591 mmol) em CH_2Cl_2 (8 mL) foi adicionado TFA (2 mL). A reação foi agitada em TA por uma noite e concentrada para dar um óleo. Este foi redissolvido em CH_2Cl_2 e concentrado para dar o composto título como um óleo (275 mg, 97% produção).

Passo 3

N-(Piridin-3-il)-4-(1-(3-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)fenil)etilideno)piperidina-1-carboxamida

[00336] A uma solução de fenil piridin-3-ilcarbamato (120 mg, 0,562 mmol) em DMSO (5 mL) foi adicionado trifluoracetato de (3-(1-(piperidin-4-ilideno)etil)fenóxi)-5-(trifluormetil)piridina (260 mg, 0,516 mmol), seguido por trietilamina (0,16 mL, 1,12 mmol). A reação foi agitada a 60°C por uma noite. Água foi adicioanda e a mistura foi extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina, secas sob $MgSO_4$ e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel 0-5% MeOH/CH_2Cl_2) para dar o composto título (161 mg, 61% produção) como um óleo claro que formou um espuma sob alto vácuo.

MS (APCI 10V) AP+ 469.18; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.99 (s, 3 H) 2.31 (t, 2 H) 2.50 (t, 2 H) 3.40 (t, 2 H) 3.61 (t, 2 H) 6.63 (br. s., 1 H) 6.89 (t, 1 H) 6.97 - 7.04 (m, 3 H) 7.17 - 7.22 (m, 1 H) 7.37 (t, 1 H) 7.89 (dd, 1 H) 7.96 (dd, 1 H) 8.23 (dd, 1 H) 8.41 (dd, 2 H).

Exemplo 68

Síntese de 4-(fenil(3-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)fenil)metileno)-N-(piridin-2-il)piperidina-1-carboxamida

Passo 1

Tert-butil 4-(fenil(3-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)fenil)metileno)piperidina-1-carboxilato

[00337] A uma solução de tert-butil 4-(bromo(3-(5-(triflurometil)piridin-2-ilóxi)fenil)metileno)piperidina-1-carboxilato (Exemplo 71, Passo 2) (91 mg, 0,18 mmol) em tolueno anidro (3 mL) e etanol (3 mL) foi adicionado ácido fenil borônico (43,7 mg, 0,358 mmol)

e Na_2CO_3 2M (0,53 mL, 1,08 mmol). Esta solução foi purificada através da retirada de gases por 20 minutos e $Pd(PPh_3)_4$ (19 mg, 10 mol%) foi adicionada. A reação foi aquecida a 90oC por uma noite. A reação foi arrefecida e extraída com EtOAc (3x). A camada orgânica foi seca sob $MgSO_4$ e concentrada. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (0-5% MeOH/CH_2Cl_2) deu o composto título como uma espuma (60 mg, 66% produção).

Passo 2

Trifluoracetato de 2-(3-(fenil(piperidin-4-ilideno)metil)fenóxi)-5-(trifluormetil)piridina

[00338] A uma solução de tert-butil 4-(fenil(3-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)metileno)piperidina-1-carboxilato em CH_2Cl_2 (3 mL) foi adicionado ácido trifluoracético (0,5 mL). A reação foi agitada por uma noite. A reação foi concentrada, redissolvida em CH_2Cl_2 e concentrada novamente para dar o composto título como um óleo (33,7 mg, 70% produção).

Passo 3

[00339] A uma solução de fenil piridin-3-ilcarbamato (27,1 mg, 0,127 mmol) em DMSO (3 mL) foi adicionado trifluoracetato de 2-(3-(fenil(piperidin-4-ilideno)metil)fenóxi)-5-(trifluormetil)piridina (52 mg, 0,13 mmol), seguido por trietilamina (0,018 mL, 0,127 mmol). A reação foi agitada a 60°C por 3 horas e então arrefecida a TA. A mistura reacional foi particionada entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e NH_4Cl aquoso saturado, seca e concentrada. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (0-5% MeOH/CH_2Cl_2) deu um óleo. Éter dietílico foi adicionado seguido por CH_2Cl_2 e o composto título precipitado como um sólido (9,2 mg, 13% produção).

MS

(APCI 10V) AP+ 531.23 ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.43 (t, 2 H) 2.50 (t, 2 H) 3.51 - 3.56 (m, 4 H) 6.75 (s, 1 H) 6.90 - 6.92 (m, 1 H) 6.94 - 7.04 (m, 2 H) 7.12 (dd, 2 H) 7.17 - 7.23 (m, 3 H) 7.26 - 7.37 (m, 3 H) 7.86 (dd, 1 H) 7.97 (dd, 1 H) 8.23 (br. s., 1 H) 8.42 (s, 2 H).

Exemplo 69

Síntese de 4-(flúor(3-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)fenil)metileno)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

Passo 1

2-(3-bromofenóxi)-5-(trifluormetil)piridina

[00340] A uma solução de 3-bromofenol (5 g, 27,54 mmol) e 2-cloro-5-(trifluormetil)piridina (4,52 g, 26,16 mmol) em DMF (30 mL) foi adicionado K_2CO_3 e a mistura foi deixada em refluxo a 110°C por uma noite. Água destilada (30 mL) e éter dietílico (30 mL) foram adicionados e a mistura foi agitada por 30 minutos. A camada de éter foi seca sob Na_2SO_4 e concentrada para dar o composto título puro (8,0 g).

^{1}H RMN(500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.0 (d, 1 H, J = 10 Hz), 7.1 (d, 1 H, J = 1.5 Hz), 7.2-7.3 (m, 2 H), 7.4 (d, 1 H, J = 8 Hz), 7.9 (m, 1 H), 8.4 (s, 1 H).

Passo 2

3-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)benzaldeído

[00341] A uma solução de 2-(3-bromofenóxi)-5-(trifluormetil)piridina (8,0 g, 25,15 mmol) em THF sob atmosfera inerte a -78°C foi adicionado DNF (3,8 mL, 50,3 mmol) gota a gota, seguido por n-BuLi (31,4 mL, 50,3 mmol) gota a gota. A mistura reacional foi agitada por 1 hora. A mistura reacional foi extinta com solução NH_4Cl saturada e a temperatura foi permitida aquecer a temperatura ambiente. A mistura foi extraída com acetato de etila, seca sob Na_2SO_4, e concentrada para secar. Purificação por cromatografia em coluna (EtOAc:Hexano, 40:60) deu o composto título puro (1,6 g).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.1 (d, 1 H, J = 8.5 Hz), 7.4 (m, 1 H), 7.6 (m, 1H), 7.7 (d, 1 H, J = 7.5 Hz), 7.9 (1 H), 8.4 (s, 1 H), 10.0 (s, 1 H).

Passo 3

Dietil hidróxi(3-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)fenil)metilfosfonato

[00342] A uma solução etérea de 3-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)benzaldeído (1,6 g, 5,98 mmol) e $LiClO_4$ (5 mL, solução 5 M em dietiléter) foi adicionado trietil fosfito (1,24 g, 7,48 mmol) e TMSCl

(0,813 g, 7,48 mmol) a 0°C. A mistura reacional foi permitida alcaçar TA e agitada por 10 minutos. A reação foi extinta por adição de água destilada (10 mL), extraída com CH_2Cl_2, seca e concentrada para secagem. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (1:1 EtOAc:Hexano) para fornecer composto título puro (1,3 g).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.2 (m, 6 H), 2.9 (m, 1 H), 4.0 (m, 4 H), 5.0 (d, 1 H, J = 11 Hz), 7.0 (d, 1 H, J = 8.5 Hz), 7.1 (d, 1 H, J = 7.5 Hz), 7.3 (s, 1 H), 7.4 (m,1 H), 7.8 (m, 1 H), 8.4 (s, 1H).

Passo 4

Dietil flúor(3-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)fenil)metilfosfonato

[00343] A uma solução de dietil hidróxi(3-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)fenil)metilfosfonato (1,3 g, 3,2 mmol) em CH_2Cl_2 seco a -78°C foi adicionado DAST (0,3 mL, 3,82 mmol) gota a gota muito lentamente. A mistura reacional foi permitida alcançar a TA, e agitada por 2 horas. Após término da reação, excesso de DAST foi extinto com água a 0°C. A mistura foi extraída com CH_2Cl_2, seca e concentrada para secagem, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar o composto título puro (940 g).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.2 (m, 6 H), 4.1 (m, 4 H), 5.7 (dd, 1 H, J = 45 Hz, 5 Hz), 7.0 (d, 1 H, J = 10 Hz), 7.1 (d, 1 H, J = 5 Hz), 7.2-7.4 (m, 4 H), 7.9 (m, 1 H), 8.4 (s, 1H).

Passo 5

Tert-butil 4-(flúor(3-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)fenil)metileno)piperidina-1-carboxilato

[00344] NaH (166 mg, 6,92 mmol) sob uma atmosfera de N_2 foi lavado com n-pentano e seco fluído gás N2. THF (5 mL) foi adicionado e a mistura foi arrefecida a 0°C. flúor(3-(5-(triflurometil)piridin-2-ilóxi)fenil)metilfosfonato dietílico (940 mg, 2,3 mmol) foi adicionado como uma solução em THF gota a gota e a mistura foi agitada por 30 minutos. Tert-butil 4-oxopiperidina-1-carboxilato como uma solução em THF foi adicionado e a reação foi agitada por 1 hora. Excesso de NaH foi extinto com água a 0°C e a mistura foi extraída com acetato de eti-

la. A camada orgânica foi seca e concentrada para secagem. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para dar o composto título puro (600 mg).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.4 (s, 9 H), 2.0 (m, 2 H), 2.4 (m, 2 H), 3.4 (m, 2 H), 3.5 (m, 2 H), 7.0 (d, 1 H, J = 8.5 Hz), 7.1-7.2 (m, 4 H), 7.4 (t, 1 H, J = 8 Hz), 7.9 (d, 1 H, J = 8.5 Hz), 8.4 (s, 1H).

Passo 6

2-(3-(flúor(piperidin-4-ilideno)metil)fenóxi)-5-(trifluormetil)piridina

[00345] A uma solução de tert-butil 4-(flúor(3-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)fenil)metileno)piperidina-1-carboxilato (600 mg, 1,32 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL) foi adicionado TFA (0,98 mL, 13,26 mmol) gota a gota mantendo condições de arrefecimento. A mistura foi agitada por 1 hora. O TFA foi evaporado e a mistura reacional foi particionada entre solução $NaHCO_3$ saturado e CH_2Cl_2. A camada orgânica foi seca Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida para dar o composto título (340 mg).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2.3 (m, 2 H), 2.6 (m, 2 H), 2.8 (m, 2 H), 2.9 (m, 2 H), 7.0 (d, 1 H, J = 8.5 Hz), 7.1-7.4 (m, 4 H), 7.9 (d, 1 H, J = 2 Hz), 8.4 (s, 1H).

Passo 7

[00346] A uma solução de 2-(3-(fluor(piperidin-4-ilideno)metil)fenóxi)-5-(trifluormetil)piridina (110 mg, 0,312 mmol) e fenil piridin-3-ilcarbamato (66,8 mg, 0,312 mmol) em DMSO (2 mL) son N_2 foi adicionado 2 gotas de trietil amina e a mistura reacional foi agitada por 12 horas. A mistura reacional foi diluída com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada várias vezes com água para remover o excesso de DMSO. O composto título foi cristalizado a partir de CH_2Cl_2 e hexano para dar o composto título puro (110 mg).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2.5 (brs, 2 H), 2.6 (brs, 2 H), 3.7 (brs, 2 H), 3.8 (brs, 2 H), 7.0 (d, 1 H, J = 8.5 Hz), 7.1-7.3 (m, 3 H), 7.4 (t, 1 H, J = 8.5), 7.7 (d, 1 H, J = 5.5 Hz), 7.9 (d, 1 H, J = 9 Hz), 8.0 (s, 1 H), 8.4 (s, 1 H), 9.2 (d, 1 H, J = 8.5 Hz), 9.6 (brs, 1 H), 9.8 (brs, 1 H); ^{13}CNMR (125 MHz, $CDCl_3$): 11.4, 14.3, 22.6, 25.5, 27.7, 31.5, 40.6, 44.1, 44.4, 53.4, 111.6, 114.0, 115.5, 119.8, 121.3, 121.4, 121.7, 122.5, 123.8, 125.3, 128.2, 129.6, 133.5, 133.8, 136.8, 140.5, 142.8, 145.3, 151.8, 153.0, 154.7, 156.7, 165.4; m/z (473.3 M^+ H^+); HPLC: 94.2%.

Exemplo 70

Síntese de 4-(flúor(3-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)fenil)metileno)-N-(6-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

[00347] A uma solução de 2-(3-(flúor(piperidin-4-ilideno)metil)fenóxi)-5-(trifluormetil)piridina (110 mg, 0,312 mmol) e fenil 6-metilpiridin-3-ilcarbamato (71,2 mg, 0,312 mmol) em DMSO (5 mL) sob uma atmosfera de N_2 foi adicionado 5 gotas de trietil amina e a mistura reacional foi agitada por 12 horas. A mistura reacional foi diluída com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água várias vezes para remover o excesso de DMSO. O composto título foi cristalizado a partir de hexano e éter dietílico para dar o composto títutlo puro (90 mg).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 2.5 (brs, 2 H), 2.6 (brs, 2 H), 2.8 (s, 3 H), 3.7 (brs, 2 H), 3.8 (brs, 2 H), 7.0 (d, 1 H, J = 7.5 Hz), 7.1-7.3 (m, 3 H), 7.4 (m, 2 H), 7.9 (d, 1 H, J = 7.5 Hz), 8.4 (s, 1 H), 9.0 (d, 1 H, J = 8.5 Hz), 9.4 (s, 1 H), 9.8 (s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 22.6, 25.6, 27.8, 44.2, 44.4, 53.4, 111.6, 114.1, 114.3, 121.4, 122.0, 123.8, 125.3, 129.7, 130.0, 133.8, 134.7, 136.9, 138.7, 145.4, 151.8, 153.0, 154.6, 165.4; m/z (487.4 M^+ H^+); HPLC: 98.9%; MP: 158-160 °C.

Exemplo 71

Síntese de 4-(flúor(3-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)fenil)metileno)-N-(6-metoxipiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

[00348] A uma solução de 2-(3-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)fenil)metileno)-N-(6-metoxipiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

[00349] A uma solução de 2-(3-(flúor(piperidin-4-ilideno)metil)fenóxi)-5-(trifluormetil)piridina (110 mg, 0,312 mmol) e fenil 6-metoxipiridin-3-ilcarbamato (76,2 mg, 0,312 mmol) em DMSO (5 mL) sob uma atmosfera de N_2 foi adicionado 5 gotas de trietil amina e a mistura reacional foi agitada por 12 horas. A mistura reacional foi diluída com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água várias vezes para remover o excesso de DMSO. O composto título foi cristalizado a partir de hexano e éter dietílico para dar o composto título puro (70 mg).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$):
δ 2.5 (brs, 2 H), 2.6 (brs, 2 H), 3.5 (brs, 2 H), 3.6 (brs, 2 H), 4.0 (s, 3 H), 6.7 (d, 1 H J = 9 Hz), 7.0 (d, 1 H, J = 8.5 Hz), 7.1-7.3 (m, 3 H), 7.4 (t, 1 H, J = 8.5 Hz), 7.9 (m, 1 H), 8.1 (s, 1 H), 8.4 (s, 1 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): 25.5, 27.7, 29.7, 44.0, 44.3, 53.8, 60.4, 110.3, 111.6, 114.2, 114.3, 121.3, 121.4, 121.7, 122.0, 122.5, 124.7, 125.3, 129.6, 129.9, 133.6, 133.6, 134.1, 136.8, 138.5, 145.3, 145.4, 149.9, 151.8, 153.0, 155.2, 160.3, 165.4; m/z (503.3 M^+ H^+); HPLC: 97.6%.

Exemplo 72

Síntese de 4-{3-[(4-metilpiridin-2-il)óxi]benzilideno}-N-piridin-3-ilpiperidina-1-carboxamida

Passo 1

[3-(4-Metil-piridin-2-ilóxi)-fenil]-metanol

[00350] 3-Hidroximetil-fenol (3,69 g, 29,7 mmol), 2-flúor-3-metil-piridina (3,00 g, 27 mmol), e cabonato de césio (9,68 g, 29,7 mmol) foram suspensos em dimetilsulfóxido (25 mL) e aquecido para 110°C. Após agitação por 16 horas, a reação particionada entre água (250 mL) e acetato de etila (250 mL). A camada orgânica foi separada e a aquosa foi extraída novamente com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi seca sob sulfato de sódio, filtrada e concentrada para dar um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (10-75%, EtOAc:heptano) para fornecer o produto desejado (4,75 g, 81%) como um óleo denso.

Passo 2

2-(3-clorometil-fenóxi)-4-metil-piridina

[00351] [3-(4-metil-piridin-2-ilóxi)-fenil]-metanol a partir do Passo 1 (4,75 g, 22,1 mmol), em diclorometano (50 mL), foi arrefecido a 0°C, e tratado gota a gota com cloreto de tionila (1,93 mL, 26m5 mmol). A mistura reacional foi permitida aquecer a temperatura ambiente e foi agitada por 3 horas. Bicarbonato de sódio aquosa saturada (20 mL) foi adicioando e a mistura foi agitada em ta por 5 minutos. A camada orgânica foi separada, seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada por evaporação para fornecer o produto desejado (5,16 g, 99% produção) como um óleo.

Passo 3

éster dietílico do ácido [3-(4-metil-piridin-2-ilóxi)-benzil]-fosfônico

[00352] 2-(3-clorometil-fenóxi)-4-metil-piridina (5,16 g, 22 mmol) a partir do Passo 2 foi tratada pura com trietilfosfito (4,68 mL, 27,3 mmol) e aquecido a 150°C. Após 16 horas, a mistura reacional foi arrefecida em temperatura ambiente e particionado entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada e a aquosa foi extraída novamente com acetato de etila. A camada orgânica combianda foi seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada para dar im resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (30-60%, EtOAc:DCM) para fornecer o produto desejado (2,9 g, 40% produção) como um óleo denso.

Passo 4

éster tert-butílico do ácido 4-[3-(4-metil-piridin-2-ilóxi)-benzilideno]-piperidina-1-carboxílico

[00353] Éster dietílico do ácido [3-(4-metil-piridin-2-ilóxi)-benzil]-fosfônico (2,9 g, 8,6 mmol) a partir do Passo 3 e 1, 4, 7, 10, 13-pentaoxaciclopentadecano (15-coroa-5, 0,03 mL, 0,17 mmol) foram combinados em THF (10 mL). Hidreto de sódio (381 mg, 60% dispersão em óleo mineral, 9,51 mmol) foi adicionado. A reação foi agitada por 30 minutos e então uma solução de éster tert-butílico do ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (1,90 g, 9,51 mmol) em THF (10 mL) foi adicionado. Após 16 horas, água foi adicionada e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2x200 mL) e camada orgânica combinada foi seca sob sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (10-30%, EtOAc:heptano) para fornecer o produto desejado (1,15 g, 35% produção) como um óleo denso.

Passo 5

cloridrato de 4-metil-2-(3-piperidin-3-ilidenometil-fenóxi)-piridina

[00354] Éster tert-butílico do ácido 4-[3-(4-metil-piridin-2-ilóxi)-benzilideno]-piperidina-1-carboxílico (1,15 g, 2,9 mmol) a partir Passo 4 foi dissolvido em DCM (10 mL) e tratado com HCl em dioxano (4,34 mL, 4,0 M, 17,3 mmol). Após 16 horas, a reação foi concentrada a vácuo para prover o composto título como um sólido branco (1,6 g).

Passo 6

4-{3-[(4-metilpiridin-2-il)óxi]benzilideno}-N-piridin-3-ilpiperidina-1-carboxamida

[00355] Cloridrato de 4-metil-2-(3-piperidin-4-ilidenometil-fenóxi)-piridina (530 mg, 1,5 mmol, a partir do Passo 5), éster fenílico do ácido piridin-3-il-carbâmico (402 mg, 1,88 mmol, preparado de acordo com o procedimento descrito na Synthesis, 1997, 1189-1194 a partir de 3-aminopiridina) e trietilamina (0,836 mL, 6,0 mmol) foram combinados em acetonitrila (10 mL) e a agitado em temperatura ambiente. Após 16 horas, a reação foi concentrada formando um resíduo e o resíduo foi particionado entre EtOAc e água. A camada orgânica foi separada, seca em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (0-5%, (8:1 EtOH:NH4OH conc.):DCM) para fornecer o produto desejado (429 mg) como um sólido branco espumoso.

MS (APCI 10V) AP+

401.4, 281.2 ^{1}H RMN (400 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 2.35 (s, 3 H) 2.48 (td, J=5.82, 0.99 Hz, 2 H) 2.57 (td, J=5.81, 1.11 Hz, 2 H) 3.51 - 3.57 (m, 2 H) 3.61 - 3.67 (m, 2 H) 6.44 (s, 1 H) 6.73 - 6.80 (m, 1 H) 6.90 - 6.95 (m, 2 H) 6.97 (dt, J=5.18, 0.61 Hz, 1 H) 7.08 (d, J=8.02 Hz, 1 H) 7.30 - 7.42 (m, 2 H) 7.91 (ddd, J=8.38, 2.58, 1.45 Hz, 1 H) 7.98 (d, J=5.24 Hz, 1 H) 8.16 (dd, J=4.81, 1.40 Hz, 1 H) 8.58 (d, J=2.51 Hz, 1 H)

Exemplo 73

Síntese de 4-{3-[(4-metilpiridin-2-il)óxi]benzilideno}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida

[00356] Cloridrato de 4-metil-2-(3-piperidin-4-ilidenometil-fenóxi)-piridina (530 mg, 1,5 mmol, a partir do Exemplo 72, Passo 5), éster fenílico do ácido piridazin-3-il-carbâmico (404 mg, 1,88 mmol, preparado de acordo com o procedimento descrito em Synthesis, 1997, 1189-

1194 a partir 3-aminopiridizina) e trietilamina (0,79 mL, 5,66 mmol) foram combinados em acetonitrila (10 mL) e agitado em temperatura ambiente. Após 16 horas, a reação foi concentrada formando um resíduo e o resíduo foi particionado entre EtOAc e água. A camada orgânica foi separada, seca sob sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel (60-100% EtOAc/DCM) para fornecer o produto desejado (289 mg) como uma espuma branca.

MS (APCI 10V)

AP+ 402.0, 281.1 ^{1}H RMN (400 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 2.34 (s, 3 H) 2.45 (td, J=5.72, 1.18 Hz, 2 H) 2.57 (td, J=5.68, 1.17 Hz, 2 H) 3.53 - 3.61 (m, 2 H) 3.62 - 3.74 (m, 2 H) 6.44 (s, 1 H) 6.76 (dt, J=1.40, 0.76 Hz, 1 H) 6.87 - 6.95 (m, 2 H) 6.96 (ddd, J=5.28, 1.40, 0.63 Hz, 1 H) 7.07 (d, J=7.55 Hz, 1 H) 7.36 (dd, J=8.78, 7.71 Hz, 1 H) 7.58 (dd, J=9.05, 4.67 Hz, 1 H) 7.97 (d, J=5.51 Hz, 1 H) 8.11 (d, J=8.77 Hz, 1 H) 8.78 (d, J=4.73 Hz, 1 H)

Exemplo 74-84

Passo 1

Cloreto de 4-(3-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carbonila

[00357] Um frasco de fundo redondo de 100 mL foi ajustado com uma barra de agitação e deixado verter por um funil. Para um frasco de reação foi adicionado diclorometano (30 mL) e o recipiente foi preparado para resfriar em banho de gelo/água. Ao frasco foi adicionado 19% v/v de fosfogeno em tolueno (6 mL). Cloridrato de 2-(3-piperidin-4-ilidenometil-fenóxi)-5-trifluormetil-piridina (3,34 g, 9 mmol, a partir do Exemplo 1a, Passo 5) foi dissolvido em uma solução de 15% v/v de diisopropiletilmina em diclorometano e adicionado para o frasco de reação resfriada lentamente utilizando o funil. Sob adição, a solução foi agitada a 0oC por 1 hora. Sob o término da reação, o solvente e excesso de fosfogeno foram removidos a vácuo. Uma solução estoque de 0,2 M do resíduo em diclorometano foi preparada para uso no próximo passo (45 mL).

Passo 2

[00358] Uma solução 0,02 M de 4-dimetilaminopiridina em 10% de diisopropilamina em diclorometano (0,5 mL, 0,1 equiv de 4-dimetilaminopiridina) foi adicionado a arilamina (0,1 mmol) apropriada seguida por acetonitrila (0,5 mL). Os frascos foram cobertos e agitados vigorosamente para afetuar a dissolução. Sob dissolução, a solução de cloreto de 4-(3-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxnila em diclorometano (0,2 M, 0,5 mL, 0,1 mmol, 1 equiv; a partir do Passo 1) foi adicionado. Os frascos foram cobertos e aquecidos para 70°C por 16 horas. As reações foram concentradas a vácuo. Os resíduos foram reconstituídos em DMSO e purificados por HPLC de fase reversa preparativa (acetonitrila/água 0,05% de ácido trifluoracético) para fornecer Exemplos 74-84.

Ex.	Nome	Caracterização
74	Trifluoracetato de 4-(3-etóxi-5-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)-N-piridin-3-ilpiperidina-1-carboxamida	LCMS (ELSD) MH^+ = 444,4; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.40 - 2.48 (m, 2 H) 2.52 (m, 2H) 3.72 (m, 2 H) 3.81 (m, 2 H) 5.72 (d, *J*=4 Hz 1H) 6.41 (s, 1 H) 7.07 (bs, 2 H) 7.15 (d, *J*=8 Hz, 1 H) 7.25 (d, *J*=8 Hz, 1 H) 7.40 - 7.44 (m, 1 H) 7.86 (d, *J*=4 Hz, 1 H) 8.23 (dd, *J*=10 Hz, 4Hz, 1 H) 8.58 (s, 1H)
75	N-isoxazol-4-il-4-(3-{[5-(trilfuormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida	LCMS (ELSD) MH^+ 445.0; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.35 (m, 2 H) 2.46 (m, 2H) 3.45 (m, 2 H) 3.52 (m, 2 H) 6.41 (s, 1H) 7.06 (s, 1 H) 7.07 (bs, 2 H) 7.13 (d, *J*=4 Hz, 1 H) 7.25 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H) 7.40 - 7.44 (m, 1 H)) 8.23 (dd, *J*=8 Hz, 4Hz, 1 H) 8.54 (s, 1 H) 8.58 (s, 1 H) 8.91 (s, 1H).
76	Trifluoracetato de N-piridin-4-il-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida	LCMS (ELSD) MH^+ 458.1; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.43 (m, 2 H) 2.53 (m, 2H) 3.56 (m, 2 H) 3.63 (m, 2 H) 6.44 (s, 1H) 6.88 (m, 1 H) 7.07 (m, 2H) 7.17 (d, *J*=8 Hz, 1 H) 7.25 (d, *J*=8 Hz, 1 H) 7.43 (m, 1 H) 7.79 (m, 2 H) 8.22 (d, *J*=8Hz, 1 H) 8.47 (m, 2 H) , 8.76 (m, 1H) 10.05 (s, 1H).
77	N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida	LCMS (ELSD) MH^+ 458.1; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm δ ppm 2.31 (m, 2 H) 2.45 (m, 2H) 3.44 (m, 2 H) 3.52 (m, 2 H) 3.70 (s, 3H) 6.38 (s, 1H) 7.06 (m, 2 H) 7.14 (d, *J*=8 Hz, 1 H) 7.24 (d, *J*=8 Hz, 1 H) 7.42 (m, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 8.25 (d, *J*=4 Hz, 1 H) 8.57 (bs, 1 H) 8.94 (s, 1H).

Ex.	Nome	Caracterização
78	N-(2-metil-2H-1m2m3-triazol-4-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida	LCMS (ELSD) MH^+ 459.4; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.32 (m, 2 H) 2.44 (m, 2H) 3.47 (m, 2 H) 3.54 (m, 2 H) 4.01 (s, 3H) 6.39 (s, 1H) 7.06 (m, 2 H) 7.15 (d, *J*=8 Hz, 1 H) 7.25 (d, *J*=8 Hz, 1 H) 7.42(t, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 8.24 (dd, *J*=8Hz, 4 Hz, 1 H) 8.57 (bs, 1 H) 8.94 (s, 1H).
79	Trifluoracetato de N-(3-hidroxipiridin-2-il)-4-(4-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida	LCMS (ELSD) MH^+ 471.4; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.43 (m, 2 H) 2.60 (m, 2H) 3.53 (m, 2 H) 3.66 (m, 2 H) 6.5 (s, 1H) 6.79 (t, *J*=8 Hz, 8 Hz, 2 H) 7.07 (m, 2H) 7.22 (d, *J*=8 Hz, 1 H) 7.25 (d, *J*=8 Hz, 1 H) 7.44(t, *J*=8 Hz, 8 Hz, 1 H) 7.77 (d, *J*=4 Hz, 1 H) 8.24 (dd, *J*=8Hz, 2 Hz, 1 H) 8.57 (s, 1 H).
80	Trifluroacetato de N-(3-etil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida	LCMS (ELSD) MH^+ 472.4; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.11 (t, *J*=7.69 Hz, 3 H) 2.36 2.44 (m, 4 H) 2.56 (m, 2H) 3.68 (m, 4 H) 5.84 (br. s., 2 H) 6.41 (s, 1 H) 7.03 - 7.07 (m, 2 H) 7.16 (d, *J*=8 Hz, 1 H) 7.23 (d, *J*=8 Hz, 1 H) 7.42 (t, *J*=8 Hz, 1 H) 8.22 (dd, *J*=8Hz, 4 Hz, 1 H) 8.56 (s, 1 H).
81	Trifluroacetato de N-(1-etil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida	LCMS (ELSD) MH^+ 473.0; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.3 (m, 3 H) 2.4 (m, 2 H) 2.6 (m, 2 H) 3.2 (m, 2 H) 3.5 (m, 2 H) 3.89 (m, 2 H) 6.45 (m, 1H) 7.08 (m, 2H) 7.18 (m, 1 H) 7.25 (m, 2 H) 7.44 (m, 1 H) 8.22 (d, *J*=8 1 H) 8.57 (s, 1 H).
82	N-[3-(hidroximetil)-fenil]-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida	LCMS (ELSD) MH^+ 484.4; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.36 (m, 2 H) 2.37 (m, 2 H) 3.48 (m, 2H) 3.54 (m, 2 H) 4.44 (d, *J*=5 Hz, 2 H) 5.07 (t, *J*=5 Hz, 1 H) 6.41 (s, 1 H) 6.88 (d, *J*=8 Hz, 1 H) 7.10 (bs, 2 H) 7.16 (m, 2 H) 7.25 (d, *J*=8 Hz, 1 H) 7.34 (d, *J*=8 Hz, 1 H) 7.38 - 7.47 (m, 2 H) 8.23 (dd, *J*=8 Hz,4 Hz, 1 H) 8.50 (s, 1 H).
83	Trifluroacetato de N-[4-(hidroximetil)piridin-2-il]-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida	LCMS (ELSD) MH^+ 485.0; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.42 (m, 4 H) 3.54 (m, 2H) 3.64 (m, 2 H) 4.56 (m, 2 H) 6.42 (s, 1 H) 7.06 (m, 3 H) 7.23 (d, *J*=8 Hz, 1 H) 7.25 (d, *J*=8 Hz, 1 H) 7.42 (m, 1H) 7.73 (m, 1H) 8.18 (d, *J*=4 Hz, 1 H) 8.20 (d, *J*=8 Hz, 1 H) 8.41 (d, *J*=8 Hz, 1 H) 8.57 (s, 1 H).

Ex.	Nome	Caracterização
84	N-(6-cloropiridazin-3-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilidemo)piperidina-1-carboxamida	LCMS (ELSD) MH^+ 490.1; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.38 (m, 2 H) 2.42 (m, 2 H) 3.52 (m, 2H) 3.61 (m, 2 H) 6.41 (s, 1 H) 7.06 (m, 2 H) 7.18 (d, *J*=8 Hz, 1 H) 7.26 (d, *J*=8 Hz, 1 H) 7.42 (m, 1 H) 7.75 (d, *J*=10 Hz, 1 H) 8.09 (d, *J*=12 Hz, 1 H) 8.24 (dd, *J*=8 Hz,4 Hz, 1 H) 8.58 (s, 1 H)10.15 (bs, 1H).

Exemplo 85

Síntese de 4-(3-(5-(pirrolidin-1-il)piridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida

Passo 1

Tert-butil 4-(3-(5-(pirrolidin-1-il)piridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato

[00359] A uma mistura de sódio-tert-butóxido (0,18 g, 1,87 mmol) em tolueno (2 mL) arrefecido a 0oC foi adicionado tert-butil 4-(3-(5-bromopirin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato (0,6 g, 1,34 mmol). A mistura foi purificada através da retirada de gases por 20 minutos. Acetato de paládio (0,02 g, 0,089 mmol) e (2-bifenil)di-tert-butilfosfina (0,06 g, 0,2 mmol) foi adicionada e a mistura foi purificada através da retirada de gases por 10 minutos. Pirrolidina (0,114 g, 1,6 mmol) foi adicionada e a mistura foi aquecida a 85°C por 15 horas. A reação foi arrefecida e então particionada entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com solução salina, seca sob silfato de sódio e evaporada por secagem. O residuo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (5% acetato de etila/hexano) para dar o composto título (0,21 g, 35,8%).

^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.61 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 6.99 (m, 1 H), 6.91 (d, J = 7.25 Hz, 1 H), 6.65 (m, 3 H), 6.31 (s, 1 H), 3.48 (m, 2 H), 3.38 (m, 2 H), 3.26 (m, 4 H), 2.44 (m, 2 H), 2.29 (m, 2 H), 2.04 (m, 4 H), 1.47 (s, 9 H); m/z (436.2, MH^+).

Passo 2

2-(3-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)-5-(pirrolidin-1-il)piridina

[00360] A uma solução de tert-butil 4-(3-(5-(pirrolidin-1-il)piridin-1-

ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato (0,355 g, 0,769 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) arrefecida a 0oC sob uma atmosfera N_2 foi adicioanda TFA (0,88 mL, 11,49 mmol). A mistura resultante foi agitada por 1 hora a TA. A solução foi concentrada e então extinta com solução de $NaHCO_3$ saturada. A mistura foi extraída com CH_2Cl_2. A camada orgânica foi seca sob Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida para dar o composto título (0,224 g, 86,8%).

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.59 (s, 1 H), 7.23 (m, 1 H), 6.95 (m, 1 H), 6.89 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.82 (m, 3 H), 6.25 (s, 1 H), 3.27 (m, 4 H), 2.98 (m, 2 H), 2.86 (m, 2 H), 2.49 (m, 2 H), 2.34 (m, 2 H), 2.02 (m, 4 H); m/z (336.2, MH^+).

Passo 3

[00361] A uma solução de 2-(3-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)-5-(pirrolidin-1-il)piridina (0,118 g, 0,352 mmol) em DMSO (2 mL) foi adicionada fenil piridazin-3-ilcarbamato (0,076 g, 0,352 mmol) seguido por trietilamina (0,048 mL, 0,352 mmol). A mistura resultante foi agitada a TA por 12 horas. A mistura reacional foi diluída com água e extraída om EtOAc. A camada orgânica foi seca sob Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida para dar o composto bruto. O resíduo sob Na_2SO_4 e concentrado sob pressão reduzida para dar o composto bruto. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (28% acetona/hexano) para dar o composto título (0,125 g, 78% produção).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.78 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.59 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 4.6 Hz, 1 H), 7.27 (m, 2 H), 6.95 (m, 1 H), 6.92 (m, 2 H), 6.84 (m, 2 H), 6.38 (s, 1 H), 3.69 (m, 2 H), 3.58 (m, 2 H), 3.27 (m, 4 H), 2.59 (m, 2 H), 2.45 (m, 2 H), 2.03 (m, 4 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 156.56, 153.78, 147.15, 141.50, 138.54, 137.14, 130.50, 129.31, 128.31, 125.21, 123.64, 122.70, 119.41, 117.31, 113.03, 47.85, 45.70, 44.70, 35.76, 29.12, 25.39; m/z (457.1, MH^+); HPLC: 97.3%.

Exemplo 86

Síntese de 4-(3-(5-(pirrolidin-1-il)piridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

[00362] A uma solução de 2-(3-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)-5-(pirrolidin-1-il)piridina (0,119 g, 0,354 mmol) em DMSO (2 mL) foi adicionado fenil piridin-3-ilcarbamato (0,076 g, 0,354 mmol) seguido por

trietilemina (0,049 mL, 0,354 mmol). A mistura resultante foi agitada em TA por 12 horas. A mistura reacional foi diluída com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi seca sob Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida para dar o composto bruto. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (32% acetona/hexano) para da o composto título (0,11 g, 68,8% produção).

^{1}H RMN(500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.58 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.12 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 6.83 (m, 6 H), 6.37 (s, 1 H), 3.62 (m, 2 H), 3.51 (m, 2 H), 3.27 (m, 4 H), 2.58 (m, 2 H), 2.44 (m, 2 H), 2.02 (m, 4 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 156.57, 154.53, 153.74, 143.38, 141.54, 140.80, 138.66, 137.47, 136.49, 130.41, 129.30, 127.70, 124.96, 123.66, 122.73, 119.38, 117.18, 113.11, 47.83, 45.70, 44.75, 41.01, 35.74, 29.71, 29.15, 25.39; m/z (456.2, MH^+); HPLC: 97.0%.

Exemplo 87

Síntese de 4-(3-(5-(azetidin-1-il)piridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida

Passo 1

Tert-butil 4-(3-(5-(azetidin-1-il)piridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato

[00363] A uma mistura de sódio-tert-butóxido (0,18 g, 1,87 mmol) em tolueno (2 mL) arrefecido a 0oC sob uma atmosfera inerte foi adicioando tert-butil 4-(3-(5-bromopiridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato (0,6 g, 1,34 mmol). A mistura foi purificada através da retirada de gases por 20 minutos. Acetato de paládio (0,02 g, 0,089 mmol) e (2-bifenil)di-tert-butilfosfina (0,06 g, 0,2 mmol) foi adicionado e a mistura foi purificada através da retirada de gases por 10 minutos. Azetidina (0,092 g, 1,6 mmol) foi adicionada e a reação foi aquecida a 85°C por 15 horas. A reação foi arrefecida e então particionada entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com solução salina, seca son sulfato de sódio e evaporada para secagem. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (5% acetato de etila/hexano) para dar o composto títutlo (0,135 g, 23,7%).

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.49 (s, 1 H), 6.92 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 6.81 (m, 3 H), 6.80 (d, J = 8.65 Hz, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 3.88 (t, J = 7.15 Hz, 4 H), 3.48 (m, 2 H), 3.38 (m, 2 H), 2.40 (m, 4 H), 2.30 (m, 2 H), 1.47 (s, 9 H).

Passo 2

5-(azetidin-1-il)-2-(3-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)piridina

[00364] A uma solução de tert-butil 4-(3-(5-(azetidin-1-il)piridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato (0,135 g, 0,32 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) arrefecido a 0oC sob atmosfera de N_2 foi adicionado TFA (0,24 mL, 3,2 mmol). A mistura resultante foi agitada por 1 hora em TA. A solução foi concentrada e então extinta com solução $NaHCO_3$ saturada. A mistura foi extraída com CH_2Cl_2. A camada orgânica foi seca sob Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida para dar o composto título (0,98 g, 96%).

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ 7.46 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 6.91 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.85 (m, 4 H), 6.28 (s, 1 H), 3.87 (t, J = 7 Hz, 4 H), 3.02 (m, 2 H), 2.90 (m, 2 H), 2.53 (m, 2 H), 2.39 (m, 4 H).

Passo 3

[00365] A uma solução de 5-(azetidin-1-il)-2-(3-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)piridina (0,045 g, 0,139 mmol) em DMSO (2 mL) foi adicionada fenil piridazin-3-ilcarbamato (0,03 g, 0,139 mmol) seguido por trietilamina (0,048 mL, 0,352 mmol). A mistura resultante foi agitada a TA por 12 horas. A mistura reacional foi diluída com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi seca son Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (28% acetona/hexano) para dar o composto título (0,04 g, 64,5% produção).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.76 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.47 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.27 (m, 2 H), 6.93 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.86 (m, 2 H), 6.80 (m, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 3.88 (t, J = 7 Hz, 4 H), 3.72 (m, 2 H), 3.61 (m, 2 H), 2.60 (d, J = 6 Hz, 2 H), 2.47 (m, 2 H), 2.38 (m, 2 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 156.44, 156.01, 155.45, 145.21, 138.58, 137.18, 130.97, 129.35, 125.16, 123.98, 123.06, 119.87, 117.73, 112.55, 53.11, 45.73, 44.73, 35.76, 29.70, 29.12, 17.53; m/z (443.2, MH^+); HPLC: 95.0%.

Exemplo 88

Síntese de 4-(3-(5-(azetidin-1-il)piridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

[00366] A uma solução de 5-(azetidin-1-il)-2-(3-(piperidin-4-

ilidenometil)fenóxi)piridina (0,098 g, 0,304 mmol) em DMSO (2 mL) foi adicionado fenil piridin-3-ilcarbamato (0,065 g, 0,304 mmol) seguido por trietilamina (0,049 mL, 0,354 mmol). A mistura resultante foi agitada a TA por 12 horas. A mistura reacional foi diluída com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi seca sob Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (32% acetona/hexano) para dar o composto título (0,099 g, 73,8% produção).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.62 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.17 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.28 (m, 2 H), 7.09 (s, 1 H), 6.93 (d, J = 7.55 Hz, 1 H), 6.88 (m, 3 H), 6.80 (m, 1 H), 6.37 (s, 1 H), 3.87 (t, J = 7.05 Hz, 4 H), 3.62 (m, 2 H), 3.51 (m, 2 H), 2.57 (m, 2 H), 2.39 (m, 4 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 156.02, 155.42, 154.56, 145.26, 143.28, 140.75, 138.71, 137.58, 136.56, 130.86, 129.34, 127.80, 124.88, 124.01, 123.70, 123.09, 119.85, 117.62, 112.61, 53.85, 53.09, 45.71, 44.75, 35.75, 31.74, 29.71, 29.29, 29.16, 17.52; m/z (442.2, MH^+); HPLC: 97.6%.

Exemplo 89

Síntese de 4-(3-(5-(pent-4-ilniloxi)piridin-2-iloxi)benzilideno)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

Passo 1

Tert-butil 4-(3-(5-(5-(trimetilsilil)pent-4-iniloxi)piridin-2-iloxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato

[00367] A uma solução de tert-butil 4-(3-(5-hidroxipiridin-2-iloxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato (0,8 g, 2,09 mmol, a partir do Exemplo 47, passo 2) em DMF (5 mL) foi adicionado 5-trimetilsilil-4-pentil-1-iodeto (0,696 g, 2,6 mmol), K_2CO_3 (0,57 g, 4,18 mmol) e 10-coroa-6 (0,87 g, 4,18 mmol) a TA. A mistura reacional foi agitada em TA por uma noite. A mistura foi diluída com água (10 mL) e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e solução salina, seca sob Na_2SO_4 e concentrado para secagem sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (acetona:hexano, 1:4) para dar o composto título (0,7 g, 64%).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 6.97 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 9.6 Hz, 2 H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.32 (s, 1 H), 4.06 (t, J = 6 Hz, 2 H), 3.49 (s, 2 H), 3.39 (s, 2 H), 2.43 (t, J = 6.9 Hz, 4 H), 2.31 (s, 2 H), 1.97 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 1.47 (s, 9 H), 0.14 (s, 9 H).

Passo 2

Tert-butil 4-(3-(5-(pent-4-inilóxi)piridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato

[00368] A uma solução de tert-butil 4-(3-(5-(5-(trimetilsilil)pent-4-ilnilóxi)piridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato (0,7 g, 1,34 mmol) em THF seco (4 mL) foi adicionado TBAF (3,8 mL, 13,4 mmol) gota a gota mantendo condições de arrefecimento. A mistura foi agitada por 30 minutos. A reação foi concentrada e então particionada entre solução $NaHCO_3$ saturada e CH_2Cl_2. A camada orgânica foi seca sob Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida para dar o composto título (0,6 g, 98% produção).

Passo 3

5-(pent-4-inilóxi)-2-(3-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)piridina

[00369] A uma solução de tert-butil 4-(3-(5-(pent-4-ilnilóxi)piridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato (0,68 g, 1,33 mmol) em CH_2Cl_2 seco (3 mL) arrefecida para 0°C foi adicionado TFA (1 mL, 13,3 mmol) gota a gota. A mistura foi agitada por 30 minutos. A reação foi concentrada e então particionada entre $NaHCO_3$ saturada e CH_2Cl_2. A camada orgânica foi seca sob Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida para dar o composto título (0,53 g, 99%). m/z (421,2, MH+).

Passo 4

[00370] 5-(pent-4-inilóxi)-2-(3-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)piridina (0,26 g, 0,746 mmol) e fenil piridin-3-ilcarbamato (0,159 g, 0,746 mmol) foram dissolvidos em DMSO (3 mL) e trietilamina (0,3 mL) foi adicionada gota a gota. A reação foi agitada por 12 horas a TA. A mistura reacional foi diluída com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, seca sob sulfato de sódio e evaporada para

secagem. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (acetona:hexano, 2:5) para dar o composto título (0,23 g, 65%).

^{1}H RMN (500

MHz, $CDCl_3$): δ 8.60 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.16 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.29 (m, 3 H), 6.98 (d, J = 7.5 Hz 2 H), 6.93 (d, J = 11 Hz, 2 H), 6.86 (d, J = 9 Hz, 1 H), 6.38 (s, 1 H), 4.07 (t, J = 6 Hz, 2 H), 3.84 (m, 2 H), 3.53 (m, 2 H), 2.59 (m, 2 H), 2.46 (m, 2 H), 2.40 (d, J = 7 Hz, 2 H), 1.98 (t, J = 7 Hz, 3 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 157.51, 155.22, 154.49, 151.84, 143.19, 140.58, 138.81, 137.68, 136.67, 133.71, 129.44, 127.90, 126.87, 124.84, 124.63, 123.78, 120.59, 118.35, 112.56, 83.15, 69.15, 67.28, 45.74, 44.74, 35.76, 29.17, 28.09, 15.08; m/z (469.2, MH^+); HPLC: 97.8%.

Exemplo 90

Síntese de 4-(3-(5-(pent-4-ilniloxi)piridin-2-iloxi)benzilideno)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida

[00371] 5-(pent-4-iniloxi)-2-(3-(piperidin-4-ilidenometil)fenoxi)piridina (0,26 g, 0,746 mmol) e fenil piridazin-3-ilcarbamato (0,16 g, 0,746 mmol) foram dissolvidos em DMSO (3 mL) e trietilamina (0,3 mL) foi adicionado gota a gota. A reação foi agitada por 12 horas a TA. A mistura reacional foi diluída com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi com água, seca em sulfato de sódio e evaporada para secagem. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (acetona:hexano, 2:5) para dar o composto título (0,225 g, 64%). ^{1}H RMN (500

MHz, $CDCl_3$): δ 8.77 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.46 (t, J = 4.5 Hz, 1 H), 7.29 (m, 2 H), 6.98 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.92 (m, 2 H), 6.87 (d, J = 8.75 Hz, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 4.08 (t, J = 5.75 Hz, 2 H), 3.70 (m, 2 H), 3.59 (m, 2 H), 2.60 (d, J = 5.2 Hz, 2 H), 2.47 (m, 2 H), 2.40 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 1.99 (m, 3 H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ157.48, 156.60, 155.19, 151.80, 138.72, 137.46, 133.67, 129.42, 128.15, 126.84, 124.96, 124.59, 120.58, 118.38, 112.52, 83.14, 69.12, 67.25, 45.66, 44.64, 35.76, 29.13, 28.08, 15.06; m/z (470.2 MH^+); HPLC: 97.8%.

Exemplo 91

Síntese de 4-((6-fenoxipiridin-2-il)metileno)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida

Passo 1

Tert-butil-4-(3-(piridina-2-iloxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato

[00372] Uma mistura de tert-butil 4-(3-hidroxibenzilideno)piperidina-1-carboxilato (0,300 g, Exemplo 57, Passo 3), 2-bromopiridina (0,253

mL, 1,50 equiv), carbonato de césio (1,13 g, 2,01 equiv), e hexafluorfosfato de tetraquis(acetonitrila) de cobre (I) (0,048 g, 0,075 equiv) em tolueno (9 mL, 0,2 m) foi aquecido para refluxo por 12 horas. Hexafluorfosfato de tetraquis(acetonitrila) de cobre (I) (0,02 g) e 2-bromopiridina (0,1 mL) foram adicionados, e a reação foi aquecida por 6 horas adicionais. Após arrefeciemento para temperatura ambiente, a reação foi filtrada através de Celite, lavando a Celite com diclorometano. O filtrado foi concentrado e purificado em 60 g de sílica gel utilizando um gradiente eluente consistindo de 0-10% de acetato de etila/diclorometano por 60 minutos para dar o composto título como um sólido branco. 0,483 g, 76%.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.45 (9 H, s), 2.29 (2 H, br. s.), 2.45 (2 H, t, J=5.5 Hz), 3.37 (2 H, t, J=5.4 Hz), 3.47 (2 H, t, J=5.7 Hz), 6.32 (1 H, s), 6.76 – 7.13 (5 H, m), 7.32 (1 H, t, J=7.7 Hz), 7.67 (1 H, t, J=8.5 Hz), 8.18 (1 H, br s.).

Passo 2

Trifluoracetato de 2-(3-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)piridina

[00373] Uma solução de tert-butil-4-(3-(piridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato (0,483 g0 em diclorometano (2,5 mL, 0,53 M) foi tratado com ácido trifluoracético (2,5 mL). A reação foi permitida agitar por 3 horas, então concentrada para dar um óleo. O óleo foi utilizado sem purificação. 0,652 g, produção quantitativa.

Passo 3

4-((6-fenoxipiridin-2-il)metileno)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida

[00374] Uma solução de trifluoracetato de 2-(3-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)piridina (0,300 g), fenil piridazin-3-ilcarbamato (0,183 g, 1,40 equiv; Exemplo 39, Passo 2), e trietilamina (0,423 mL, 5,00 equiv) em dimetil sulfóxido (2,0 mL, 0,30 M) foi aquecido a 65°C por 2 horas. A reação foi arrefecida em temperatura ambiente. Água foi arrefecida e então a solução foi extraída com acetato de etila (3x).

Os extratos orgânicos foram combinados e lavados com água., secos em sulfato de magnésio, filtrados, e concentrados. O resíduo foi purificado em uma coluna de sílica gel utilizando 20-50% acetato de etila/diclorometano por 60 minutos como o eluente. Frações de produto combinados e concentradas para dar o composto título como uma espuma amarela. 0,071 g, 30% produção. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.45 (2 H, t, J=5.5 Hz), 2.59 (2 H, t, J=5.5 Hz), 3.60 (2 H, t, J=5.8 Hz), 3.70 (2 H, t, J=5.6 Hz), 6.39 (1 H, s), 6.90 (1 H, d, J=8.2 Hz), 6.93 - 7.05 (4 H, m), 7.34 (1 H, t, J=8.0 Hz), 7.47 (1 H, dd, J=9.4, 4.7 Hz), 7.63 - 7.72 (1 H, m), 8.18 (1 H, dd, J=1.9, 0.8 Hz), 8.45 (1 H, d, J=9.0 Hz), 8.74 (1 H, d, J=3.9 Hz).

Exemplo 92

Síntese de 4-((6-fenoxipiridin-2-il)metileno)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

[00375] A uma solução de trifluoracetato de 2-(3-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)piridina (127,97 mg, 0,480 mmol; Exemplo 91, Passo 2) em DMSO (2 mL) foi adicionada fenil piridin-3-ilcarbamato (102,88 mg, 0,480 mmol) e trietilamina (1,33 mL, 9,6 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 12 horas. A mistura reacional foi diluída com água e extraída com acetato de etila. O extrato orgânico foi seco sob sulfato de sódio e concentrado. O composto bruto foi purificado por croamtografia em coluna de sílica gel (30% acetona/hexano) para dar o composto título (180 mg, 97% produção).

^{1}H RMN(500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.59 (s, 1H), 8.24 – 8.14 (m, 3H), 7.70 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.04 – 6.98 (m, 5H), 6.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.65 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 5 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 5.5 Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 163.64, 154.54, 154.13, 147.75, 140.67, 139.52, 138.86, 137.78, 129.47, 127.82, 125.20, 124.74, 121.46, 119.21, 118.62, 111.71, 45.72, 44.72, 35.76, 29.16; m/z (387.1 MH^+); HPLC: 97.66 %.

Exemplo 93

4-{3-[(5-fluorpiridin-2-il)óxi]benzilideno}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida

Passo 1

Tert-butil-4-(3-(5-fluorpiridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato

[00376] Uma mistura de tert-butil-4-(3-hidroxibenzilideno)piperidina-1-carboxilato (0,500 g; Exemplo 57, Passo 3), 2-bromo-5-fluorpiridina (0,456 g, 1,50 equiv), carbonato de césio (1,13 g, 2,01 equiv), e hexafluorfosfato de tetraquis(acetonitrila) de cobre(I) (0,058 g, 0,090 equiv em tolueno (9 mL, 0,2 M) foi aquecida a 100°C em microondas Biotage Personal por 10 minutos. A mistura reacional foi filtrada através de Celite, e a Celite foi lavada com diclorometano. O filtrado foi concentrado e purificado em 60 g de sílice gel utilizando um elunete gradiente consistindo de 0-10% acetato de etila/diclorometano por 60 minutos para dar o composto título como um sólido branco. 0,274 g, 41% produção.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.46 (9 H, s), 2.31 (2 H, t, J=5.8 Hz), 2.45 (2 H, t, J=5.4 Hz), 3.39 (2 H, t, J=5.9 Hz), 3.49 (2 H, t, J=5.9), 6.33 (1 H, s), 6.85 - 6.98 (3 H, m), 7.02 (1 H, d, J=7.6 Hz), 7.33 (1 H, t, J=7.8 Hz), 7.40 - 7.47 (1 H, m), 8.03 (1 H, d, J=3.1 Hz).

Passo 2

Trifluoracetato de 5-flúor-2-(3-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)piridina

[00377] Uma solução de tert-butil-4-(3-(5-fluorpiridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato (0,274 g) em diclorometano (2,5 mL, 0,28 M) foi tratada com ácido trifluoracético (2,5 mL). A reação foi permitida agitar por 3 horas, então concentrada a um óleo. O óleo foi utilizada sem purificação. 0,466 g, produção quantitativa.

Passo 3

4-{3-[(5-fluorpiridin-2-il)óxi]benzilideno}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida

[00378] Uma solução de trilfuoracetato de 5-flúor-2-(3-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)piridina (0,466 g), fenil piridazin-3-ilcarbamato (0,274 g, 1,40 equiv), e trietilamina (0,634 mL, 5,00 equiv) em dimetil sulfóxido (2,0 mL, 0,30 M) foi aquecida a 65°C por 2 horas. A reação foi arrefecida para temperatura ambiente. Água foi adicionada e então a solução foi extraída com acetato de etila (3 vezes). Os extratos orgânicos foram combinados e lavados com água, secos sob sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado em uma

coluna de sílica gel 12 g utilizando 20-50% acetato de etila/diclorometano por 60 minutos como o eluente para dar o composto título como uma espuma amarela. 0,155 g, 42% produção.

^{1}H RMN(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.46 (2 H, t, J=5.5 Hz), 2.59 (2 H, t, J=5.5 Hz), 3.61 (2 H, t, J=5.8 Hz), 3.71 (2 H, t, J=6.8 Hz), 6.39 (1 H, s), 6.84 - 6.99 (3 H, m), 7.02 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.34 (1 H, t, J=7.8 Hz), 7.39 - 7.54 (2 H, m), 8.02 (1 H, d, J=3.1 Hz), 8.47 (1 H, d, J=8.6 Hz), 8.74 (1 H, d, J=3.5 Hz).

Exemplo 94

N-(5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida

[00379] Uma solução de cloridrato de 2-(3-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)-5-(trifluormetil)piridina (0,100 g; Exemplo 1a, Passo 5), fenil 5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-ilcarbamato (0,081 g, 1,2 equiv), e trietilamina (0,045 mL, 1,2 equiv) em dimetil sulfóxido (1 mL, 0,3 M) foi aquecida a 65oC por 2 horas. A reação foi arrefecida para temperatura ambiente. Água foi adicioanda e então a solução foi extraída com acetato de etila (2x). Os extratos orgânicos foram secos sob sulfato de magnésio, filtrados, e concentrados. O resíduo foi purificado em uma coluna de sílica gel 12 g utilizando 10-30% de acetato de etila/diclorometano por 30 minutos como o eluente para dar o composto título como uma espuma branca. 0,056 g, 42% produção.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.36 (3 H, t, J=7.6 Hz), 2.46 (2 H, t, J=5.7 Hz), 2.61 (2 H, t, J=5.7 Hz), 2.95 (2 H, q, J=7.6 Hz), 3.67 (2 H, t, J=5.8 Hz), 3.77 (2 H, t, J=5.8 Hz), 6.40 (1 H, s), 6.96 - 7.05 (3 H, m), 7.08 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.37 (1 H, t, J=8.0 Hz), 7.69 (1 H, dd, J=8.8, 2.5 Hz), 8.43 (1 H, s).

Exemplo 95

N-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida

[00380] Uma solução de cloridrato de 2-(3-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)-5-(trifluormetil)piridina (0,100 g; Exemplo 1a, Passo 5), fenil 5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-ilcarbamato (0,085 g, 1,2 equiv), e trietilamina (0,045 mL, 1,2 equiv) em dimetil sulfóxido (1 mL, 0,3 M) foi aquecida para 65oC por 2 horas. A reação foi arrefecida para tem-

peratura ambiente. Água foi adicionada e então a solução foi extraída com acetato de etila (2x). Os extratos orgânicos foram secos sob sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado em uma coluna de sílica gel 12 g utilizando 10-30% de acetato de etila/diclorometano por 30 minutos como o eluente para dar o composto título como uma espuma branca. 0,057 g. 42% produção.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.98 - 1.07 (2 H, m), 1.09 - 1.18 (2 H, m), 2.15 - 2.25 (1 H, m), 2.46 (2 H, t, J=5.5 Hz), 2.60 (2 H, t, J=5.5 Hz), 3.66 (2 H, t, J=5.8 Hz), 3.76 (2 H, t, J=5.9 Hz), 6.40 (1 H, s), 6.95 - 7.04 (3 H, m), 7.09 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.37 (1 H, t, J=7.8 Hz), 7.89 (1 H, dd, J=8.6, 2.7 Hz), 8.43 (1 H, dd, J=1.6, 0.8 Hz).

Exemplo 96

N-(5-acetil-4-metil-1,3-tiazol-2-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida

[00381] Uma solução de cloridrato de 2-(3-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)-5-(trifluormetil)piridina (0,100 g; Exemplo 1a, Passo 5), fenil 5-acetil-4-metiltiazol-2-ilcarbamato (0,089 g, 1,2 equiv), e trietilamina (0,045 mL, 1,2 equiv) em dimetil sulfóxido (1 mL, 0,3 M) foi aquecida para 65°C por 2 horas. A reação foi arrefecida para temperatura ambiente. Água foi adicionada e então a solução foi extraída com acetato de etila (2x). Os extratos orgânicos foram secos sob sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado em uma coluna de sílica gel 12 g utilizando 10-30% de acetato de etila/diclorometano por 20 minutos como o eluente para dar o composto título como uma espuma amarela clara 0,065 g, 47% produção.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.44 - 2.54 (5 H, m), 2.61 (2 H, t, J=6.7 Hz), 2.66 (3 H, s), 3.63 (2 H, t, J=5.8 Hz), 3.73 (2 H, t, J=5.9 Hz), 6.42 (1 H, s), 6.92 - 7.04 (3 H, m), 7.07 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.38 (1 H, t, J=8.0 Hz), 7.89 (1 H, dd, J=8.6, 2.7 Hz), 8.43 (1 H, s).

Exemplo 97

4-{3-[(6-metóxi-2-metilpiridin-3-il)óxi]benzilideno}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida

Passo 1

tert-butil 4-(3-((6-metóxi-2-metilpiridin-3-il)metil)benzilideno)piperidina-1-carboxilato

[00382] Uma mistura de tert-butil 4-(3-hidroxibenzilideno)piperidina-1-carboxilato (1 g, 3 mmol; Exemplo 57, Passo 3), ácido 6-metóxi-2-metilpiridin-3-ilborônico (1,15 g, 6 mmol), acetato de cobre (0,627 g, 3 mmol). Tamanho molecular4Å, e trietilamina (2,40 mL, 15 mmol) em diclorometano (5 mL) foi agitado a t.a. por 48 horas. A mistura reacional foi filtrada através de cama de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia em coluna (3,5% de acetato de etila/hexano) para dar o composto título (42 g, 30% produção).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.20 (m, 2 H), 6.86 (d, J = 7.45 Hz, 1 H), 6.68 (m, 2 H), 6.59 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.28 (s, 1 H), 3.94 (s, 1 H) 3.49 (s, 2 H), 3.38 (s, 2 H), 2.42 (s, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.31 (d, J = 5.45 Hz, 2 H), 1.47 (s, 9 H)

Passo 2

Trifluoracetato de 3-(3-(piperidin-4-ilidenometil)benzil)-6-metóxi-2-metilpiridina

[00383] A uma solução 0°C de tert-butil 4-(3-((6-metóxi-2-metilpiridin-3-il)metil)benzilideno)piperidina-1-carboxilato (0,186 g, 0,487 mmol) diclorometano (3 mL) foi tratada com ácido trifluoracético (0,693 mL, 9,74 mmol). A mistura resultante foi agitada por 1 hora em temperatura ambiente. A solução foi concentrada sob pressão reduzida para dar o composto título bruto (0,15 g).

Passo 3

[00384] Uma solução de trifluoracetato de 3-(3-(piperidin-4-ilidenometil)benzil)-6-metóxi-2-metilpiridina (0,14 g, 0,453 mmol) em DMSO (2 mL) foi tratada com fenil piridazin-3-ilcarbamato (97,47 mg, 0,453 mmol) seguido por trietilamina (1,26 mL, 9,06 mmol). A mistura resultante foi agitada em temeperatura ambiente por 12 horas. A mistura reacional foi diluída com água e extraída com acetato de etila. O extrato orgânico foi seco sob Na_2SO_4, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia em coluna (30% de acetona/hexano) para dar o composto título (0,15 g, 76,9% produção).

^{1}H RMN(500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.77 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.22 (m, 2 H), 6.87 (d, J = 7 Hz, 1 H), 6.67 (m, 2 H), 6.60 (d, J = 9 Hz, 1 H), 6.36 (s, 1 H), 3.85 (m, 3 H), 3.71 (s, 2 H), 3.61 (s, 2 H), 2.57 (s, 2 H), 2.47 (d, J = 4.6 Hz, 2 H), 2.37 (m, 3 H) m/z (432.2 MH^+); HPLC: 98.01 %.

Exemplo 98

4-{3-[(6-metóxi-2-metilpiridin-3-il)óxi]benzilideno}-N-piridin-3-ilpiperidina-1-carboxamida

[00385] Uma solução de trifluoracetato de 3-(3-(piperidin-4-ilidenometil)benzil)-6-metóxi-2-metilpiridina (0,14 g, 0,453 mmol; Exemplo 97, Passo 2) em DMSO (2 mL) foi tratado com fenil piridin-3-ilcarbamato (97,06 mg, 0,453 mmol) seguido por trietilamina (1,26 mL, 9,06 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 12 horas. A mistura reacional foi diluída com água e extraída com acetato de etila. O extrato orgânica foi seca sob Na_2SO_4, concentrada sob pressão reduzida, e purificada por cromatografia em coluna (30% acetona/hexano) para dar o composto título (0,18 g, 92,4 % produção).

^{1}H RMN(500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.54 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.12 (d, J = 7.85 Hz, 1 H), 7.29 (m, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 6.84 (m, 2 H), 6.67 (m, 2 H), 6.59 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 3.96 (m, 3 H), 3.64 (t, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.54 (t, J = 5.3 Hz, 2 H), 2.57 (m, 2 H), 2.46 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H). m/z (431.3 MH^+); HPLC: 98.90 %.

Exemplo 99

N-piridin-3-il-4-{3-[4-(2,2,2-trifluoretóxi)fenóxi]benzilideno}piperidina-1-carboxamida

Passo 1

tert-butil 4-(3-(4-metoxifenóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato

[00386] A uma mistura de ácido 4-metoxifenilcarborônico (1,57 g, 10,36 mmol) e tert-butil 4-(3-hidroxibenzilideno)piperidina-1-carboxilato (2,5 g, 8,6 mmol) em diclorometano (75 mL) foi adicionado acetato de cobre (1,63 g, 8,6 mmol), trietil amina (5,219 g, 51,6 mmol) e tamanho moleculares. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por uma noite. A mistura reacional foi filtrada através de cama de celite. O filtrado foi evaporado e purificado por cromatografia em coluna para dar o composto título (1,1 g, 32%).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$). δ ppm 7.26 (t, 1H), 6.99 (d, 2H), 6.89 (t, 3H), 6.79 (t, 2H), 6.29 (s,1H), 3.80 (s,3H), 3.48 (s,2H), 3.38 (s,2H), 2.42 (s, 2H), 2.29 (s,2H), 1.47 (s, 9H).

Passo 2

[00387] 4-(3-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)fenil tert-butil 4-(3-(4-metoxifenóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato (260 mg, 0,657 mmol) foi tomado em 10 mL de diclorometano seco e arrefecido em mistura de gelo-sal. Tribrometo de boro (165 mg, 0,657 mmol) dissolvido em 2 mL de diclorometano seco foi lentamente adicionado para a mistura reacional. A mistura reacional agitada por 2 horas. A mistura reacional foi extinta por adição de solução de bicarbonato de sódio saturado até pH 8-9. A porção orgânica foi extraída duas vezes com 1:1 acetato de etila:tetraidrofurano. As camadas orgânicas foram secas sob sulfato de sódio e evaporadas para dar composto título bruto (190 mg, quant).

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO): δ ppm 9.35 (s, 1H), 7.28(t, 1H J=8 Hz), 6.90 (t, J=8.8 Hz, 3H), 6.79 (d, J=8.6 Hz,2H), 6.74 (d, J=8 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H) 2.28 (s, 2H), 2.72 (s , 2H), 2.34 (s, 2H), 2.24 (s, 2H).

Passo 3

tert-butil 4-(3-(4-hidroxifenóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato

[00388] Uma solução de 4-(3-(piperidin-4-ilidenometil)fenóxi)fenil (190 mg, 0,675 mmol) e trietilamina (270 mg, 2,7 mmol) em 10 mL de diclorometano seco foi tratado com Boc-anidro (162 mg, 0,742 mmol). Após agita por uma noite em temperatura ambiente, a mistura reacional foi lavada com água e extraída com éter (2 x 40 mL). As frações orgânicas foram secas sob sulfato de sódio, evaporada, e purificada por cromatografia em coluna (10-20% de acetato de etila/hexanos) para dar o composto título (150 mg, 58%).

Passo 4

tert-butil 4-(3-(4-(2,2,2-trifluoretóxi)fenóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato

[00389] Uma solução de tert-butil 4-(3-(4-

hidroxifenóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato (150 mg, 0,393 mmol) em dimetilformamida (5 mL) foi tratada com carbonato de potássio (218 mg, 1,572 mmol), éter 18-coroa (210 mg, 0,786 mmol) e 2-iodo-1,1,1-trifluoretano (105 mg, 0,491 mmol). A mistura foi agitada por uma noite em uma temperatura abaixo de 50°C. A mistura reacional foi lavada com água e parte orgânica extraída com éter (2x50 mL). As frações orgânicas foram secas sob sulfato de sódio e evaporada. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna (10-20% de acetato de etila/hexanos) para dar o composto título (50 mg, 27%).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.26 (m, 1H), 7.00 (d, J=6Hz, 2H), 6.94(m, 3H), 6.80 (m 2H), 6.29 (s, 1H), 4.36 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.42 (s ,2H), 2.30 (s, 2H), 1.47 (s, 9H).

Passo 5

4-(3-(4-(2,2,2-trifluoretóxi)fenóxi)benzilideno)piperidina

[00390] Uma solução de tert-butil 4-(3-(4-(2,2,2-trifluoretóxi)fenóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxilato (50 mg, 0,107 mmol) em diclorometano (5 mL) foi arrefecido a 0°C e tratado com ácido trifluoraético (123 mg, 1,07 mmol) gota a gota. A mistura reacional foi então permitida aquecer a temperatura ambiente e agitada nesta temperatura por uma noite. A reação foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em água (5 mL). A camada aquosa basificada ao pH ~8 com 1 M de solução hidróxido de sódio. A camada aquosa foi extraída com diclorometano (3x20 mL), e camadas orgânicas foram lavadas com água (2x10 mL), seca sob sulfato de sódio, e concentrada para dar o composto título bruto (40 mg, quant).

Passo 6

[00391] Uma mistura de 4-(3-(4-(2,2,2-trifluoretóxi)fenóxi)benzilideno)piperidina (40 mg, 0,110 mmol), fenil piridin-3-ilcarbamato (24 mg, 0,110 mmol), e trietil amina (55 mg, 0,55 mmol) em DMSO (2,5 mL) foi agitada em temperatura ambiente por uma noite. A reação foi extinta com água, extraída com EtOAc, seca

son sulfato de sódio, concentrada, e purificada por cromatografia em coluna (50% acetona/hexano) para produzir o composto título (35 mg, 60%).

^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 9.76 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.25 (d, J=9 Hz, 1H), 8.09(s, 1H) 7.72 (s,1H), 7.00(m,2H), 6.95(m, 3H), 6.80(d, J=9Hz, 2H), 6.33(s, 1H), 4.35(m, 2H), 3.80(s, 2H), 3.69(s, 2H),2.58(s,2H), 2.46(s, 2H), m/z (484.1 MH^+); HPLC: 99.36 %.

Exemplo 100

N-piridazin-3-il-4-{3-[4-(2,2,2-trifluoretóxi)fenóxi]benzilideno}piperidina-1-carboxamida

[00392] Uma mistura de 4-(3-(4-(2,2,2-trifluoretóxi)fenóxi)benzilideno)piperidina (40 mg, 0,110 mmol; Exemplo 99, Passo 5), fenil piridazin-3-ilcarbamato (24 mg, 0,110 mmol), e trietil amina (55 mg, 0,55 mmol) em DMSO (2,5 mL) foi agitada em temperatura ambiente por uma noite. A reação foi extinta com água, extraída com EtOAc, seca sob sulfato de sódio, concentrada, e purificada por cromatografia em coluna (50% acetona/hexano) para produzir o composto título. (45 mg, 80%).

^{1}H RMN(500 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 8.76 (s,1H). 7.52 (s,1H), 7.02 (m,2H), 6.85 (m,2H),6.83 (m 2H), 6.78 (s,1H). 6.37 (s,1H), 4.37 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.58 (s, 2H), m/z (485.1 MH^+); HPLC: 98.33%.

Exemplos 101-113

Passo 1:

Reação de tert-butil 4-(3-hidroxibenzilideno)piperidina-1-carboxilato com cloretos heteroarilas

[00393] 1,00 g de tert-butil 4-(3-hidroxibenzilideno)piperidina-1-carboxilato (Exemplo 57, Passo 3) foi dissolvido em 16,0 mL de 1,4-dioxano anidro para dar uma solução de 0,126 M. 0,400 mL desta solução (0,086 mmol, 1 equiv) foi adicionada ap cloreto heteroarila apropriado (0,100 mmol, 1,16 equiv) e carbonato de césio (56 mg, 0,172 mmol, 2 equiv) em 1 frasco dracma. Os frascos foram tampados e agitados a 90°C por 6 horas. As misturas reacionais foram arrefecidas

para temperatura ambiente, diluídas com 0,4 mL de cloreto de metileno e filtradas através de um filtro de seringa de 0,2 mícron PTFE, diluído com 0,4 mL de cloreto de metileno para dar uma solução derivados de piperidina tert-butil carbamato bruta.

Passo 2:

Desproteção de derivados piperidina tert-butil carbamato

[00394] As soluções dos derivados piperidina tert-butil carbamato bruta foram tratadas com HCl 4N em diocxano (0,6 mL) e agitadas em temperatura ambiente por 1,5 horas. As misturas foram concentradas sob uma corrente de nitrogênio a 30 a 40oC para dar os derivados cloridratos de piperidina.

Passo 3:

Reação de piridazin-3-ilcarbamato de fenila com derivados de cloridrato de piperidina

[00395] Piridazin-3-ilcarbamato de fenila (861 mg) e diisopropiletilamina (2,4 mL) foram suspensas em 17,6 mL de acetonitrila anidra para dar uma suspensão de 0,2 M de fenil piridazin-3-ilcarbamato.),5 mL desta suspensão (0,100 mmol de fenil piridazin-3-ilcarbamato, 1,16 equiv; 0,344 mmol de diisopropiletilamina, 4 equiv) foi adicionada para os sais de HCl brutos, e os frascos foram agitados em temperatura ambiente por uma noite. As reações foram concentradas sob uma corrente de nitrogênio. Os resíduos foram dissolvidos em 1mL de DMSO e purificados por HPLC de fase reversa (acetonitrila/água/0,1% de ácido fórmico) para dar Exemplos 101-113.

Ex.	Nome	Caracterização
101	4-{3-[(8-metoxiquinazolin-2-il)óxi]benzilideno}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida	15.7 mg. LCMS 469.2197 (MH^+) ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.83 (br. s., 1 H) 9.49 (s, 1 H), 8.82 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.99 (d, J=10.2 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.49 - 7.58 (m, 2 H), 7.39 - 7.47 (m, 2 H), 7.10 - 7.16 (m, 3 H), 6.43 (s, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.61 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 3.52 (t, J=5.9 Hz, 2 H), 2.51 - 2.57 (m, 2 H), 2.38 (t, J=5.5 Hz, 2 H)

Ex.	Nome	Caracterização
102	N-piridazin-3-il-4-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilóxi)benzilideno]-piperidina-1-carboxamida	15.8 mg. LCMS 440.1939 (MH^+).
103	N-piridazin-3-il-4-[3-(pirimidin-2-ilóxi)benzilideno]-piperidina-1-carboxamida	17.4 mg. LCMS 389.1702 (MH^+).
104	4-(3-{[5-(4-metoxifenil)pirimidin-2-il]óxi}benzilideno)-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida	7.6 mg. LCMS 495.2208 (MH^+).
105	N-piridazin-3-il-4-[3-(quinazolin-2-ilóxi)benzilideno]-piperidina-1-carboxamida	12.0 mg. LCMS 439.1970 (MH^+).
106	4-{3-[(5-ciclopropilpirimidin-2-il)óxi]benzilideno}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida	12.1 mg. LCMS 429.2122 (MH^+). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.82 (br. s., 1 H), 8.83 (d, J=3.7 Hz, 1 H), 8.41 (s, 2 H), 8.00 (d, J=10.2 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J=8.8, 4.4 Hz, 1 H), 7.38 (t, J=8.1 Hz, 1 H), 7.11 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 6.98 - 7.04 (m, 2 H), 6.40 (s, 1 H), 3.61 (t, J=5.9 Hz, 2 H), 3.54 (t, J=5.5 Hz, 2 H), 2.45 - 2.49 (m, 2 H), 2.38 (t, J=5.5 Hz, 2 H), 1.87 - 1.96 (m, 1 H), 0.93 - 1.02 (m, 2 H), 0.73 - 0.80 (m, 2 H)
107	4-{3-[(5-etilpirimidin-2-il)óxi]benzilideno}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida	15.4 mg. LCMS 417.1989 (MH^+).
108	4-{3-[(5-fluorpirimidin-2-il)óxi]benzilideno}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida	13.0 mg. LCMS 407.1574 (MH^+). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.82 (br. s., 1 H), 8.83 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 8.73 (s, 2 H), 8.00 (d, J=10.2 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J=9.1, 4.8 Hz, 1 H), 7.36 - 7.45 (m, 1 H), 7.13 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 7.02 - 7.09 (m, 2 H), 6.41 (s, 1 H), 3.61 (t, J=5.9 Hz, 2 H), 3.54 (t, J=5.9 Hz, 2 H), 2.45 - 2.49 (m, 2 H), 2.38 (t, J=5.9 Hz, 2 H)

Ex.	Nome	Caracterização
109	4-{3-[(5-metilpirimidin-2-il)óxi]benzilideno}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida	15.9 mg. LCMS 403.1815 (MH^+).
110	4-(3-{[5-(3-clorofe-nil)pirimidin020il]óxi}benzilideno)-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida	20.8 mg. LCMS 499.1789 (MH^+).
111	4{3-[(5-propilpirimidin-2-il)óxi]benzilideno}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida	15.9 mg. LCMS 431.2283 (MH^+).
112	4-{3-[(4-isopropil-5-metilpirimidin-2-il)óxi]benzilideno}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida	14.1 mg. LCMS 445.2414 (MH^+).
113	N-piridazin-3-il-4-(3-{[4-(trifluormetil)piri-midin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida	19.0 mg. LCMS 457.1733 (MH^+). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.83 (br. s., 1 H), 9.00 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 8.82 (d, J=3.7 Hz, 1 H), 8.00 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.77 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J=9.1, 4.8 Hz, 1 H), 7.44 (t, J=7.7 Hz, 1 H), 7.10 - 7.20 (m, 3 H), 6.42 (s, 1 H), 3.61 (t, J=5.5 Hz, 2 H), 3.53 (t, J=5.5 Hz, 2 H), 2.44 - 2.50 (m, 2 H), 2.38 (t, J=5.9 Hz, 2 H)

Exemplos 114-125

Passo 1:

Reação de tert-butil 4-(3-hidroxibenzilideno)piperidina-1-carboxilato com cloreto heteroarilas

[00396] 0,45 g de tert-butil 4-(3-hidroxibenzilideno)piperidina-1-carboxilato (Exemplo 57, Passo 3) foi dissolvido em 8,0 mL anidro de 1,4-dioxano para dar uma solução de 0,194 M. 0,400 mL desta solução (0,0777 mmol, 1 equiv) foi adicionada para o cloreto heteroarila apropriada (0,100 mmol, 1,3 equiv) e carbonato de césio (51 mg, 0,155

mmol, 2 equiv) em frascos de 1 dracma. Os frascos foram tampados e agitados a 90°C. As reações foram monitoradas por HPLC. Sob término (2 a 24 horas), as misturas reacionais foram arrefecidas para temperatura ambiente, diluídas com 0,4 mL de cloreto de metileno e filtradas através de um filtro de seringa de 0,2 mícrons PTFE em outro frasco de 1 dracma, lavando com 0,4 mL de cloreto de metileno para dar uma solução dos derivados piperidina tert-butil carbamato bruta.

Passo 2:

Desproteção de derivados piperidina tert-butil carbamato

[00397] As soluções dos derivados piperidina tert-butil carbamato bruta foram tratadas com HCl 4N em dioxano (0,6 mL) e agitada em temperatura ambiente por 1,5 horas. As misturas foram concentradas sob uma corrente de nitrogênio a 35oC para dar os derivados cloridrato de piperidina brutos.

Passo 3:

Reação de fenil piridazin-3-ilcarbamato com derivados cloridrato de piperidina

[00398] Diisopropiletilamina (1,2 mL) foram dissolvidas em acetonitrila anidra 8,8 mL para dar uma solução 0,689 M. 0,5 mL desta solução (0,344 mmol de diisopropiletilamina, 4,4 equiv) foi adicionada oara sais HCl brutos e fenil piridazin-3-ilcarbamato (20,0 mg, 0,093 mmol, 1,2 equiv), e os frascos foram agitados em temperatura ambiente por 3 horas. As reações foram concentradas sob uma corrente de nitrogênio. Os resíduos foram dissolvidos em DMSO 1 M e purificados por HPLC de fase reversa (acetonitrila/água/ácido fórmico 0,1%) para dar Exemplos 114-125.

Ex.	Nome	Caracterização
114	4-{3-[(2,7-dimetil-5,6,7,8-tetraidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)óxi]benzilideno}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida	15.6 mg. LCMS 472.2447 (MH^+).
115	4-(3-{[6-etil-2-(trifluorme-til)pirimidin-4-il]óxi}benzilideno)-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida	15.6 mg. LCMS 485.2046 (MH^+). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.94 (s, 1 H), 8.85 (d, J=3.7 Hz, 1 H), 8.01 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J=9.2, 4.8 Hz, 1 H), 7.48 (t, J=7.7 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.13 - 7.24 (m, 3 H), 6.45 (s, 1 H), 3.63 (t, J=5.5 Hz, 2 H), 3.53 (t, J=5.5 Hz, 2 H), 2.85 (q, J=7.8 Hz, 2 H), 2.47 - 2.51 (m, 2 H), 2.40 (t, J=5.5 Hz, 2 H), 1.26 (t, J=7.7 Hz, 3 H)
116	4-(3-{[6-metil-4-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida	7.9 mg. LCMS 470.2043 (MH^+).
117	4-(3-{[5-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida	18.6 mg. LCMS 501.236 (MH^+).
118	4-{3-[(3-metilpirazin-2-il)óxi]benzilideno}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida	6.2 mg. LCMS 403.1898 (MH^+).

Ex.	Nome	Caracterização
119	4-{3-[(4-metilftalazin-1-il)óxi]benzilideno}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida	10.9 mg. LCMS 453.2372 (MH^+).
120	4-{3-[(4-,6-dimetilpirimidin-2-il)óxi]benzilideno}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida	16.9 mg. LCMS 417.2032 (MH^+).
121	4-{3-[(6-metoxipirimidin-4-il)óxi]benzilideno}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida	8.0 mg. LCMS 419.1631 (MH^+).
122	N-piridazin-3-il-4-[3-(quinoxalin-2-ilóxi)benzilideno]piperidina-1-carboxamida	11.5 mg. LCMS 439.1987 (MH^+).
123	4-[3-(pirazin-2-ilóxi)benzilideno]-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida	13 mg. LCMS 389.1789 (MH^+) ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.92 (s, 1 H), 8.85 (d, J=3.7 Hz, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.40 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.01 (d, J=10.3 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J=9.2, 4.8 Hz, 1 H), 7.44 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 7.16 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 7.05 - 7.13 (m, 2 H), 6.43 (s, 1 H), 3.62 (t, J=5.5 Hz, 2 H), 3.55 (t, J=5.5 Hz, 2 H), 2.47 - 2.51 (m, 2 H), 2.39 (t, J=5.5 Hz, 2 H)
124	4-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilóxi)benzilideno]-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida	17.9 mg. LCMS 444.1548 (MH^+). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.94 (s, 1 H), 8.85 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 8.02 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.96 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.72 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J=8.8, 4.4 Hz, 1 H), 7.48 - 7.55 (m, 1 H), 7.42 - 7.48 (m, 1 H), 7.32 - 7.38 (m, 3 H), 7.27 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 3.63 (t, J=5.5 Hz, 2 H), 3.57 (t, J=5.9 Hz, 2 H), 2.53 - 2.57 (m, 2 H), 2.41 (t, J=5.1 Hz, 2 H)

Ex.	Nome	Caracterização
125	4-{3-[(3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-il)óxi]benzilideno}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida	16.6 mg. LCMS 471.1988 (MH^+). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.94 (br. s., 1 H), 8.85 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 8.12 (dd, J=6.6, 2.9 Hz, 2 H), 8.02 (d, J=9.5 Hz, 1 H), 7.51 - 7.62 (m, 5 H), 7.43 - 7.50 (m, 2 H), 7.35 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 6.48 (s, 1 H), 3.64 (t, J=5.5 Hz, 2 H), 3.58 (t, J=5.9 Hz, 2 H), 2.50 - 2.57 (m, 2 H), 2.42 (t, J=5.5 Hz, 2 H)

Exemplos 126-143

[00399] Uma solução 0,02 M de 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 244 mg) em 10% de diisopropilamina (10 mL) em dicloroetano (90 mL) foi preparada. Uma alíquota (1,0 mL, 0,1 equiv. DMAP) foi adicionada a cada um dos frascos de 8 mL contendo um monômero amina (0,200 mmol). Para cada um dos frascos foi adicionado acetonitrila (1,0 mL). Os frascos foram tapados e agitados vigorosamente para efeito de dissolução. Sob dissolução, para cada um dos frascos foi adicionado uma alíquota de uma solução de 0,2 M de cloreto de 4-(3-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)benzilideno)piperidina-1-carbonila em diclorometano (1,0 mL, 1 equiv, 0,2 mmol; a partir do Exemplo 74, Passo 1). Os frascos foram tampados e aquecidos a 70°C por uma noite. As reações foram concentradas sob pressão reduzida. Os resíduos foram reconstituídos em DMSO e purificados por HPLC de fase reversa (acetonitrila/água/0,1% de ácido fórmico) para fornecer os Exemplos 126-143.

Ex.	Nome	Caracterização
126	N-[6-(trifluormetil)piridin-3-il]-4-(3-{[5-(trilfuormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida	6.9 mg. LCMS 523.2006 (MH^+). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.35 - 2.44 (m, 2 H) 2.49 (br. s., 1 H) 2.52 (br. s., 1 H) 3.31 (br. s., 1H) 3.49 - 3.56 (m, 2 H) 3.60 (dd, J=6.96, 4.76 Hz, 2 H) 6.42 (s, 1 H) 7.02 - 7.09 (m, 2 H) 7.16 (d, J=7.69 Hz, 1H) 7.25 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.43 (t, J=8.24 Hz, 1 H) 7.77 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 8.16 (dd, J=8.60, 2.75 Hz, 1 H)8.20 - 8.26 (m, 1 H) 8.55 - 8.59 (m, 1 H) 8.82 (d, J=2.93 Hz, 1 H) 9.19 (s, 1 H).

Ex.	Nome	Caracterização
127	N-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida	14.2 mg. LCMS 515.1832 (MH^+).
128	N-[6-(piridin-3-ilóxi)piridin-3-il]-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida	9.9 mg. LCMS 548.1926 (MH^+).
129	N-(2-metoxipiridin-3-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida	16.3 mg. LCMS 485.1965 (MH^+). (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.32 - 2.42 (m, 2 H) 2.43 - 2.49 (m, 2 H) 3.31 (br. s., 1 H) 3.44 - 3.56 (m, 4 H) 3.89 (s, 3 H) 6.41 (s, 1 H) 6.93 (dd, J=7.69, 4.76 Hz, 1 H) 7.01 - 7.09 (m, 2 H) 7.16 (d, J=8.05 Hz, 1H) 7.24 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.38 - 7.48 (m, 1 H) 7.78 - 7.85 (m, 2 H) 7.95 (dd, J=7.69, 1.83 Hz, 1 H) 8.20 -8.26 (m, 1 H) 8.55 - 8.59 (m, 1 H)
130	N-(5-metoxipiridin-3-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida	3.8 mg. LCMS 485.1953 (MH^+).
131	N-(5,6-dimetilpiridin-3-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida	8.1 mg. LCMS 483.1976 (MH^+).
132	N-[5-bromo-3-(hidroximetil)piridin-2-il]-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida	20 mg. LCMS 563.0987 (MH^+).
133	N-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida	8.8 mg. LCMS 473.1876 (MH^+). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.00 - 2.10 (m, 3 H) 2.22 (s, 3 H) 2.3 (dd, J=6.59, 4.76 Hz, 2 H) 2.42- 2.49 (m, 2 H) 3.31 (b s., 1 H) 3.41 - 3.46 (m, 2 H) 3.51 (dd, J=6.95, 4.76 Hz, H) 6.41 (s, 1 H) 7.02 - 7.09 (m, 2 H) 7.15 (d, J=7.69 H 1 H) 7.24 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.38 - 7.45 (m, 1 H) 7.9 (s, 1 H) 8.23 (dd, J=8.79,2.56 Hz, 1 H) 8.55 - 8.59 (m, H)

Ex.	Nome	Caracterização
134	4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)piperidina-1-carboxamida	21.7 mg. LCMS 486.2156 (MH^+).
135	N-(4-metilpiridin-2-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)-piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida	4.5 mg. LCMS 469.1941 (MH^+).
136	N-(5-metilisoxazol-4-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida	8.7 mg. LCMS 459.1739 (MH^+).
137	N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida	25.8 mg. LCMS 458.177 (MH^+).
138	N-1H-pirazol-4-il-4-(3-{[5-trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida	17.1 mg. LCMS 444.1647 (MH^+).
139	N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida	19.7 mg. LCMS 458.1977 (MH^+).
140	N-(6-metóxi-2-metilpiridin-3-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida	9.6 mg. LCMS 499.1924 (MH^+).

Ex.	Nome	Caracterização
141	N-(4-etilpiridin-2-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida	5.6 mg. LCMS 483.2046 (MH^+).
142	N-(6-hidroxipiridin-3-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il}óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida	13.1 mg. LCMS 471.1675 (MH^+).
143	N-(5-hidróxi-1H-pirazol-3-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida	11.2 mg. LCMS 460.1695 (MH^+).

[00400] As atividades biológicas dos compostos descritos nos exemplos acima foram deterimnadas utilizando o seguinte ensaio.

ENSAIO DE FAAH

[00401] O ensaio FAAH foi realizado em placas de poliestireno claras de 384 poços em um volume total de 50 µL por poço. Todas as porcentagens são por volume. A cada poço, foi colocada a mistura reacional (40 µL) contendo 1-4 nM de FAAH, 50 mM de NaPi, pH 7,4, 3 mM de α-cetoglutarato, 0,15 mM de NADH, 7,5 U/mL de glutamato deidrogenase, 2 mM ADP, 1 mM de EDTA, e 0,1% de Triton X-100 (A concentração mostrada para cada componente é a concentração final no ensaio). A esta mistura, foi adicionado 5 µL de um composto de Exemplos 1 a 20 nas várias concentrações preparadas em 50% de DMSO (ou 5 µL de 50% DMSO para controles). Este foi imediatamente seguido pela adição de 5 µL de oleamida (500 µM) dissolvida em 75% de EtOH/25% de DMSO e a mistura reacional foi misturada por 1,5 minutos. As concentrações finais de DMSO e EtOH nos ensaios foram 7,5%. As reações foram incubadas a 30oC e a absorbância a 340 nm foi coletada sob um período de 90 minutos com leituras tomadas em

intervalos de 30 segundos utilizando SpectraMax Plus384 Microplate Spectrophotometer (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). FAAH humano utilizou no ensaio foi preparado como descrito no pedido de patente WO 2006/067613. A pureza da enzima foi maior que 98% baseada em uma análise por eletroforese em gel de SDS-poliacrilamida seguida por coloração de Coomassie Blue.

Análise dos dados cinéticos

[00402] Dados de velocidade inicial (V) foram a partir das inclinações das curvas progressivas iniciais. Eles foram plotados como uma função de concentração de substrato e ajuste a equação Michaelis-Menten (1) utilizando programa Prisma (GraphPad Software, Inc., São Diego, CA) para obter valores Hm e Vmax.

$$(1) \quad V = \frac{V_{max}[S]}{K_m + [S]}$$

[00403] Para obter potências de inibidores irreverssíveis, curvas progressivas consistentes com cinéticas de inibição de primeira ordem (mecanismo de inibição irreverssível do passo dois) foram ajustadas a equação (2) por regressões quadradas de menor grau não lineares para determinar valores de Kobs a cada concentração inibidora, onde [P]t é a absorbância no tempo t, Vo é uma constante relacionada a taxa de estado estável da reação não inibida, e Kobs é a constante da taxa de primeira ordem para a inativação enzimática.A constante de dissociação inibitória (Ki) e a taxa de primeira ordem

$$(2) \quad [P]_t = V_o \frac{(1 - e^{-k_{obs}t})}{k_{obs}}$$

[00404] Constante de inativação enzimática na concentração inibitória infinita (k_{inata}) foram então obtidas por ajuste a Kobs vs. Curvas [I] [ara equação (3).

$$(3) \quad k_{obs} = \frac{k_{inact}[I]}{[I] + K_i\left(1 + \frac{[S]}{K_m}\right)}$$

[00405] TABELA 2, abaixo, lista valores de inibição enzimática FAAH para Exemplos 1-143

Tabela 2. Dados Kinata/Ki para Exemplos 1-143

Ex.	hFAAH k_{inact}/K_i ($M^{-1}s^{-1}$)	Ex.	hFAAH k_{inact}/K_i ($M^{-1}s^{-1}$)	Ex.	hFAAH k_{inact}/K_i ($M^{-1}s^{-1}$)
1	13300	40	554	79	4880
2	5050	41	687	80	353
3	7800	42	834	81	1010
4	25800	43	1410	82	979
5	24700	44	9480	83	356
6	2510	45	12800	84	5590
7	2880	46	3700	85	1540
8	10100	47	4490	86	856
9	3660	48	5830	87	1840
10	3070	49	6560	88	3580
11	4040	50	5670	89	6450
12	10800	51	4330	90	7600
13	3870	52	4090	91	636
14	3190	53	4520	92	894
15	12900	54	12000	97	394
16	2150	55	1610	99	1130
17	1620	56	3580	100	2000
18	2730	57	16800	101	209
19	3450	58	322	102	1390
20	2380	59	260	103	162
21	1850	60	1580	104	105
22	12000	61	2130	105	2530
23	2910	62	1370	106	3330
24	2410	63	2530	107	6220
25	12100	64	417	108	1120
26	11000	65	6710	109	1240
27	3900	66	1560	110	1020
28	6190	67	5980	111	4240
29	3370	68	206	112	861
30	3540	69	2300	113	584
31	931	70	4590	114	<10
32	973	71	777	115	<11.2
33	26300	72	681	116	40.8
34	50900	73	963	117	<12.4
35	3670	74	9870	118	191
36	5070	75	3620	119	77.7
37	15100	76	2390	120	<14.5
38	9180	77	339	121	896
39	18200	78	2100	122	909

Ex.	hFAAH k_{inact}/K_i ($M^{-1}s^{-1}$)
123	203
124	7400
125	140
126	405
127	675
128	1300
129	1730

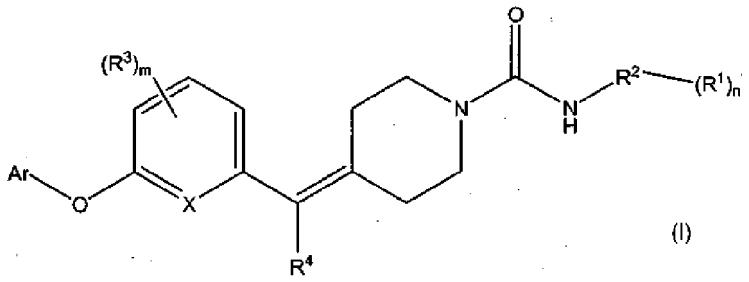
Ex.	hFAAH k_{inact}/K_i ($M^{-1}s^{-1}$)
130	944
131	1110
132	105
133	36.8
134	<10
135	173
137	1070

Ex.	hFAAH k_{inact}/K_i ($M^{-1}s^{-1}$)
138	4300
139	306
140	837
141	117
142	246
143	412

[00406] As revelações de todos os documentos, incluindo patentes, pedidos de patentes e outras publicações, são aqui incorporados por referência em suas totalidades.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula I



em que:

cada R^1 é independentemente hidrogênio, -OH, halogênio, haloalquila, -alquilaC_1-C_6, -O-alquilaC_1-C_6, -S-alquilaC_1-C_6, arila, heteroarila, -O-arila, -O-heteroarila, $-NH_2$, -NHC(O)alquilaC_1-C_6, -$(CH_2)_{0-3}$-cicloalquilaC_3-C_6, -NHC(O)cicloalquilaC_3-C_6, -NHalquilaC_1-C_6, CN, -C(O)NR'R'' ou –C(O)alquilaC_1-C_6; com cada grupo R^1-alquilaC_1-C_6 sendo opcionalmente substituído por um grupo –O-alquilaC_1-C_6 ou a partir de 1 a 3 substituintes –OH;

R' e R'' são independentemente selecionados a partir de H ou alquilaC_1-C_6;

R^2 é arila, heteroarila, -C(O)-arila, ou –C(O)-heteroarila;

cada R^3 é independentemente hidrogênio, halogênio, haloalquila, alquilaC_1-C_6, -O-alquilaC_1-C_6, -S-alquilaC_1-C_6, -$(CH_2)_{0-3}$-cicloalquilaC_3-C_6, -S-cicloalquilaC_3-C_6 e –O-cicloalquilaC_3-C_6; os referidos grupos R^3 alquilaC_1-C_6, -O-alquilaC_1-C_6, -S-alquilaC_1-C_6, -$(CH_2)_{0-3}$-cicloalquilaC_3-C_6, -S-cicloalquilaC_3-C_6 e –O-cicloalquilaC_3-C_6, são opcionalmente substituídos com de 1 a 4 substituintes halogênio, haloalquila, -O-haloalquila, -alquilaC_1-C_6, ou –O(alquilaC_1-C_6);

R^4 é hidrogênio, alquilaC_1-C_6, fenila, -$(CH_2)_{0-3}$-cicloalquilaC_3-C_6 ou halogênio; os referidos grupos R^4 –alquilaC_1-C_6, fenila, e –$(CH_2)_{0-3}$-cicloalquilaC_3-C_6 sendo opcionalmente substituídos com de 1 a 4 substituintes halogênio, alquilaC_1-C_6 ou –O(alquilaC_1-C_6);

X é N, C, ou CH;

m é 0, 1, 2, 3, ou 4;

n é 0, 1, 2, 3 ou 4; e

Ar é arila, -CH_2-arila, ou heteroarila, com os referidos grupos arila, -CH_2-arila e heteroarila sendo opcionalmente independentemente substituídos com a partir de 1 a 4 substituintes selecionados a partir de hidrogênio, alquila-C_1-C_6, alquenilaC_2-C_6, alquinilaC_2-C_6, -$(CH_2)_{0-3}$-cicloalquilaC_3-C_6, halogênio, haloalquila, -O-haloalquila, -C(O)alquilaC_1-C_6, -O-alquilaC_1-C_6, -S-alquilaC_1-C_6, -O-alquenilaC_2-C_6, -O-alquinilaC_2-C_6, CN, arila, heterociclila ou heteroarila; os referidos substituintes alquilaC_1-C_6, -$(CH_2)_{0-3}$-cicloalquilaC_3-C_6, -C(O)alquilaC_1-C_6, -O(alquilaC_1-C_6), -S-alquilaC_1-C_6, arila, -CH_2-arila, heterociclila e heteroarila em Ar são opcionalmente independentemente substituído com a partir de 1 a 4 substituintes alquilaC_1-C_6, alcóxiC_1-C_6, -OH, ou halogênio;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos,

sendo que:

"haloalquila" refere-se a grupos alquilaC_1-C_6 substituídos por um ou mais halogênios;

"-O-haloalquila" refere-se a grupos alcóxiC_1-C_6 substituídos por um ou mais halogênios;

"arila" refere-se a grupos carbocíclicos aromáticos monovalentes e divalentes monocíclicos ou bicíclicos;

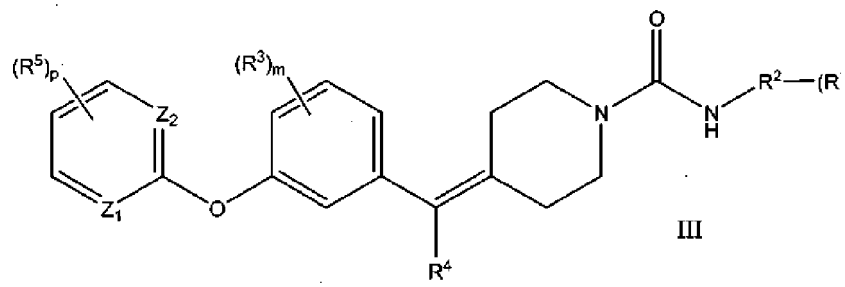
"heteroarila" refere-se a grupo aromáticos monovalentes contendo de 1 a 4 anéis heteroátomos selecionados de O, S ou N;

"heterociclila" refere-se a anéis não saturados ou bicíclicos saturados ou parcialmente insaturados tendo de 7 a 11 membros no anel.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Ar é fenila, pirimidinila, piridila, benzotiazol; e R^2 é

isoxazol, piridila, pirazinila, ou piridazinila; m é 0, 1 ou 2; n é 0 a 2; e X é C ou CH; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ter a Fórmula III:



III

em que:

cada R^1 é independentemente hidrogênio, alquilaC_1-C_6, ou –O(alquilaC_1-C_6);

R^2 é um anel isoxazol ou um heterociclo aromático de 6 membros contendo de 1 a 2 heteroátomos nitrogênio no anel;

cada R^3 é independentemente hidrogênio, halogênio, alquilaC_1-C_6, -$(CH_2)_{0-3}$cicloalquilaC_3-C_6, ou –O-alquilaC_1-C_6;

R^4 é hidrogênio, alquilaC_1-C_6, fenila, ou halogênio;

cada R^5 é independentemente hidrogênio, halogênio, haloalquila, -O-haloalquila, alquilaC_1-C_6, -C(O)alquilaC_1-C_6, -O-alquilaC_1-C_6, -S-alquilaC_1-C_6, -$(CH_2)_{0-3}$-cicloalquilaC_3-C_6, CN, arila, e heteroarila; os referidos grupos alquilaC_1-C_6, -O(alquilaC_1-C_6), -$(CH_2)_{0-3}$-cicloalquilaC_3-C_6, arila, e heteroarila são opcionalmente independentemente substituídos com a partir de 1 a 4 substituintes alquilaC_1-C_6, -OH, ou halogênio;

m é 0, 1, 2, 3 ou 4;

n é 0, 1, 2, 3 ou 4;

p é 0, 1, 2, 3 ou 4 e

Z_1 e Z_2 são independentemente selecionados a partir de N, C ou CH;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que Z_1 é N; Z_2 é CH; p é 1; R^5 é CF_3; e R^1 é hidrogênio.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser:

N-piridin-3-il-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-(3,4-dimetilisoxazol-5-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-(6-metilpiridin-3-il)-4-(3-{{5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-pirazin-2-il-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-piridazin-3-il-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-2,1-benzisoxazol-3-il-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-(5-metilpiridin-3-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-(6-metoxipiridin-3-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-(piridin-2-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-fenil-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-(6-cianopiridin-3-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-(5-metoxipirazin-2-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-

il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-1H-1,2,3-benzotriazol-6-il-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-{[4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidin-1-il]carbonil}piridina-2-carboxamida;

6-metil-N-{[4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidin-1-il]carbonil}piridina-2-carboxamida;

4-[3-(benzilóxi)benzilideno]-N-piridin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;

N-2,1-benzisoxazol-3-il-4-[3-(4-fluorfenóxi)benzilideno]piperidina-1-carboxamida;

N-(3,4-dimetilisoxazol-5-il)-4-[3-(4-fluorfenóxi)benzilideno]piperidina-1-carboxamida;

4-[3-(4-fluorfenóxi)benzilideno]-N-piridin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;

N-(5-fenil-pirazin-2-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-(5-metil-pirazin-2-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-(6-metoxipirazin-2-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-(3-metilpirazin-2-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-(piridazin-4-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-(6-metoxipirazin-3-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-(6-cloropirazin-2-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

4-(3-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi}benzilideno)-N-(6-

bromopiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida;

4-(3-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(2-fluorfenil)piperidina-1-carboxamida;

4-(3-(5-cianopiridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida;

N-(piridin-3-il)-4-(3-{[fenil-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-(piridazin-3-il)-4-(3-{[fenil-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

4-{3-[(5-bromopiridin-2-il)óxi]benzilideno}-N-piridin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;

4-(3-(5-bromopiridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida;

4-(3-(5-bromopiridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(3,4-dimetilisoxazol-5-il)piperidina-1-carboxamida;

4-(3-(5-bromopirimidin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida;

4-(3-(5-bromopirimidin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida;

4-(3-(5-ciclopropilpiridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida;

4-(3-(5-ciclopropilpiridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida;

4-(3-(6-metilpiridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida;

4-(3-(6-metilpiridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida;

4-(3-(3-metilpiridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida;

4-(3-(3-metilpiridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridazin-3-

il)piperidina-1-carboxamida;

4-(3-(5-metilpiridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida;

4-(3-(5-metilpiridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida;

4-(3-(5-metilpiridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(3,4-dimetilisoxazol-5-il)piperidina-1-carboxamida;

4-(3-(5-etoxipiridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida;

4-(3-(5-etoxipiridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida;

4-(3-(5-(2,2,2-trifluoretóxi)piridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida;

4-(3-(5-(2,2,2-trifluoretóxi)piridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida;

4-(3-(5-isopropoxipiridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida;

4-(3-(5-isopropoxipiridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida;

4-(3-(4-(trifluormetil)fenóxi)benzilideno)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida;

4-(3-(4-(trifluormetil)fenóxi)benzilideno)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida;

4-(3-(4-(trifluormetil)fenóxi)benzilideno)-N-(3,4-dimetilisoxazol-5-il)piperidina-1-carboxamida;

4-(3-(4-(trifluormetil)fenóxi)benzilideno)-N-(6-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida;

4-(3-(6-(trifluormetil)piridin-3-ilóxi)benzilideno)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida;

4-(3-etóxi-5-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-

(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida;

4-(4-cloro-3-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida;

4-(4-metil-3-(5-(trifluormetil)piiridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida;

4-(3-metil-5-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida;

4-(3-bromo-5-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida;

4-(3-bromo-5-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida;

4-(3-ciclopropil-5-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida;

4-(3-flúor-5-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida;

4-(bromo(3-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)fenil)metileno)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida;

N-(piridin-3-il)-4-(1-(3-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)fenil)etilideno)piperidina-1-carboxamida;

4-(fenil(3-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)fenil)metileno)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida;

4-(flúor(3-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)fenil)metileno)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida;

4-(flúor(3-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)fenil)metileno)-N-(6-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida;

4-(flúor(3-(5-(trifluormetil)piridin-2-ilóxi)fenil)metileno)-N-(6-metoxipiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida;

4-{3-[(4-metilpiridin-2-il)óxi]benzilideno}-N-piridin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;

4-{3-[(4-metilpiridin-2-il)óxi]benzilideno}-N-piridazin-3-

ilpiperidina-1-carboxamida;

4-(3-etóxi-5-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)-N-piridin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;

N-isoxazol-4-il-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-piridin-4-il-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-(3-hidroxipiridin-2-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-(3-etil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-(1-etil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-[3-(hidroximetil)fenil]-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-[4-(hidroximetil)piridin-2-il]-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-(6-cloropiridazin-3-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

4-(3-(5-(pirrolidin-1-il)piridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida;

4-(3-(5-(pirrolidin-1-il)piridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida;

4-(3-(5-(azetidin-1-il)piridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida;

4-(3-(5-(azetidin-1-il)piridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridin-3-

il)piperidina-1-carboxamida;

4-(3-(5-(pent-4-inilóxi)piridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida;

4-(3-(5-(pent-4-inilóxi)piridin-2-ilóxi)benzilideno)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida;

4-((6-fenoxipiridin-2-il)metileno)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida;

4-((6-fenoxipiridin-2-il)metileno)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida;

4-{3-[(5-fluorpiridin-2-il)óxi]benzilideno)-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;

N-(5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-i]lóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-i]lóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-(5-acetil-4-metil-1,3-tiazol-2-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-i]lóxi)benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

4-{3-[(6-metóxi-2-metilpiridin-3-il)óxi]benzilideno}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;

4-{3-[(6-metóxi-2-metilpiridin-3-il)óxi]benzilideno}-N-piridin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;

N-piridin-3-il-4-{3-[4-(2,2,2-trifluoretóxi)fenóxi]benzilideno}piperidina-1-carboxamida;

N-piridazin-3-il-4-{3-[4-(2,2,2-trifluoretóxi)fenóxi]benzilideno}piperidina-1-carboxamida;

4-{3-[(8-metoxiquinazolin-2-il)óxi]benzilideno}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;

N-piridazin-3-il-4-[3-(pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilóxi)benzilideno]piperidina-1-carboxamida;

N-piridazin-3-il-4-[3-(pirimidin-2-ilóxi)benzilideno]piperidina-

1-carboxamida;

4-(3-{[5-(4-metoxifenil)pirimidin-2-il]óxi}benzilideno)-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;

N-piridazin-3-il-4-[3-(quinazolin-2-ilóxi)benzilideno]piperidina-1-carboxamida;

4-{3-[(5-ciclopropilpirimidin-2-il)óxi]benzilideno}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;

4-{3-[(5-etilpirimidin-2-il)óxi]benzilideno}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;

4-{3-[(5-fluorpirimidin-2-il)óxi]benzilideno}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;

4-{3-[(5-metilpirimidin-2-il)óxi]benzilideno}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;

4-(3-{[5-(3-clorofenil)pirimidin-2-il]óxi}benzilideno}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;

4-{3-[(5-propilpirimidin-2-il)óxi]benzilideno}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;

4-{3-[(4-isopropil-5-metilpirimidin-2-il)óxi]benzilideno}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;

N-piridazin-3-il-4-(3-{[4-(trifluormetil)pirimidin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

4-{3-[(2,7-dimetil-5,6,7,8-tetraidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)óxi}benzilideno}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;

4-(3-{[6-etil-2-(trifluormetil)pirimidin-4-il]óxi}benzilideno}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;

4-(3-{[6-metil-4-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;

4-(3-{[5-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-2-il]óxi}benzilideno}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;

4-{3-[(3-metilpirazin-2-il)óxi]benzilideno}-N-piridazin-3-

ilpiperidina-1-carboxamida;

4-{3-[(4-metilftalazin-1-il)óxi]benzilideno}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;

4-{3-[(4,6-dimetilpirimidin-2-il)óxi]benzilideno}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;

4-{3-[(6-metoxipirimidin-4-il)óxi]benzilideno}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;

N-piridazin-3-il-4-[3-(quinoxalin-2-ilóxi)benzilideno]piperidina-1-carboxamida;

4-[3-(pirazin-2-ilóxi)benzilideno]-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;

4-[3-(1,3-benzotiazol-2-ilóxi)benzilideno]-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;

4-{3-[(3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-il)óxi]benzilideno}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;

N-[6-(trifluormetil)piridin-3-il]-4-{3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi]benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-[6-(piridin-3-ilóxi)piridin-3-il]-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-(2-metoxipiridin-3-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-(5-metoxipiridin-3-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-(5,6-dimetilpiridin-3-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-[5-bromo-3-(hidroximetil)piridin-2-il]-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-

il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)piperidina-1-carboxamida;

N-(4-metilpiridin-2-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-(5-metilisoxazol-4-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-1H-pirazol-4-il-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-(6-metóxi-2-metilpiridin-3-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-(4-etilpiridin-2-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

N-(6-hidroxipiridin-3-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida; ou

N-(5-hidróxi-1H-pirazol-3-il)-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida;

ou um sal farmaceuticamente do mesmo.

6. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido na reivindicação 1, e um excipinte farmaceuticamente aceitável.

7. Uso do composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser no preparo de um medicamento para tratar dor, incontinência urinária, bexiga hiperativa, emese, distúrbios cognitivos, ansiedade, depressão, distúrbios do sono, distúrbios alimentares, distúrbios de movimento, glaucoma, psoríase, esclerose múltipla,

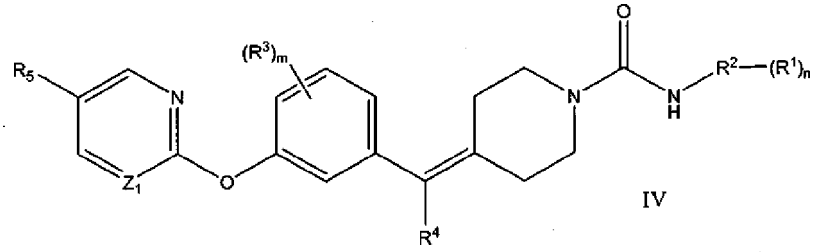
distúrbios cerebrovasculares, injúria cerebral, distúrbios gastrointestinais, hipertensão, artrite reumatóide, osteoartrite ou doença cardiovascular.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é N-piridazin-3-il-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

9. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que compreende o composto N-piridazin-3-il-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

10. Uso de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o composto é N-piridazin-3-il-4-(3-{[5-(trifluormetil)piridin-2-il]óxi}benzilideno)piperidina-1-carboxamida ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula IV:



IV

em que:

cada R^1 é independentemente hidrogênio, alquilaC_1-C_6, ou –O(alquilaC_1-C_6);

R^2 é piridina, pirazina, piridazina ou pirimidina;

cada R^3 é independentemente hidrogênio, halogênio, alquilaC_1-C_6, -$(CH_2)_{0-3}$cicloalquilaC_3-C_6, ou –O-alquilaC_1-C_6;

R^4 é hidrogênio, alquilaC_1-C_6, fenila, ou halogênio;

R^5 é hidrogênio, halogênio, haloalquila, alquilaC_1-C_6, ou -

$(CH_2)_{0-3}$-cicloalquilaC_3-C_6; e a referida alquilaC_1-C_6 é opcionalmente substituída com a partir de 1 a 4 substituintes –OH e –$(CH_2)_{0-3}$-cicloalquilaC_3-C_6 é opcionalmente substituída com a partir de 1 a 4 substituintes halogênio ou -OH;

m é 0, 1 ou 2;

n é 0, 1, 2, 3 ou 4;

Z_1 é selecionado a partir de N ou CH;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que R^5 é selecionado a partir de hidrogênio, halogênio, alquilaC_1-C_6, CF_3 ou cicloalquilaC_3-C_6; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.