

(11) Número de Publicação: **PT 1861360 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 207/09 (2007.10) **C07D 401/14** (2007.10)

A61K 31/40 (2007.10) **A61K 31/435** (2007.10)

A61P 25/00 (2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2006.03.13**

(30) Prioridade(s): **2005.03.17 US 662686 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2007.12.05**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.12.02**
019/2010

(73) Titular(es):

ELI LILLY AND COMPANY

LILLY CORPORATE CENTER INDIANAPOLIS, IN
46285 US

(72) Inventor(es):

CYNTHIA DARSHINI JESUDASON

US

PHILIP ARTHUR HIPSKIND

US

FREDDIE CRAIG STEVENS

US

TAKAKO TAKAKUWA

US

LISA SELSAM BEAVERS

US

(74) Mandatário:

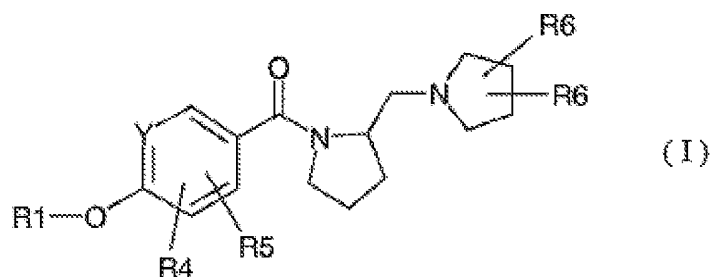
ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS

RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE PIRROLIDINA COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTORES H3 DE HISTAMINA**

(57) Resumo:

RESUMO**"DERIVADOS DE PIRROLIDINA COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTORES
H3 DE HISTAMINA"**

A presente invenção descreve novos compostos de Fórmula (I) ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis que têm actividade antagonista ou agonista inversa do receptor H3 de histamina, bem como processos e intermediários para a preparação desses compostos. Noutra forma de realização, a invenção descreve composições farmacêuticas que compreendem compostos de Fórmula (I) bem como métodos para a sua utilização para tratar obesidade, deficiências cognitivas, narcolepsia, e outras doenças relacionadas com os receptores H3 de histamina.

DESCRIÇÃO**"DERIVADOS DE PIRROLIDINA COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTORES
H3 DE HISTAMINA"**

Este pedido de patente reivindica os privilégios do pedido de patente provisório dos Estados Unidos N° 60/662686 apresentado em 17 de Março de 2005.

A presente invenção relaciona-se com novos compostos de fenil-metanona-pirrolidinil-metil-pirrolidinilo substituídos, com composições farmacêuticas que compreendem os compostos e com a sua utilização para o fabrico de um medicamento.

O receptor H3 de histamina é relativamente específico dos neurónios e inibe a libertação de diversas monoaminas, incluindo a histamina. O receptor H3 de histamina é um auto-receptor e hetero-receptor pré-sináptico localizado tanto no sistema nervoso central como no periférico. O receptor H3 de histamina regula a libertação de histamina e outros neurotransmissores, tais como serotonina e acetilcolina. Estes são exemplos de respostas mediadas pelo receptor H3 de histamina. Provas recentes sugerem que o receptor H3 apresenta actividade constitutiva, intrínseca, *em vitro* bem como *em vivo* (*i.e.* é activo na ausência de um agonista). Os compostos que actuam

como agonistas inversos podem inibir esta actividade. Seria portanto de esperar que um antagonista ou agonista inverso do receptor H3 de histamina aumentasse a libertação de neurotransmissores regulados pelo receptor H3 no cérebro. Um agonista do receptor H3 de histamina, pelo contrário, leva a uma inibição da biossíntese de histamina e a uma inibição da libertação de histamina e também de outros neurotransmissores como a serotonina e a acetilcolina. Estas observações sugerem que os agonistas, agonistas inversos e antagonistas do receptor H3 de histamina poderiam ser mediadores importantes da actividade neuronal, e das actividades de outras células que podem exprimir este receptor. O agonismo inverso ou antagonismo selectivo do receptor H3 de histamina aumenta os níveis no cérebro de histamina, e outras monoaminas, e inibe actividades tais como consumo de alimentos ao mesmo tempo que minimiza consequências periféricas não específicas. Por este mecanismo, induzem vigília prolongada, função cognitiva melhorada, redução da ingestão de alimentos e normalização de reflexos vestibulares. Consequentemente, o receptor H3 de histamina é um alvo importante para novos agentes terapêuticos na doença de Alzheimer, ajustamento do humor e da atenção, deficiências cognitivas, obesidade, tontura, esquizofrenia, epilepsia, perturbações do sono, narcolepsia e cinetose.

A histamina medeia a sua actividade através de quatro subtipos de receptores, H1R, H2R, H3R e um receptor identificado de novo designado GPRv53 [(Oda T. *et al.*, J.

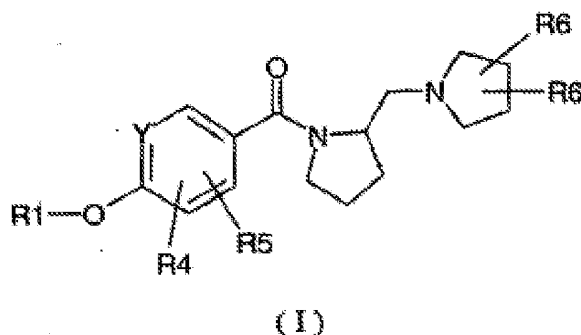
Biol. Chem. 275(47): 36781-6 (2000)], e nomes alternativos deste receptor são PORT3 ou H4R. Embora tenham sido desenvolvidos ligandos relativamente selectivos para H1R, H2R e H3R, foram desenvolvidos poucos ligandos específicos que podem distinguir H3R de GPRv53. O GPRv53 é um receptor amplamente distribuído que se encontra em nível elevados nos leucócitos humanos. A activação ou inibição deste receptor pode resultar em efeitos secundários indesejados quando o alvo é o antagonismo do receptor H3R. A identificação do receptor H4R alterou de forma fundamental a biologia da histamina e tem de ser considerada no desenvolvimento dos antagonistas do receptor H3 de histamina.

Foram criados alguns antagonistas do receptor H3 de histamina que se parecem com a histamina por possuírem um anel de imidazole genericamente substituído na posição 4(5) (Ganellin *et al.*, *Ars Pharmaceutica*, 1995, 36:3, 455-468). Uma variedade de patentes e pedidos de patentes dirigidas a antagonistas e agonistas que têm essas estruturas incluem a EP 197840, EP 494010, WO 97/29092, WO 96/38141, e WO96/38142. Estes compostos contendo imidazole têm a desvantagem de má penetração da barreira hemato-encefálica, interacção com as proteínas da família do citocromo P-450, e toxicidades hepática e ocular. Recentemente foram descritos outros ligandos de imizadole e não imidazole do receptor H3 de histamina, tais como os do documento WO₂002076925. Os compostos da presente invenção diferem quanto à estrutura em relação aos compostos descritos na técnica.

Permanece a necessidade de tratamentos melhorados utilizando agentes farmacêuticos alternativos ou melhorados que actuem como agonistas, agonistas inversos ou antagonistas do receptor H3 de histamina, para modular a actividade do receptor H3, e tratar as doenças que podem beneficiar da modulação do receptor H3. A presente invenção proporciona esse contributo para a arte com base na constatação de que uma nova classe de compostos de fenil-metanona-pirrolidinil-metil-pirrolidinilo substituídos tem uma elevada afinidade e actividade selectiva e potente no receptor H3 de histamina. A matéria da invenção é distinta quanto às estruturas específicas e às suas actividades.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona um composto representado estruturalmente pela Fórmula I:



ou um seu sal farmacêuticamente aceitável em que:

Y independentemente representa carbono ou azoto;

R1 é independentemente

-H,

desde que quando R1 é H, e Y é carbono, e R5 é -H, então R4 não é flúor ligado a uma posição adjacente ao substituinte -OR1 no anel fenilo da molécula mãe; e ainda desde que quando R1 é H, e Y é carbono, e R4 é -H, então R5 não é flúor ligado a uma posição adjacente ao substituinte -OR1 no anel fenilo da molécula mãe,

-(C₁-C₇)alquilo (opcionalmente substituído com 1 a 4 halogéneos, ou em que R1 é -CH₃, então opcionalmente substituído com 1 a 3 halogéneos), desde que quando Y é carbono, então R1 não é -(CH₂)₃-Cl,

-(C₃-C₈)cicloalquilo (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogéneos), -(C₁-C₇)alquil-O-R3,

-(C₁-C₇)alquil-S(O)₂-(C₁-C₃)alquilo,

-(C₁-C₇)alquil-C(O)-O-R3, -(C₁-C₇)alquil-S(O)₂-fenil(R2)(R3)(R4), -(C₁-C₇)alquil-S-(C₁-C₇)alquilo,

-(C₁-C₇)alquil-(C₃-C₈)cicloalquilo,

-(C₁-C₇)alquil-O-fenil(R2)(R3)(R4), -(C₂-C₇)alquil-fenil(R2)(R3)(R4), -(C₂-C₇)alcenilo,

-(C₃-C₈)cicloalcenilo, -(C₂-C₇)alcenil-O-R3,

-(C₂-C₇)alcenil-S(O)₂-(C₁-C₃)alquilo,

-(C₂-C₇)alcenil-C(O)-O-R3, -(C₂-C₇)alcenil-S(O)₂-fenil(R2)(R3)(R4), -(C₂-C₇)alcenil-S-(C₁-C₇)alqui-

lo, $-(C_2-C_7)$ alcenil- (C_3-C_8) cicloalquilo, $-(C_2-C_7)$ -
alcenil-O-fenil (R2) (R3) (R4),
 $-(C_2-C_7)$ alcenil-fenil (R2) (R3) (R4), ou -fenilo
opcionalmente substituído uma ou duas vezes com
R2, e independentemente opcionalmente substituído
uma ou duas vezes com R3;

R2 é independentemente em cada ocorrência

-H, -halogéneo, $-(C_1-C_7)$ alquilo (opcionalmente
substituído com 1 a 3 halogéneos), $-C(O)R_7$,
 $-C(O)OR_7$, $-C(O)(C_3-C_8)$ cicloalquilo,
 $-OCF_3$, $-OR_7$, $-SR_7$, $-SO_2R_7$, $-SO_2CF_3$, ou $-S(O)R_7$;

R3 é independentemente em cada ocorrência

-H, ou $-(C_1-C_4)$ alquilo (opcionalmente substituído
com 1 a 3 halogéneos);

R4 e R5 são independentemente em cada ocorrência

-H, -halogéneo, $-(C_1-C_3)$ (alquilo opcionalmente
substituído com 1 a 3 halogéneos), ou

$-OR_3$, desde que quando Y é azoto, então R4 ou R5
não estão ligados a Y,

R6 é independentemente em cada ocorrência

-H, -halogéneo, -CF₃, -(C₁-C₃)alquilo (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogéneos), ou

-OR₃; e

R₇ é independentemente em cada ocorrência

-H, -(C₁-C₇)alquilo, ou -(C₂-C₇)alcenilo (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogéneos).

A presente invenção proporciona compostos que apresentam uma afinidade de ligação elevada e selectiva para o receptor H₃ de histamina, e por isso os compostos são úteis como antagonistas ou agonistas inversos do receptor H₃ de histamina. Noutro aspecto, a presente invenção proporciona compostos que são úteis como antagonistas ou agonistas inversos selectivos do receptor H₃ de histamina mas têm pouca ou nenhuma afinidade de ligação de GPR v53. Além disso, a presente invenção considera um método para o tratamento de uma doença do sistema nervoso, que compreende a administração a um doente dele necessitado de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I. A presente invenção considera ainda um método para o tratamento de obesidade ou doenças cognitivas, que compreende a administração a um doente dele necessitado de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I. Ainda noutro aspecto, a presente invenção proporciona composições farmacêuticas que compreendem antagonistas ou agonistas inversos do receptor H₃ de histamina.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

Numa forma de realização, a presente invenção proporciona compostos de Fórmula I tal como descrito acima em pormenor. Embora todos os compostos da presente invenção sejam úteis, determinados compostos são especialmente interessantes e são preferidos. A listagem seguinte apresenta vários grupos de compostos preferidos.

Numa forma de realização preferida, a presente invenção proporciona um composto representado estruturalmente pela Fórmula I ou um seu sal farmaceuticamente aceitável em que:

Y independentemente representa carbono;

R1 é independentemente

-H, desde que quando R1 é H, e Y é carbono, e R5 é -H, então R4 não é flúor ligado a uma posição adjacente ao substituinte -OR1 no anel fenilo da molécula mãe; e ainda desde que quando R1 é H, e Y é carbono, e R4 é -H, então R5 não é flúor ligado a uma posição adjacente ao substituinte -OR1 no anel fenilo da molécula mãe,

-(C₁-C₇)alquilo (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogéneos), desde que R1 não seja -(CH₂)₃-

Cl,

-(C₃-C₈)cicloalquilo (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogêneos), -(C₁-C₇)alquil-O-R₃,
-(C₁-C₇)alquil-S(O)₂-(C₁-C₃)alquilo,
-(C₁-C₇)alquil-C(O)-O-R₃, -(C₁-C₇)alquil-S(O)₂-fe-
nil(R₂)(R₃)(R₄), -(C₁-C₇)alquil-S-(C₁-C₇)-alquilo,
-(C₁-C₇)alquil-(C₃-C₈)cicloalquilo,
-(C₁-C₇)alquil-O-fenil(R₂)(R₃)(R₄),
-(C₂-C₇)alquil-fenil(R₂)(R₃)(R₄),
-(C₂-C₇)alcenilo, -(C₃-C₈)cicloalcenilo,
-(C₂-C₇)alcenil-O-R₃, -(C₂-C₇)alquil-S(O)₂-
(C₁-C₃)alquilo, -(C₂-C₇)alcenil-C(O)-O-R₃,
-(C₂-C₇)alcenil-S(O)₂-fenil(R₂)(R₃)(R₄),
-(C₂-C₇)alcenil-S-tQ-C₆alquilo, -(C₂-C₇)alcenil-
(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₂-C₇)alcenil-O-fenil(R₂)-
(R₃)(R₄),
-(C₂-C₇)alcenil-fenil(R₂)(R₃)(R₄), ou -fenilo
opcionalmente substituído uma ou duas vezes com
R₂, e independentemente opcionalmente substituído
uma ou duas vezes com R₃;

R₂ é independentemente em cada ocorrência

-H, -halogéneo, -(C₁-C₇)alquilo (opcionalmente
substituído com 1 a 3 halogêneos), -C(O)R₇,
-C(O)OR₇, -C(O)(C₃-C₈)cicloalquilo,
-OCF₃, -OR₇, -SR₇, -SO₂R₇, -SO₂CF₃, ou -S(O)R₇;

R₃ é independentemente em cada ocorrência

-H, ou -(C₁-C₄)alquilo (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogéneos);

R4 e R5 são independentemente em cada ocorrência

-H, -halogéneo, -(C₁-C₃) (alquilo opcionalmente substituído com 1 a 3 halogéneos), ou -OR₃;

R6 é independentemente em cada ocorrência

-H, -halogéneo, -CF₃, -(C₁-C₃)alquilo (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogéneos), ou -OR₃; e

R7 é independentemente em cada ocorrência

-H, -(C₁-C₇)alquilo, ou -(C₂-C₇)alcenilo.

Noutra forma de realização preferida, a presente invenção proporciona um composto representado estruturalmente pela Fórmula I ou um seu sal farmaceuticamente aceitável em que:

Y independentemente representa azoto;

R1 é independentemente

-H,
-(C₁-C₇)alquilo (opcionalmente substituído com 1

a 3 halogéneos), desde que quando Y é carbono, então R1 não é $-(CH_2)_3-Cl$,
 $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogéneos), $-(C_1-C_7)$ alquil-O-R3, $-(C_1-C_7)$ alquil-S(O)₂-(C1-C₃)alquilo, $-(C_1-C_7)$ alquil-C(O)-O-R3, $-(C_1-C_7)$ alquil-S(O)₂-fenil(R2)(R3)(R4), $-(C_1-C_7)$ alquil-S-(C₁-C₇)alquilo, $-(C_1-C_7)$ alquil-(C₃-C₈)cicloalquilo,
 $-(C_1-C_7)$ alquil-O-fenil(R2)(R3)(R4),
 $-(C_2-C_7)$ alquil-fenil(R2)(R3)(R4),
 $-(C_2-C_7)$ alcenilo, $-(C_3-C_8)$ cicloalcenilo,
 $-(C_2-C_7)$ alcenil-O-R3, $-(C_2-C_7)$ alcenil-S(O)₂-(C₁-C₃)alquilo, $-(C_2-C_7)$ alcenil-C(O)-O-R3,
 $-(C_2-C_7)$ alcenil-S(O)₂-fenil(R2)(R3)(R4),
 $-(C_2-C_7)$ alcenil-S-(C₁-C₇)alquilo,
 $-(C_2-C_7)$ alcenil-(C₃-C₈)cicloalquilo,
 $-(C_2-C_7)$ alcenil-O-fenil(R2)(R3)(R4),
 $-(C_2-C_7)$ alcenil-fenil(R2)(R3)(R4), ou -fenilo opcionalmente substituído uma ou duas vezes com R2, e independentemente opcionalmente substituído uma ou duas vezes com R3;

R2 é independentemente em cada ocorrência

-H, -halogéneo, $-(C_1-C_7)$ alquilo (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogéneos),
 $-C(O)R7$, $-C(O)OR7$, $-C(O)(C_3-C_8)$ cicloalquilo,
 $-OCF_3$, $-OR7$, $-SR7$, $-SO_2R7$, $-SO_2CF_3$, ou $-S(O)R7$;

R3 é independentemente em cada ocorrência

-H, ou -(C₁-C₄)alquilo (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogéneos);

R4 e R5 são independentemente em cada ocorrência

-H, -halogéneo, -(C₁-C₃) (alquilo opcionalmente substituído com 1 a 3 halogéneos), ou -OR₃, desde que quando Y é azoto, então R4 ou R5 não estão ligados a Y;

R6 é independentemente em cada ocorrência

-H, -halogéneo, -CF₃, -(C₁-C₃)alquilo (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogéneos), ou -OR₃;
e

R7 é independentemente em cada ocorrência

-H, -(C₁-C₇)alquilo, ou -(C₂-C₇)alcenilo.

Noutra forma de realização preferida, a presente invenção proporciona um composto representado estruturalmente pela Fórmula I ou um seu sal farmaceuticamente aceitável em que:

Y independentemente representa carbono ou azoto;

R1 é independentemente

-(C₁-C₇)alquilo (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogéneos), desde que quando Y é carbono, então R1 não é -(CH₂)₃-Cl,

-(C₃-C₈)cicloalquilo (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogéneos),

-(C₁-C₇)alquil-O-R₃,

-(C₁-C₇)alquil-S(O)₂-(C₁-C₃)alquilo,

-(C₁-C₇)alquil-C(O)-O-R₃,

-(C₁-C₇)alquil-S(O)₂-fenil(R₂)(R₃)(R₄),

-(C₁-C₇)alquil-S-(C₁-C₇)alquilo,

-(C₁-C₇)alquil-(C₃-C₈)cicloalquilo,

-(C₁-C₇)alquil-O-fenil(R₂)(R₃)(R₄),

-(C₂-C₇)alquil-fenil(R₂)(R₃)(R₄),

-(C₂-C₇)alcenilo, -(C₃-C₈)cicloalcenilo,

-(C₂-C₇)alcenil-O-R₃,

-(C₂-C₇)alcenil-S(O)₂-(C₁-C₃)alquilo,

-(C₂-C₇)alcenil-C(O)-O-R₃,

-(C₂-C₇)alcenil-S(O)₂-fenil(R₂)(R₃)(R₄),

-(C₂-C₇)alcenil-S-(C₁-C₇)alquilo,

-(C₂-C₇)alcenil-(C₃-C₈)cicloalquilo,

-(C₂-C₇)alcenil-O-fenil(R₂)(R₃)(R₄),

-(C₂-C₇)alcenil-fenil(R₂)(R₃)(R₄), ou -fenilo
opcionalmente substituído uma ou duas vezes com
R₂, e independentemente opcionalmente substituído
uma ou duas vezes com R₃;

R2 é independentemente em cada ocorrência

-H, -halogéneo, -(C₁-C₇)alquilo (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogéneos),
-C(O)R₇, -C(O)OR₇, -C(O)(C₃-C₈)cicloalquilo,
-OCF₃, -OR₇, -SR₇, -SO₂R₇, -SO₂CF₃, ou -S(O)R₇;

R3 é independentemente em cada ocorrência

-H, ou -(C₁-C₄)alquilo (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogéneos);

R4 e R5 são independentemente em cada ocorrência

-H, ou -halogéneo, desde que quando Y é azoto, então R4 ou R5 não estão ligados a Y;

R6 é independentemente em cada ocorrência

-H, ou -CH₃; e

R7 é independentemente em cada ocorrência

-H, -(C₁-C₇)alquilo, ou -(C₂-C₇)alcenilo.

Noutra forma de realização preferida, a presente invenção proporciona um composto representado estruturalmente pela Fórmula I ou um seu sal farmaceuticamente aceitável em que:

Y independentemente representa carbono ou azoto;

R1 é independentemente

- (C₃-C₈)cicloalquilo (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogéneos), - (C₁-C₇)alquil-O-R₃,
- (C₁-C₇)alquil-S(O)₂-(C₁-C₃)alquilo,
- (C₁-C₇)alquil-C(O)-O-R₃,
- (C₁-C₇)alquil-S(O)₂-fenil(R₂)(R₃)(R₄),
- (C₁-C₇)alquil-S-(C₁-C₇)alquilo,
- (C₁-C₇)alquil-(C₃-C₈)cicloalquilo,
- (C₁-C₇)alquil-O-fenil(R₂)(R₃)(R₄),
- (C₂-C₇)alquil-fenil(R₂)(R₃)(R₄),
- (C₂-C₇)alcenilo, - (C₃-C₈)cicloalcenilo,
- (C₂-C₇)alcenil-O-R₃,
- (C₂-C₇)alcenil-S(O)₂-alquilo,
- (C₂-C₇)alcenil-C(O)-O-R₃,
- (C₂-C₇)alcenil-S(O)₂-fenil(R₂)(R₃)(R₄),
- (C₂-C₇)alcenil-S-(C₁-C₇)alquilo,
- (C₂-C₇)alcenil-(C₃-C₈)cicloalquilo,
- (C₂-C₇)alcenil-O-fenil(R₂)(R₃)(R₄),
- (C₂-C₇)alcenil-fenil(R₂)(R₃)(R₄), ou -fenilo
opcionalmente substituído uma ou duas vezes com R₂, e independentemente opcionalmente substituído uma ou duas vezes com R₃;

R2 é independentemente em cada ocorrência

-H, -halogéneo, - (C₁-C₇)alquilo (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogéneos), -C(O)R₇,

-C(O)OR₇, -C(O)(C₃-C₈)cicloalquilo, -OCF₃, -OR₇,
-SR₇, -SO₂R₇, -SO₂CF₃, ou -S(O)R₇;

R₃ é independentemente em cada ocorrência

-H, ou -(C₁-C₄)alquilo (opcionalmente substituído
com 1 a 3 halogéneos);

R₄ e R₅ são independentemente em cada ocorrência

-H, ou -halogéneo, desde que quando Y é azoto,
então R₄ ou R₅ não estão ligados a Y;

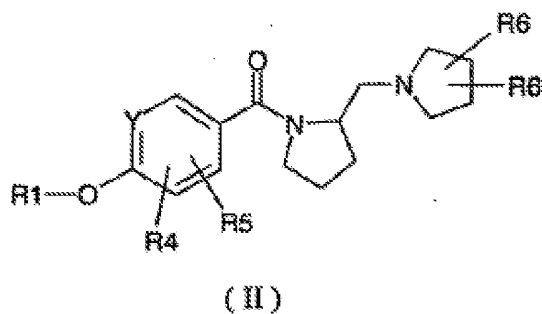
R₆ é independentemente em cada ocorrência

-H, ou -CH₃; e

R₇ é independentemente em cada ocorrência

-H, -(C₁-C₇)alquilo, ou -(C₂-C₇)alcenilo.

Noutra forma de realização a invenção proporciona
uma composição farmacêutica que compreende um composto de
Fórmula (II),



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um veículo farmaceuticamente aceitável, em que:

Y independentemente representa carbono ou azoto,

R1 é independentemente

-H, -(C₁-C₇)alquilo, -(C₃-C₈)cicloalquilo,
-(C₁-C₇)alquil-O-R₃,
-(C₁-C₇)alquil-S(O)₂-(C₁-C₃)alquilo,
-(C₁-C₇)alquil-C(O)-O-R₃, -(C₁-C₇)alquil-S(O)₂-
fenil(R₂)(R₃)(R₄), -(C₁-C₇)alquil-S-(CrC₇)alquilo,
-(C₁-C₇)alquil-(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₁-C₇)alquil-
O-fenil(R₂)(R₃)(R₄), -(C₂-C₇)alquil-fenil(R₂)-
(R₃)(R₄), -(C₂-C₇)alcenilo, -(C₃-C₈)cicloalcenilo,
-(C₂-C₇)alcenil-O-R₃, -(C₂-C₇)alcenil-S(O)₂-(C₁-
C₃)alquilo,
-(C₂-C₇)alcenil-C(O)-O-R₃,
-(C₂-C₇)alcenil-S(O)₂-fenil(R₂)(R₃)(R₄),
-(C₂-C₇)alcenil-S-(C₁-C₇)alquilo,
-(C₂-C₇)alcenil-(C₃-C₈)cicloalquilo,
-(C₂-C₇)alcenil-O-fenil(R₂)(R₃)(R₄),
-(C₂-C₇)alcenil-fenil(R₂)(R₃)(R₄), ou -fenilo
opcionalmente substituído uma vez com R₂, e
independentemente opcionalmente substituído uma
ou duas vezes com R₃;

R2 é independentemente em cada ocorrência

-H, -halogéneo, -(C₁-C₇)alquilo, -C(O)R₇,
-C(O)OR₇, -C(O)(C₃-C₈)cicloalquilo, -OCF₃, -OR₇,
-SR₇, -SO₂R₇, -SO₂CF₃, ou -S(O)R₇;

R₃ é independentemente em cada ocorrência

-H, ou -(C₁-C₃)alquilo;

R₄ e R₅ são independentemente em cada ocorrência

-H, -halogéneo, -(C₁-C₃)alquilo, ou -OR₃, desde
que quando Y é azoto, então R₄ ou R₅ não estão
ligados a Y;

R₆ é independentemente em cada ocorrência

-H, -halogéneo, -CF₃, -(C₁-C₃)alquilo, ou -OR₃;

R₇ é independentemente em cada ocorrência

-H, -(C₁-C₇)alquilo, ou -(C₂-C₇)alcenilo.

São proporcionadas outras formas de realização da invenção em que cada uma das formas de realização aqui descritas acima é adicionalmente estreitada como descrito nas seguintes preferências. Especificamente, cada uma das preferências adiante é independentemente combinada com cada uma das formas de realização acima, e a combinação espe-

cífica proporciona outra forma de realização em que a variável indicada na preferência é estreitada de acordo com a preferência. Além disso, a invenção proporciona uma composição farmacêutica que compreende os compostos das novas formas de realização criadas pelas das formas de realização aqui descritas acima com as preferências estreitadas adiante, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

De preferência Y é carbono. De preferência Y é azoto.

De preferência R1 é -H, desde que quando R1 é H, e Y é carbono, e R5 é -H, então R4 não é flúor ligado a uma posição adjacente ao substituinte -OR1 no anel fenilo da molécula mãe; e ainda desde que quando R1 é H, e Y é carbono, e R4 é -H, então R5 não é flúor ligado a uma posição adjacente ao substituinte -OR1 no anel fenilo da molécula mãe. De preferência R1 é -(C₁-C₇)alquilo (opcionalmente substituído com 1 a 4 halogéneos, ou em que R1 é -CH₃, então opcionalmente substituído com 1 a 3 halogéneos), desde que quando Y é carbono, então R1 não é -(CH₂)₃-Cl. De preferência R1 é -(C₃-C₈)cicloalquilo (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogéneos), -(C₁-C₇)alquil-O-R3, -(C₁-C₇)alquil-S(O)₂-(C₁-C₃)alquilo, -(C₁-C₇)alquil-C(O)-O-R3, -(C₁-C₇)alquil-S(O)₂-fenil(R2)(R3)(R4), -(C₁-C₇)alquil-S-(C₁-C₇)alquilo, ou -(C₁-C₇)alquil-(C₃-C₈)cicloalquilo. De preferência R1 é -(C₁-C₇)alquil-O-fenil(R2)(R3)(R4), -(C₂-C₇)alcenil-S(O)₂-fenil(R2)(R3)(R4), -(C₂-C₇)alcenil-O-fenil(R2)(R3)(R4), -(C₂-C₇)alcenil-fenil(R2)(R3)(R4), -fenilo

opcionalmente substituído uma ou duas vezes com R2, e independentemente opcionalmente substituído uma ou duas vezes com R3, ou $-(C_2-C_7)\text{alquil-fenil}(R_2)(R_3)(R_4)$. De preferência R1 é $-(C_2-C_7)\text{alcenilo}$, $-(C_3-C_8)\text{cicloalcenilo}$, $-(C_2-C_7)\text{alcenil-O-R}_3$, $-(C_2-C_7)\text{alcenil-S(O)}_2-(C_1-C_3)\text{alquilo}$, $-(C_2-C_7)\text{alcenil-C(O)-O-R}_3$, $-(C_2-C_7)\text{alcenil-S-(C}_1\text{-C}_7\text{)alquilo}$, ou $-(C_2-C_7)\text{alcenil-(C}_3\text{-C}_8\text{)cicloalquilo}$.

De preferência R2 é independentemente em cada ocorrência -H. De preferência R2 é independentemente em cada ocorrência -H ou halogéneo. De preferência R2 é independentemente em cada ocorrência -halogéneo, $-(C_1-C_7)\text{alquilo}$ (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogéneos), $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-C(O)(C_3-C_8)\text{cicloalquilo}$, $-OCF_3$, $-OR_7$, $-SR_7$, $-SO_2R_7$, $-SO_2CF_3$, ou $-S(O)R_7$.

De preferência R3 é independentemente em cada ocorrência -H. De preferência R3 é independentemente em cada ocorrência $-(C_1-C_4)\text{alquilo}$ (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogéneos).

De preferência R4 e R5 são independentemente em cada ocorrência -H. De preferência R4 e R5 são independentemente em cada ocorrência -H ou -halogéneo. De preferência R4 e R5 são independentemente em cada ocorrência -halogéneo ou $-(C_1-C_3)$ (alquilo opcionalmente substituído com 1 a 3 halogéneos). De preferência R4 é hidrogénio e R5 é -halogéneo.

De preferência R6 é independentemente -H em cada ocorrência. De preferência R6 é independentemente -H ou -(C₁-C₃)alquilo (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogéneos) em cada ocorrência. De preferência R6 é independentemente -H ou -CH₃ (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogéneos) em cada ocorrência. De preferência uma ocorrência de R6 é -H e uma segunda ocorrência de R6 é -CH₃ (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogéneos). De preferência uma ocorrência de R6 é -H e a segunda ocorrência de R6 é -CH₃.

De preferência R7 é independentemente -H em cada ocorrência. De preferência R7 é independentemente -(C₁-C₄)alquilo em cada ocorrência. De preferência R7 é independentemente -(C₂-C₇)alcenilo em cada ocorrência.

Noutra forma de realização a presente invenção proporciona um composto representado estruturalmente pela Fórmula I ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que:

Y independentemente representa carbono ou azoto,

R1 é independentemente:

-H,

desde que quando R1 é H, e Y é carbono, e R5 é -H, então R4 não é flúor ligado a uma posição adjacente ao substituinte -OR1 no anel fenilo da molécula mãe; e ainda desde que quando R1 é H, e Y é carbono, e R4 é -H, então R5 não é flúor

ligado a uma posição adjacente ao substituinte -OR1 no anel fenilo da molécula mãe,

- (C₁-C₇)alquilo, desde que quando Y é carbono, então R1 não é -(CH₂)₃-Cl, -(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₁-C₇)alquil-O-R3, -(C₁-C₇)alquil-S(O)₂-(C₁-C₃)alquilo, -(C₁-C₇)alquil-C(O)-O-R3, -(C₁-C₇)alquil-S(O)₂-fenil(R2)(R3)(R4), -(C₁-C₇)alquil-S-(C₁-C₇)alquilo, -(C₁-C₇)alquil-(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₁-C₇)alquil-O-fenil(R2)(R3)(R4), -(C₂-C₇)alquil-fenil(R2)(R3)(R4), -(C₂-C₇)alcenilo, -(C₃-C₈)cicloalcenilo, -(C₂-C₇)alcenil-O-R3, -(C₂-C₇)alcenil-S(O)₂-(C₁-C₃)alquilo, -(C₂-C₇)alcenil-C(O)-O-R3, -(C₂-C₇)alcenil-S(O)₂-fenil(R2)(R3)(R4), -(C₂-C₇)alcenil-S-(C₁-C₇)alquilo, -(C₂-C₇)alcenil-(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₂-C₇)alcenil-O-fenil(R2)(R3)(R4), -(C₂-C₇)alcenil-fenil(R2)(R3)(R4), ou -fenilo opcionalmente substituído uma ou duas vezes com R2, e independentemente opcionalmente substituído uma ou duas vezes com R3,

R2 é independentemente em cada ocorrência

-H, -halogéneo, -(C₁-C₇)alquilo, -C(O)R7, -C(O)OR7, -C(O)(C₃-C₈)cicloalquilo, -OCF₃, -OR7,

-SR7, -SO₂R7, -SO₂CF₃, ou -S(O)R7,

R3 é independentemente em cada ocorrência;

-H, ou -(C₁-C₃)alquilo,

R4 e R5 são independentemente em cada ocorrência

-H, -halogéneo, -(C₁-C₃)alquilo, ou -OR3, desde que quando Y é azoto, então R4 ou R5 não estão ligados a Y,

R6 é independentemente em cada ocorrência

-H, -halogéneo, -CF₃, -(C₁-C₃)alquilo, ou -OR3,

R7 é independentemente em cada ocorrência

-H, -(C₁-C₇)alquilo, ou -(C₂-C₇)alcenilo.

A seguinte listagem apresenta vários grupos de compostos preferidos. Entender-se-á que cada uma das listagens pode ser combinada com outras listagens para criar grupos adicionais de formas de realização preferidas. Outras formas de realização são aquelas:

1. em que Y é carbono,
2. em que Y é azoto,

3. em que R1 é $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(C_1-C_7)$ alquil-O-R3, $-(C_1-C_7)$ alquil-S(O)₂-(C₁-C₃)alquilo, $-(C_1-C_7)$ alquil-C(O)-O-R3, $-(C_1-C_7)$ alquil-S-(C₁-C₇)alquilo, $-(C_1-C_7)$ alquil-(C₃-C₈)cicloalquilo, ou $-(C_1-C_7)$ alquilo, desde que quando Y é carbono, então R1 não é $-(CH_2)_3-Cl$,

4. em que R1 é $-(C_1-C_7)$ alquil-O-fenil(R2)(R3)(R4), $-(C_2-C_7)$ alquil-fenil(R2)(R3)(R4), ou $-(C_1-C_7)$ alquil-S(O)₂-fenil(R2)(R3)(R4),

5. em que R1 é $-(C_2-C_7)$ alcenilo, $-(C_3-C_8)$ cicloalcenilo, $-(C_2-C_7)$ alcenil-O-R3, $-(C_2-C_7)$ alcenil-S(O)₂-(C₁-C₃)alquilo, $-(C_2-C_7)$ alcenil-C(O)-O-R3, $-(C_2-C_7)$ alcenil-S-(C₁-C₇)alquilo, ou $-(C_2-C_7)$ alcenil-(C₃-C₈)cicloalquilo,

6. em que R1 é $-(C_2-C_7)$ alcenil-O-fenil(R2)(R3)(R4), $-(C_2-C_7)$ alcenil-fenil(R2)(R3)(R4), ou $-(C_2-C_7)$ alcenil-S(O)₂-fenil(R2)(R3)(R4),

7. em que R1 é -fenilo opcionalmente substituído uma ou duas vezes com R2, e independentemente opcionalmente substituído uma ou duas vezes com R3,

8. em que R1 é -fenilo opcionalmente substituído uma vez com R2, e duas vezes com R3,

9. em que R2 é -H, -halogéneo, $-(C_1-C_7)$ alquilo, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, $-C(O)(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-OCF_3$, $-OR_7$, $-SR_7$, $-SO_2R_7$, $-SO_2CF_3$, ou $-S(O)R_7$,

10. em que R2 é -halogéneo, -(C₁-C₇)alquilo, -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OCF₃, -OR₇, -SR₇, -SO₂R₇, -SO₂CF₃, ou -S(O)R₇,

11. em que R2 é -SO₂R₇, -SO₂CF₃, ou -S(O)R₇,

12. em que R3 é -H, ou -(C₁-C₃)alquilo,

13. em que R3 é -(C₁-C₃)alquilo,

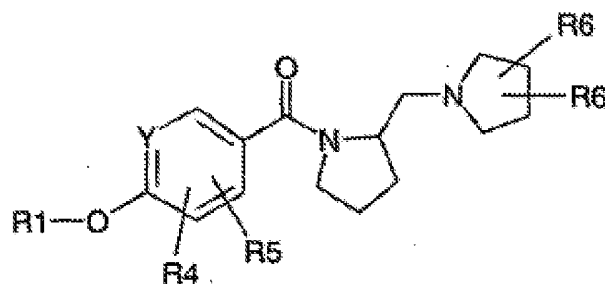
14. em que R4 é halogéneo,

15. em que R4 é halogéneo e R5 é halogéneo,

16. em que uma ocorrência independente de R6 é -(C₁-C₃)alquilo,

17. em que uma ocorrência independente de R6 é -CH₃,

18. Uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula (II),



(II)

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um veículo farmaceuticamente aceitável, em que:

Y independentemente representa carbono ou azoto,

R1 é independentemente;

-H, -(C₁-C₇)alquilo, -(C₃-C₈)cicloalquilo,
-(C₁-C₇)alquil-O-R₃, -(C₁-C₇)alquil-S(O)₂-(C₁-C₃)-
alquilo, -(C₁-C₇)alquil-C(O)-O-R₃,
-(C₁-C₇)alquil-S(O)₂-fenil(R₂)(R₃)(R₄),
-(C₁-C₇)alquil-S-(C₁-C₇)alquilo,
-(C₁-C₇)alquil-(C₃-C₈)cicloalquilo,
-(C₁-C₇)alquil-O-fenil(R₂)(R₃)(R₄),
-(C₂-C₇)alquil-fenil(R₂)(R₃)(R₄),
-(C₂-C₇)alcenilo, -(C₃-C₈)cicloalcenilo,
-(C₂-C₇)alcenil-O-R₃, -(C₂-C₇)alcenil-S(O)₂-(C₁-
C₃)alquilo, -(C₂-C₇)alcenil-C(O)-O-R₃,
-(C₂-C₇)alcenil-S(O)₂-fenil(R₂)(R₃)(R₄),
-(C₂-C₇)alcenil-S-(C₁-C₇)alquilo,
-(C₂-C₇)alcenil-(C₃-C₈)cicloalquilo,
-(C₂-C₇)alcenil-O-fenil(R₂)(R₃)(R₄),
-(C₂-C₇)alcenil-fenil(R₂)(R₃)(R₄), ou -fenilo
opcionalmente substituído uma vez com R₂, e
independentemente opcionalmente substituído uma
ou duas vezes com R₃,

R2 é independentemente em cada ocorrência

-H, -halogéneo, -(C₁-C₇)alquilo, -C(O)R₇, -C(O)-OR₇, -C(O)(C₃-C₈)cicloalquilo, -OCF₃, -OR₇, -SR₇, -SO₂R₇, -SO₂CF₃, ou -S(O)R₇,

R₃ é independentemente em cada ocorrência;

-H, ou -(C₁-C₃)alquilo,

R₄ e R₅ são independentemente em cada ocorrência

-H, -halogéneo, -(C₁-C₃)alquilo, ou -OR₃, desde que quando Y é azoto, então R₄ ou R₅ não estão ligados a Y,

R₆ é independentemente em cada ocorrência

-H, -halogéneo, -CF₃, -(C₁-C₃)alquilo, ou -OR₃,

R₇ é independentemente em cada ocorrência

-H, -(C₁-C₇)alquilo, ou -(C₂-C₇)alcenilo.

Os termos gerais utilizados na descrição de compostos, composições e métodos aqui descritos têm os seus significados habituais. Ao longo do presente pedido, os seguintes termos têm os significados indicados:

O termo "GPRv53" significa um novo receptor de histamina identificado recentemente como descrito em Oda,

et al., supra. Os nomes alternativos para este receptor são PORT3 ou H4R.

O termo "H3R" significa o receptor H3 de histamina que inibe a libertação de várias monoaminas, incluindo histamina.

O termo "H1R" significa o subtipo de receptor H1 de histamina.

O termo "H2R" significa o subtipo de receptor H2 de histamina.

O termo "antagonistas de H3R" é definido como um composto com a aptidão para bloquear a produção de cAMP estimulada por forskolina em resposta ao agonista R-(-) α metil-histamina. O termo "agonista inverso de H3R" é definido como um composto com a aptidão para inibir a actividade constitutiva de H3R. "antagonistas ou agonistas inversos de H3R selectivos" significa um composto da presente invenção que tem uma maior afinidade para o receptor de histamina H3 do que para o receptor de histamina GPRv53.

Nas fórmulas gerais do presente documento, os termos químicos gerais têm os seus significados habituais. Por exemplo:

Os termos "(C₁-C₄)alquilo", "(C₁-C₇)alquilo", e "(C₂-C₇)alquilo" significam cadeias de hidrocarbonetos com

o número indicado de átomos de carbono, tais como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo e outros semelhantes, e as suas formas ramificadas ou isoméricas.

"(C₃-C₈)cicloalquilo" significa um anel com o número indicado de átomos de carbono, com três a oito átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo e ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, e outros semelhantes.

"(C₂-C₇)alcenilo" significa cadeias de hidrocarbonetos com o número indicado de átomos de carbono, de configuração linear ou ramificada, que têm pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono que pode ocorrer em qualquer ponto ao longo da cadeia, tal como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, vinilo, alquilo, 2-butenilo e outros semelhantes.

O termo "(C₃-C₈)cicloalcenilo" refere-se a um carbociclo parcialmente saturado contendo um ou mais anéis com desde 3 a 8 átomos de carbono.

"Boc" ou "BOC" refere-se a carbamato de *t*-butilo. "HOBt" é 1-hidrobenzotriazole. "PS-Trisamina" é Tris-(2-aminoetil)amina poliestireno. "PS-Carbodiimida" ou "PS-CDI" é N-ciclo-hexilcarbodiimida-N'-propiloximetil poliestireno. "PS-DIEA" é N,N-(diisopropil)aminometilpoliestireno (1% de agente anti-estático inorgânico). "PS-DMAP" é N-(metilpoliestireno)-4-(metilamino)piridina.

"Halogéneo" ou "halogeno" significa flúor, cloro, bromo e iodo.

"Composição" significa uma composição farmacêutica e é pretendido abranger um produto farmacêutico compreendendo o ou os ingredientes activos de Fórmula I, ou II, ou X1 a X55, e o ou os ingredientes inertes que constituem o veículo. Em conformidade, as composições farmacêuticas da presente invenção abrangem qualquer composição feita por mistura íntima de um composto da presente invenção e um veículo farmacêuticamente aceitável.

O termo "forma de dosagem unitária" significa unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias para indivíduos seres humanos e outros animais não humanos, contendo cada unidade uma quantidade predeterminada de material activo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com um veículo farmacêutico adequado.

Os termos "tratamento" e "tratar", tal como aqui utilizados, incluem os seus significados geralmente aceites, i.e. impedir, proibir, restringir, aliviar, melhorar, abrandar, parar ou inverter a progressão ou a gravidade de um estado patológico, aqui descrito, incluindo a redução ou o alívio de sintomas ou complicações, ou a cura ou eliminação da doença, patologia ou estado.

Devido à sua interação com o receptor H3 de histamina, os presentes compostos são úteis no tratamento de uma ampla gama de doenças e patologias em que é vantajosa uma interação com o receptor H3 de histamina H3. A presente invenção também proporciona uma composição farmacêutica que compreende um composto de Fórmula I ou de Fórmula II ou um seu sal farmacêutico, e um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável. A presente invenção proporciona ainda um antagonista ou agonista inverso de Fórmula I ou Fórmula II que é caracterizado por ter pouca ou nenhuma afinidade de ligação para o receptor de histamina GPRv53. A presente invenção proporciona ainda um antagonista ou agonista inverso de Fórmulas I ou II que é caracterizado por ter maior afinidade para os receptores H3 de histamina em comparação com a afinidade para os receptores de histamina H1R, H2R, ou H4R. As utilizações e métodos da presente invenção abrangem uma administração profiláctica e terapêutica de um composto de Fórmula I, ou composição farmacêutica que compreende um composto de Fórmula I ou Fórmula II ou um seu sal farmacêutico. Além disso, as formas de realização da presente invenção incluem a síntese dos exemplos aqui designados por métodos aqui incluídos, e suplementados por métodos conhecidos na técnica, para criar ligandos para topografia por emissão de positrões (PET) que se ligam ao receptor H3 de histamina e são úteis para imagiologia por PET.

Assim, a invenção proporciona um composto de

Fórmula I, ou um seu sal farmacêutico, ou uma composição farmacêutica que compreende um composto de Fórmula I ou Fórmula II, ou um seu sal farmacêutico, para utilização na prevenção, tratamento e/ou atenuação das doenças ou patologias, por exemplo, do sistema nervoso central, sistema nervoso periférico, sistema cardiovascular, sistema pulmonar, sistema gastrointestinal e sistema endócrino, ao mesmo tempo que reduz ou elimina um ou mais dos efeitos secundários indesejados associados aos tratamentos correntes. Essas doenças ou patologias incluem as que respondem à modulação de receptores H3 de histamina, tais como doenças do sistema nervoso, que incluem mas não estão limitadas a obesidade, doenças da alimentação, doenças cognitivas, doenças de déficit de atenção, processos da memória, demência e doenças da cognição tais como a doença de Alzheimer e síndrome de déficit de atenção e hiperactividade, doença bipolar, desempenho cognitivo melhorado, défices cognitivos em doenças psiquiátricas, défices de memória, défices de aprendizagem, demência, déficit cognitivo fraco, enxaqueca, alteração do humor e da atenção, cinetose, narcolepsia, inflamação neurogénica, doença obsessivo-compulsiva, doença de Parkinson, esquizofrenia, depressão, epilepsia, crises epilépticas ou convulsões; perturbações do sono como narcolepsia; disfunção vestibular tal como a doença de Meniere, enxaqueca, cinetose, dor, abuso de drogas, depressão, epilepsia, efeito da diferença horária, vigília, síndrome de Tourette, vertigem, e outras semelhantes, bem como doenças cardiovasculares, como enfarte agudo do miocárdio;

cancro tal como carcinoma cutâneo, carcinoma medular da tiróide e melanoma; doenças respiratórias, tais como asma; doenças gastrointestinais, inflamação e choque séptico, diabetes, diabetes de tipo II, síndrome de resistência à insulina, síndrome metabólica, síndrome dos ovários poliquísticos, síndrome X, e outras semelhantes. Além disso, os compostos de Fórmula I, ou os seus sais farmacêuticos, ou uma composição farmacêutica que compreende um composto de Fórmula I ou Fórmula II, ou um seu sal farmacêutico, pode ser útil no tratamento ou prevenção de uma patologia ou doença em que a modulação da actividade do receptor H3 de histamina tem um efeito vantajoso. Ainda noutro aspecto, a presente invenção proporciona compostos, composições farmacêuticas, e utilizações suas no tratamento de doenças do sistema nervoso e outras doenças associadas ao receptor H3 de histamina.

A presente invenção está ainda relacionada com a utilização de um composto de Fórmula I, ou um seu sal farmacêutico, ou uma composição farmacêutica que compreende um composto de Fórmulas I ou II, o um seu sal farmacêutico, e um veículo, diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitável; para o fabrico de um medicamento para o tratamento de doenças cognitivas num mamífero; e para o fabrico de um medicamento para o tratamento de doenças do sistema nervoso num mamífero incluindo mas não limitadas a obesidade, doenças cognitivas, doenças de défice de atenção, processos da memória, demência e doenças da

cognição tais como a doença de Alzheimer e síndrome de déficit de atenção e hiperactividade, doença bipolar, desempenho cognitivo melhorado, défices cognitivos em doenças psiquiátricas, défices de memória, défices de aprendizagem, demência, déficit cognitivo fraco, enxaqueca, alteração do humor e da atenção, cinetose, narcolepsia, inflamação neurogénica, doença obsessivo-compulsiva, doença de Parkinson, esquizofrenia, depressão, epilepsia e crises epilépticas ou convulsões; perturbações do sono como narcolepsia; disfunção vestibular tal como a doença de Meniere, enxaqueca, cinetose, dor, abuso de drogas, depressão, epilepsia, efeito da diferença horária, vigília, síndrome de Tourette e vertigem.

Além disso, a presente invenção proporciona um composto de Fórmula I, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou uma composição farmacêutica que compreende um composto de Fórmulas I ou II, ou um seu sal farmacêutico, e um veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável, para utilização no tratamento de obesidade, doenças cognitivas, doenças de déficit de atenção, processos da memória, aprendizagem, demência, doença de Alzheimer, síndrome de déficit de atenção e hiperactividade, doença de Parkinson, esquizofrenia, depressão, epilepsia, crises epilépticas ou convulsões.

A invenção também inclui tautómeros, enantiómeros e outros estereoisómeros dos compostos. Assim, como é conhecido por um especialista na matéria, certos arilos

podem existir em formas tautoméricas. Essas variações estão contempladas como estando dentro do âmbito da invenção. Entender-se-á que, tal como aqui utilizado, as referências aos compostos de Fórmula I ou Fórmula II também pretendem incluir os sais farmacêuticos, os seus enantiómeros e as suas misturas racémicas.

Tal como aqui utilizado, o termo "estereoisómero" refere-se a um composto constituído pelos mesmos átomos ligados pelas mesmas ligações, mas com estruturas tridimensionais diferentes estruturas que não são intercambiáveis. As estruturas tridimensionais são chamadas configurações. Tal como aqui utilizado, o termo "enantiómero" refere-se a dois estereoisómeros cujas moléculas são imagens num espelho uma da outra não sobreponíveis. O termo "centro quiral" refere-se a um átomo de carbono ao qual estão ligados quatro grupos diferentes. Tal como aqui utilizado, o termo "diastereómeros" refere-se estereoisómeros que não são enantiómeros. Além disso, dois diastereómeros que têm uma configuração diferente apenas num centro quiral são aqui referidos como "epímeros". Os termos "racemato", "mistura racémica" ou "modificação racémica" referem-se a uma mistura de partes iguais dos enantiómeros.

O termo "enriquecimento enantiomérico" tal como aqui utilizado refere-se ao aumento da quantidade de um enantiómero em relação ao outro. Um método conveniente de exprimir o enriquecimento enantiomérico conseguido é o

conceito de excesso enantiomérico, ou "ee" que é determinado utilizando a seguinte equação:

$$ee = \frac{E^1 - E^2}{E^1 + E^2} \times 100$$

em que E^1 é a quantidade do primeiro enantiómero e E^2 é a quantidade do segundo enantiómero. Assim, se a razão inicial dos dois enantiómeros for 50:50, como a que está presente numa mistura racémica, e for conseguido um enriquecimento enantiomérico suficiente para produzir uma razão final de 70:30, o ee em relação ao primeiro enantiómero é 40%. No entanto, se a razão final for 90:10, o ee em relação ao primeiro enantiómero é 80%. É preferido um ee superior a 90%, é mais preferido um ee superior a 95% e ainda mais especialmente preferido um ee superior a 99%. O enriquecimento enantiomérico é facilmente determinado por uma pessoa com conhecimentos correntes da matéria utilizando técnicas e procedimentos correntes, tais como cromatografia gasosa ou líquida de alto desempenho com uma coluna quiral. A escolha da coluna quiral apropriada, eluente e condições necessárias para realizar a separação do par enantiomérico estão bem dentro dos conhecimentos de uma pessoa com conhecimentos correntes da matéria. Além disso, os estereoisómeros e enantiómeros específicos de compostos de Fórmula I ou Fórmula II podem ser preparados por uma pessoa com conhecimentos correntes da matéria utilizando técnicas e processos bem conhecidos, tais como as divulgadas por J. Jacques *et al.*, "Enantiomers, Racemates,

and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981, e E. L. Eliel e S. H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds" (Wiley-Interscience, 1994), e pedido de patente europeia N° EP-A-838448, publicado em 29 de Abril de 1998. Exemplos de resoluções incluem técnicas de recristalização ou cromatografia quiral.

Alguns dos compostos da presente invenção têm um ou mais centros quirais e podem existir numa variedade de configurações estereoisoméricas. Como consequência destes centros quirais, os compostos da presente invenção ocorrem como racematos, misturas de enantiómeros e como enantiómeros individuais, bem como diastereómeros e misturas de diastereómeros. Todos esses racematos, enantiómeros e diastereómeros estão dentro do âmbito da presente invenção.

Os termos "R" e "S" são aqui utilizados como correntemente usados em química orgânica para indicar a configuração específica de um centro quiral. O termo "R" (*rectus*) refere-se à configuração de um centro quiral com uma relação no sentido dos ponteiros do relógio das prioridades dos grupos (da mais alta para a segunda mais baixa) quando observados ao longo da ligação na direcção do grupo de prioridade mais baixa. O termo "S" (*sinister*) refere-se à configuração de um centro quiral com uma relação no sentido oposto ao dos ponteiros do relógio das prioridades dos grupos (da mais alta para a segunda mais baixa) quando observados ao longo da ligação na direcção do grupo de prioridade mais baixa. A prioridade de grupos é

baseada no seu número atómico (por ordem de número atómico decrescente). Uma lista parcial de prioridades e uma discussão de estereoquímica está contida em "Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice" (J. H. Fletcher et al., eds., 1974) nas páginas 103-120.

A designação " " refere-se a uma ligação que se projecta para a frente e para fora do plano da página. A designação " " refere-se a uma ligação que se projecta para trás e para fora do plano da página. A designação " " refere-se a uma ligação em que não está definida a estereoquímica.

Em geral, o termo "farmacêutico" quando utilizado como adjectivo significa substancialmente não tóxico para organismos vivos. Por exemplo, o termo "sal farmacêutico" tal como aqui utilizado, refere-se a sais de compostos de Fórmula I ou Fórmula II que são substancialmente não tóxicos para organismos vivos. Ver, por exemplo, Berge, S. M. Bighley, L. D., e Monkhouse, D. C., "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.*, 66:1, 1977. Os sais farmacêuticos típicos incluem os sais preparados por reacção dos compostos de Fórmula I ou Fórmula II com um ácido ou base inorgânico ou orgânico. Esses sais são conhecidos como sais de adição de ácido ou sais de adição de base respectivamente. Estes sais farmacêuticos frequentemente têm características de solubilidade melhoradas em comparação com o composto do qual são derivados, e são por isso frequentemente mais propícios a formulação como líquidos ou emulsões.

O termo "sal de adição de ácido" refere-se a um sal de um composto de Fórmula I ou Fórmula II preparado por reacção de um composto de Fórmula I ou Fórmula II com um ácido mineral ou orgânico. Para exemplificação de sais de adição de ácido farmacêuticos ver, e.g., Berge, S. M., Bighley, L. D. e Monkhouse, D. C., *J. Pharm. Sci.*, 66:1, 1977. Uma vez que os compostos da presente invenção podem ter natureza básica, reagem em conformidade com qualquer de vários de ácidos inorgânicos e orgânicos para formar sais de adição de ácido farmacêuticos.

Os sais de adição de ácido farmacêuticos da invenção são tipicamente formados por reacção do composto de Fórmula I ou Fórmula II com uma quantidade equimolar ou em excesso de ácido. Os reagentes são geralmente combinados num solvente mútuo tal como éter dietílico, tetra-hidro-furano, metanol, etanol, isopropanol, benzeno, e outros semelhantes. Os sais normalmente separam-se da solução por precipitação dentro de cerca de uma hora a cerca de dez dias e podem ser isolados por filtração ou por outros métodos convencionais.

Os ácidos vulgarmente utilizados para formar sais de adição de ácido são ácidos inorgânicos como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, e outros semelhantes, e ácidos vulgarmente utilizados para formar esses sais são ácidos

inorgânicos, como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, e outros semelhantes, e ácidos orgânicos, como ácido *p*-toluenossulfônico, ácido metanossulfônico, ácido oxálico, ácido *p*-bromofenilsulfônico, ácido carbônico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzóico e ácido acético etc. Exemplos desses sais farmaceuticamente aceitáveis, são portanto sulfato, pirossulfato, bissulfato, sulfito, bissulfito, fosfato, mono-hidrogenofosfato, di-hidrogenofosfato, meta-fosfato, pirofosfato, cloreto, brometo, iodeto, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexino-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, sulfonato, xilenossulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β -hidroxibutirato, glicolato, tartarato, metanossulfonato, propanossulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato e outros semelhantes.

O termo "sal de adição de base" refere-se a um sal de um composto de Fórmula I ou Fórmula II preparado por reacção de um composto de Fórmula I ou Fórmula II com uma base mineral ou orgânica. Para exemplificação de sais de adição de base farmacêuticos ver, *e.g.*, Berge, S. M., Bighley, L. D., e Monkhouse, D. C. *J. Pharm. Sci.*, 66:1, 1977. A presente invenção também contempla sais de adição

de base farmacêuticos de compostos de Fórmula I ou Fórmula II. O técnico experiente entenderá que alguns compostos de Fórmula I ou Fórmula II podem ter natureza ácida e em conformidade reagir com qualquer de uma série de bases inorgânicas e orgânicas para formar sais de adição de bases farmacêuticos. Exemplos de sais de adição de bases farmacêuticos são os sais de amónio, lítio, potássio, sódio, cálcio, magnésio, metilamina, dietilamina, etileno diamina, ciclo-hexilamina e etanolamina, e outros semelhantes, de um composto de Fórmula I ou Fórmula II.

Os compostos de Fórmula I ou Fórmula II, quando existem como uma mistura diastereomérica, podem ser separados em pares de enantiómeros diastereoméricos, por exemplo, por cristalização fraccionada de um solvente adequado, por exemplo metanol ou acetato de etilo ou uma sua mistura. O par de enantiómeros assim obtido pode ser separado em estereoisómeros individuais por meios convencionais, por exemplo por utilização de um ácido opticamente activo como um agente de resolução. Alternativamente, qualquer enantiómero de um composto de Fórmula I ou Fórmula II pode ser obtido por síntese estereoespecífica utilizando materiais de partida opticamente puros ou reagentes de configuração conhecida ou através de síntese enantioselectiva.

Os compostos de Fórmula I ou Fórmula II podem ser preparados por uma pessoa com conhecimentos correntes da

matéria seguindo uma variedade de procedimentos, alguns dos quais estão ilustrados nos procedimentos e esquemas apresentados adiante. A ordem particular de passos necessários para produzir os compostos de Fórmula I ou Fórmula II está dependente do composto específico a ser sintetizado, do composto de partida, e da susceptibilidade relativa das unidades substituídas. Os reagentes ou materiais de partida são facilmente identificáveis por e estão disponíveis para um especialista na matéria, e na medida em que não estejam comercialmente disponíveis, são prontamente sintetizados por uma pessoa com conhecimentos correntes da matéria seguindo procedimentos correntes vulgarmente utilizados na técnica, juntamente os diversos procedimentos e esquemas apresentados adiante.

As seguintes Preparações e Exemplos são proporcionados para melhor elucidar a prática da presente invenção e não devem ser interpretados por qualquer forma de modo a limitar o seu âmbito. Os especialistas na matéria irão reconhecer que podem ser feitas várias modificações sem afastamento do espírito e âmbito da invenção. Todas as publicações mencionadas na especificação são indicativas do nível dos especialistas na matéria à qual se refere esta invenção.

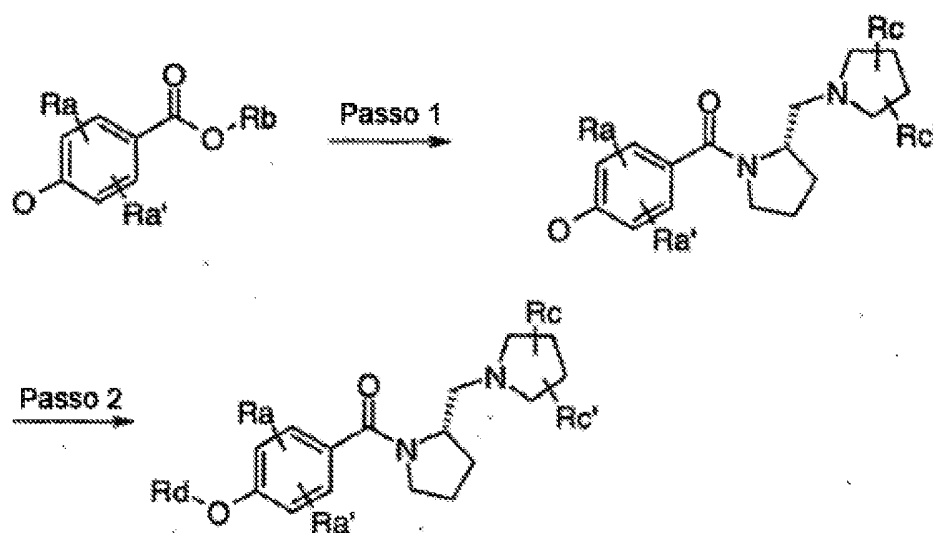
Os termos e abreviaturas usados nas presentes Preparações e Exemplos têm os seus significados normais salvo indicação em contrário. Por exemplo, tal como aqui

utilizados, os seguintes termos têm os significados indicados: "eq" refere-se a equivalentes; "N" refere-se a normalidade ou normal, "M" refere-se a molar ou molaridade, "g" refere-se a grama ou gramas, "mg" refere-se a miligramas; "L" refere-se a litros; "mL" refere-se a mililitros; μ L refere-se a microlitros; "mol" refere-se a moles; "mmol" refere-se a milimoles; "psi" refere-se a libras por polegada quadrada; "min" refere-se a minuto, "h" refere-se a hora; "°C" refere-se a graus Celsius; "TLC" refere-se a cromatografia em camada fina; "HPLC" refere-se a cromatografia líquida de alto desempenho; "R_f" refere-se ao factor de retenção; "R_T" refere-se ao tempo de retenção; "δ" refere-se a partes por milhão a campo baixo em relação ao tetrametilsilano; "MS" refere-se a espectrometria de massa, Massa observada indica (M+1) salvo indicação em contrário. "MS(FD)" refere-se a espectrometria de massa de dessorção de campo, "MS(IS)" refere-se a espectrometria de massa de pulverização iónica, "MS(FIA)" refere-se a espectrometria de massa por análise da injeção de fluxo, "MS(FAB)" refere-se a espectrometria de massa por bombardeamento com átomos rápidos, "MS(EI)" refere-se a espectrometria de massas por impacto electrónico, "MS(ES)" refere-se a espectrometria de massa com electropulverização, "UV" refere-se a espectrometria no ultravioleta, "¹H NMR" refere-se a espectrometria de ressonância magnética nuclear de protão. Além disso, "IV" refere-se a espectrometria no infravermelho, e os máximos de absorção

listados para os espectros no IV são só os de interesse e não todos os máximos observados. "TA" refere-se a temperatura ambiente.

Preparações gerais:

ESQUEMA A



No Esquema A, R_a e $R_{a'}$ são cada um independentemente mas não estão limitados a F, Cl, CF_3 , alquilo e podem incluir compostos dissustituídos; R_b é H, ou os correspondentes sais de ácidos carboxílicos; R_c e $R_{c'}$ são cada um independentemente mas não estão limitados a alquilo, hidroxilo, e R_d é um grupo alquilo, alquilo ramificado ou grupo cicloalquilo que está substituído com outros grupos funcionais não limitados a sulfonas, trifluorometilo, halogéneo, metoxi, éster, ácido, etc.. No Esquema A, Passo 1 os ácidos aril carboxílicos ou o sal de

lítio, sódio ou potássio do ácido em que R_p pode ser H, Li, Na ou K são convertidos nas amidas correspondentes utilizando vários métodos diferentes conhecidos na literatura. Alguns destes métodos podem ser encontrados descritos num artigo de revisão de reagentes de acoplamento em síntese de péptidos por Klausner & Bodansky, *Synthesis*, 1972, 9, 453-463.

Por exemplo, o ácido 4-hidroxibenzóico ou o correspondente sal de lítio ou de sódio é suspenso num solvente orgânico adequado como diclorometano, DMF ou misturas suas. Um agente de acoplamento adequado amida *i.e.*, EDC, DCC, TBTU, etc., é adicionado seguido por HOBT, HATU, etc., à temperatura ambiente. Diisopropiletil amina e amina adequada, neste caso (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil) pirrolidina é adicionada à mistura. A mistura é agitada à temperatura ambiente durante um período de 8-48 horas. A reacção é desactivada por adição de água. A mistura resultante pode ser extraída, concentrada e purificada de acordo com técnicas bem conhecidas na especialidade.

Alternativamente o cloreto de ácido correspondente pode ser formado a partir do ácido correspondente ou de um seu sal utilizando cloreto de tionilo ou cloreto oxalilo e algumas gotas DMF, e tratado com uma amina adequada para dar a amida desejada.

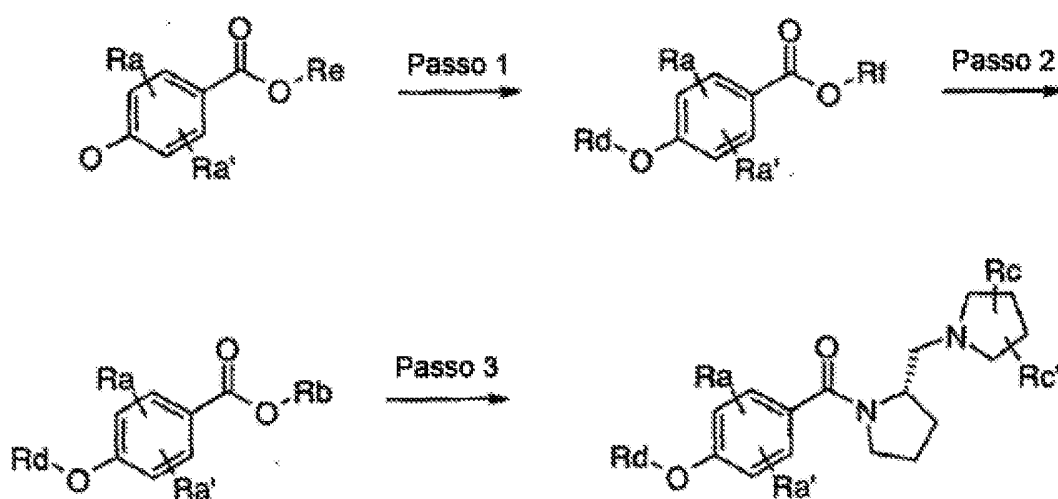
No Esquema 1, Passo 2 os fenóis são convertidos nos éteres por alquilação com brometos, cloretos, iodetos, mesilatos, tosilato de alquilo etc. com uma base adequada, tal como CS_2CO_3 , K_2CO_3 , ou trietilamina etc. num solvente adequado, como DMF, acetona, CH_2Cl_2 ou THF. A alquilação pode ser realizada à temperatura ambiente ou com aquecimento.

Por exemplo, (4-hidroxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona em que $\text{R}_a, \text{R}_a' = \text{H}$ e Cs_2CO_3 suspenso em DMF e é adicionado 1-bromo-5-fluoropentano. A mistura é agitada à temperatura ambiente durante 24-48 h. Depois de um processamento aquoso, o material em bruto pode ser purificado por técnicas bem conhecidas.

Alternativamente o éter pode ser formado por uma reacção de Mitsunobu ou reacção relacionada utilizando um álcool alquílico e um agente de acoplamento tal como DEAD, DIAD, etc. com trifenil fosfina num solvente adequado como THF ou CH_2Cl_2 . A reacção é desactivada com água, e a mistura resultante pode ser extraída, concentrada e purificado de acordo com técnicas bem conhecidas na especialidade.

Por exemplo, (4-hidroxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona em que $\text{R}_a, \text{R}_a' = \text{H}$ e 4-

(metiltio)-1-butanol são tratados com trifenilfosfina e THF em DEAD. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 12-48 horas. Depois de um processamento aquoso, o material em bruto pode ser purificado por técnicas bem conhecidas na especialidade.

ESQUEMA B

No Esquema B, R_a , $R_{a'}$, R_b , R_c , $R_{c'}$ e R_d são como definidos anteriormente. R_e podem ser ésteres Me, Et, Bz ou butílico. No esquema B (passo 1), os ésteres de ácidos carboxílicos são alquilados pelos métodos descritos no Esquema A (passo 2).

Por exemplo, éster metílico do ácido 4-hidroxibenzóico, 1-bromo-3-fluoro-propano, acetona e K_2CO_3 são aquecidos a refluxo durante 18 h. A mistura é arrefecida até à temperatura ambiente e filtrada. O solvente é

removido para dar o éter, que pode ser purificado por técnicas bem conhecidas ou em alguns casos utilizado sem purificação. Além disso, o éter pode ser formado por uma reacção de Mitsunobu ou reacção relacionada utilizando um álcool alquílico e um agente de acoplamento tal como DEAD, DIAD, etc. com trifenil fosfina num solvente adequado como THF ou CH_2Cl_2 . A reacção é desactivada com água, e a mistura resultante pode ser extraída, concentrada e purificada de acordo com técnicas bem conhecidas na especialidade.

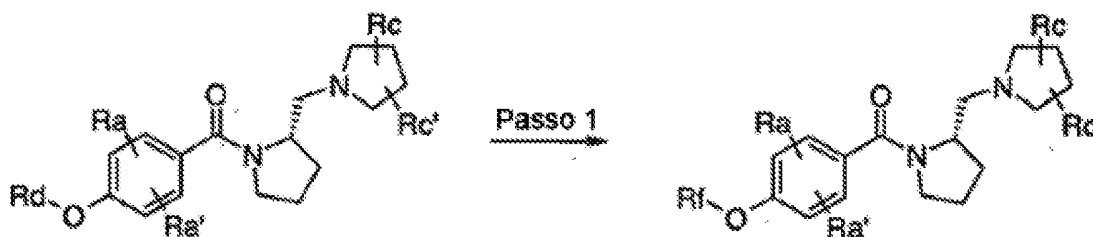
Por exemplo, a uma mistura de éster metílico do ácido 4-hidroxibenzóico, 5-cloro-1-pentanol e trifenilfosfina num solvente adequado como THF é adicionado DIAD. A mistura é agitada à temperatura ambiente durante três dias. A mistura resultante pode ser extraída, concentrada e purificada de acordo com técnicas bem conhecidas na especialidade.

No Esquema B, Passo 2, os ésteres resultantes podem ser saponificados utilizando condições correntes para dar os correspondente ácidos carboxílicos ou o sal de lítio, sódio ou potássio do ácido em que R_b pode ser H, Li, Na ou K. Por exemplo, a uma mistura de éster metílico do ácido 4-(3-fluoropropoxi)benzóico em dioxano adiciona-se uma solução de mono-hidrato de hidróxido de lítio em H_2O . A mistura é agitada à temperatura ambiente durante 24-48 h. O

solvente é removido em vácuo para dar o sal de lítio em bruto que pode ser utilizado sem purificação adicional.

No Esquema B, Passo 3 os ácidos ou os correspondentes sais de lítio, sódio ou potássio (em que $R_b = H, Li, Na, K$) são convertidos nas pirrolidinilmetilpirrolidino amidas pelos métodos descritos no Esquema A (passo 1).

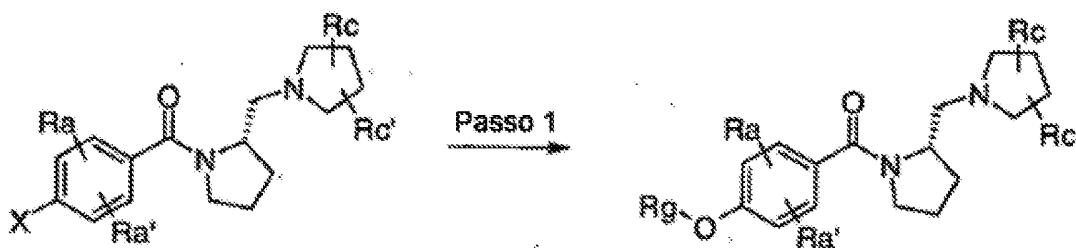
ESQUEMA C



No Esquema C, R_a , $R_{a'}$, R_c , $R_{c'}$, e R_d são como definidos anteriormente. R_d contém qualquer grupo funcional que pode ainda ser modificado em R_f através de alquilação, acilação, oxidação, redução, sulfonilação, etc. No Esquema C (passo 1), em que $R_f = \text{amina}$, R_f pode ser convertido numa sulfonamida utilizando condições de sulfonilação conhecidas. Por exemplo, o éster metílico do ácido 5-[4-(2-pirrolidin-1-ilmetilpirrolidino-1-carbonil)-fenoxi]-pentanóico é dissolvido num solvente adequado tal como dioxano, ou misturas suas em combinação com 20-50% em volume de água. À mistura reaccional é adicionado monohidrato de hidróxido de lítio e a mistura agitada à

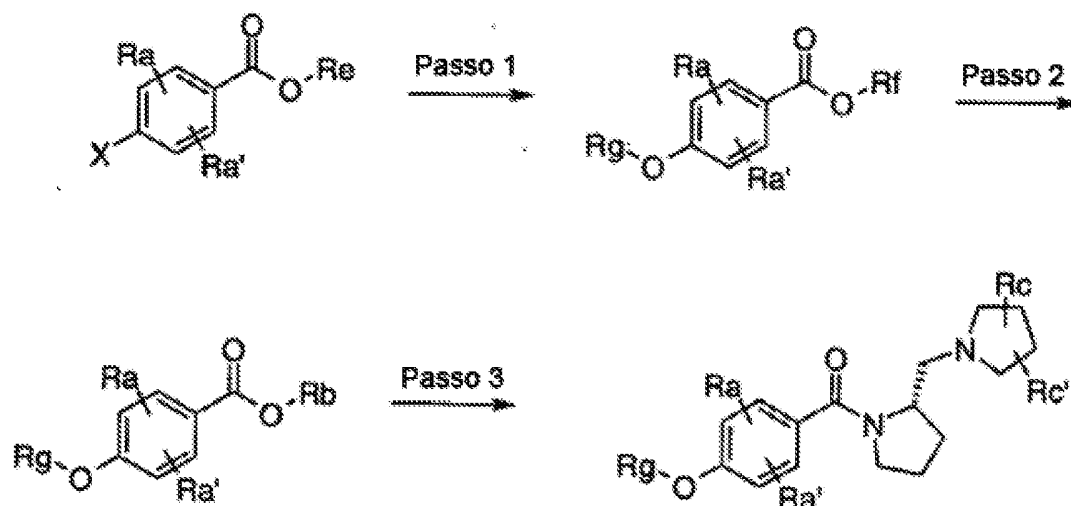
temperatura ambiente durante um período de 24 a 48 horas para dar ácido 5-[4-(S)(+)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidino-1-carbonil)-fenoxi]-pentanóico, sal de lítio. A reacção é concentrada e purificado de acordo com técnicas bem conhecidas na especialidade.

ESQUEMA D

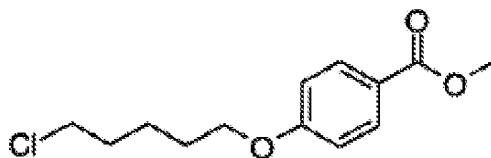


No Esquema D, R_a , $R_{a'}$, R_c e $R_{c'}$ são como definidos anteriormente. R_g é um grupo aromático e X é um halogéneo. No Esquema D (passo 1), o halogeneto pode ser deslocado ou por substituição nucleófila aromática ou por reacção catalisada por metais de transição. Por exemplo, 4-bromo-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-il)-metanona é dissolvida num solvente adequado tal como DMF. À mistura reaccional é adicionada uma base adequada tal como monohidrato de carbonato de potássio e é aquecida a refluxo durante um período de 24 a 48 horas para dar [4-(4-metanossulfonil-fenoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona. A reacção é concentrada e purificada de acordo com técnicas bem conhecidas na especialidade.

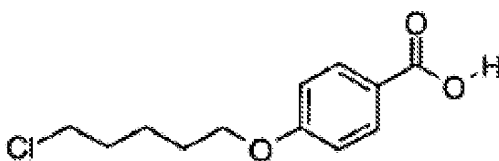
ESQUEMA E



No esquema D, R_a , $R_{a'}$, R_c , $R_{c'}$, R_e , R_g e X são como definidos anteriormente. No Esquema D (passo 1), o halogeneto pode ser deslocado ou por uma substituição nucleófila aromática ou por reacção catalisada por metais de transição. Por exemplo, 6-cloronicotinato de metilo e 2,4-difluorofenol são dissolvidos num solvente adequado, como DMF. À mistura reaccional é adicionada uma base adequada tal como mono-hidrato de carbonato de potássio e aquecida a refluxo durante um período de 2 a 18 horas para dar éster metílico do ácido [6-(2,4-difluoro-fenoxi)-nicotínico. A reacção é purificada e concentrada de acordo com técnicas bem conhecidas na especialidade. Estes ésteres resultantes formados no Esquema E, Passo 1, podem ser adicionalmente elaborados nos compostos finais utilizando os procedimentos descritos no Esquema B, passo 2 e 3.

Intermediário 1**Éster metílico do ácido 4-(5-cloro-pentiloxi)-benzóico**

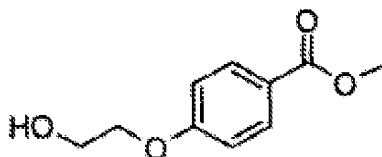
Éster metílico do ácido 4-hidroxi-benzóico (1,52 g, 10 mmol), 5-cloro-1-pentanol (1,22 g, 10 mmol) e trifenilfosfina (2,62 g, 10 mmol) são dissolvidos em THF seco (30 mL) e arrefecido a 0°C. Azodicarboxilato de dietilo (DEAD) (1,74 g, 10 mmol) é gotejado nesta mistura a 0°C e agitada à temperatura ambiente durante 3 dias. A mistura reaccional é lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e evaporada. O produto em bruto é purificado utilizando cromatografia em coluna em gel de sílica (CH₂Cl₂ só até CH₂Cl₂:NH₃ 2 M em MeOH = 20:1) para dar o produto desejado (1,14 g, 45%). NMR (CDCl₃): δ 7,98 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 6,89 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 4,02 (t, 2H, *J* = 6,5 Hz), 3,88 (s, 3H), 3,57 (t, 2H, *J* = 6,7 Hz), 1,85 (m, 4H), 1,64 (m, 2H).

Intermediário 2**Ácido 4-(5-cloro-pentiloxi)-benzóico**

Éster metílico do ácido 4-(5-cloropentiloxi)-benzóico (1,14 g, 4,44 mmol) é dissolvido em MeOH (15 mL) e adiciona-se NaOH 5 N (10 mL). A mistura reaccional é agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura reaccional é concentrada em vácuo e o resíduo é dissolvido em água, acidificada com ácido clorídrico concentrado até pH = 1,0. Esta solução é extraída com CH₂Cl₂, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e evaporada. O material resultante é recristalizado de hexano/CH₂Cl₂, filtrado e seco, para dar 829 mg (77%). NMR (CDCl₃): δ 8,05 (d, 2H, *J* = 9 Hz), 6,93 (d, 2H, *J* = 9 Hz), 4,05 (t, 2H, *J* = 6 Hz), 3,57 (t, 2H, *J* = 6 Hz), 4,85 (m, 4H), 1,65 (m, 2H).

Intermediário 3

Éster metílico do ácido 4-(2-hidroxietoxi)-benzóico

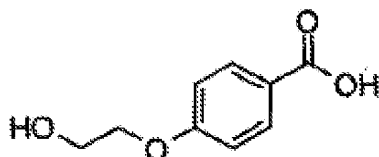


4-Hidroxibenzoato de metilo (1,52 g, 10 mmol), 2-cloroetanol (960 mg, 12 mmol), iodeto de potássio (100 mg, 0,6 mmol) e carbonato de cézio (4,56 g, 14 mmol) são combinados com THF seco (50 mL) e a mistura reaccional é agitada a refluxo durante 24 h. Mais cloroetanol (960 mg), carbonato de cézio (4,56 g) e iodeto de potássio (100 mg) são adicionados à mistura e agitados a refluxo durante 24 h. A mistura reaccional é arrefecida até à temperatura ambiente e adiciona-se água e CH₂Cl₂. A camada de CH₂Cl₂ separada é seca sobre Na₂SO₄, filtrada e evaporada. O

produto em bruto é purificado utilizando cromatografia em coluna em gel de sílica (hexano:EtOAc = 3:1) para dar o composto em epígrafe (862 mg, 44%). NMR (CDCl_3): δ 8,02 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 6,97 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 4,17 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 4,03 (m, 2H), 3,92 (s, 3H).

Intermediário 4

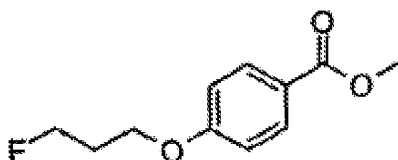
Ácido 4-(2-Hidroxi-etoxi)-benzóico



Éster metílico do ácido 4-(2-hidroxi-etoxi)-benzóico (400 mg, 2,04 mmol) é combinado com uma mistura de NaOH 1 N (3 mL) e MeOH (3 mL) e a mistura é agitada a 80°C durante 1 h. Os solventes são evaporados e o resíduo resultante é dissolvido numa pequena quantidade de água e acidificado com HCl 1 N. Os cristais são recolhidos, lavados com água, e secos para dar 154 mg (42%) do composto em epígrafe. NMR (DMSO-d_6): δ 12,64 (br, 1H), 7,90 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 7,03 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 4,93 (br, 1H), 4,07 (t, 2H, $J = 4,9$ Hz), 3,75 (m, 2H).

Intermediário 5

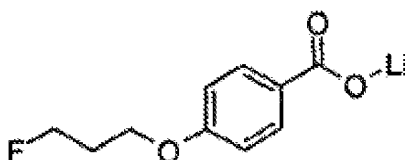
Éster metílico do ácido 4-(3-fluoro-propoxi)-benzóico



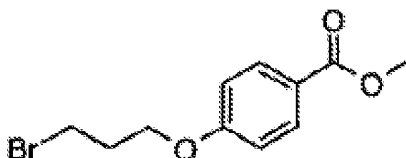
Procedimento A: Éster metílico do ácido 4-hidroxi-benzóico (2,1 g, 13,8 mmol), 1-bromo-3-fluoropropano (2,9 g, 20,7 mmol) e carbonato de potássio (4,8 g, 34,5 mmol) são aquecidos a refluxo em acetona durante 18 h. A reacção é arrefecida e filtrada, e o solvente removido em vácuo. A mistura em bruto é dissolvida em acetato de etilo e extraída com água (2x) e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica é seca sobre Na_2SO_4 e concentrada em vácuo. O produto é purificado por cromatografia "flash" (10%-25% de acetato de etilo/hexanos) para dar 2,9 g (99%) do composto em epígrafe.

Intermediário 6

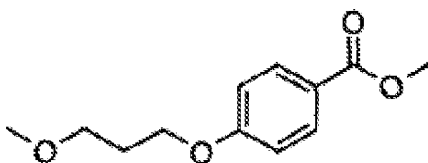
Sal de lítio do ácido 4-(3-fluoro-propoxi)-benzóico



Procedimento B: Uma mistura de éster metílico do ácido 4-(3-fluoro-propoxi)-benzóico (2,9 g, 13,7 mmol) e hidróxido de lítio (0,36 g, 15 mmol) numa mistura de dioxano (40 mL) e água (20 mL) é agitada à temperatura ambiente durante 24 h. O solvente é removido em vácuo para dar o composto em epígrafe como um sólido branco que foi utilizado sem purificação adicional. MS (ES-) 197,1.

Intermediário 7**Éster metílico do ácido 4-(3-bromo-propoxi)-benzóico**

O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo ao Procedimento A a partir de éster metílico do ácido 4-hidroxi-benzóico e 1,3-dibromo-propano. MS (ES+) 272,9.

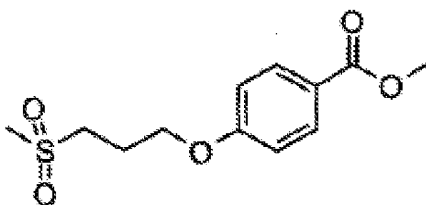
Intermediário 8**Éster metílico do ácido 4-(3-metoxi-propoxi)-benzóico**

Procedimento C: Éster metílico do ácido 4-(3-bromo-propoxi)-benzóico (0,63 g, 2,3 mmol) é dissolvido em éter dietílico (15 mL) e NaOMe sólido adicionado (0,38 g, 7,0 mmol), e a mistura agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo resultante é dissolvido em acetato de etilo, lavado com água (2x) e solução aquosa saturada de cloreto de sódio (2x). A camada orgânica é seca sobre Na₂SO₄ e evaporada. O

material em bruto é purificado por cromatografia "flash" (0-20% de acetato de etilo/hexano) para dar 0,12 g (24%) do composto em epígrafe. MS (ES+) 225,0.

Intermediário 9

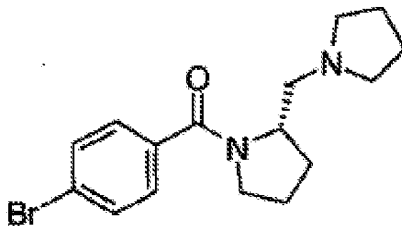
Éster metílico do ácido 4-(3-metanossulfonil-propoxi)-benzóico



O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo ao Procedimento C a partir de éster metílico do ácido 4-(3-bromo-propoxi)-benzóico e sal de sódio do ácido metanossulfínico utilizando DMF como solvente. MS (ES+) 273,1.

Intermediário 10

(4-Bromo-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-il)metanona

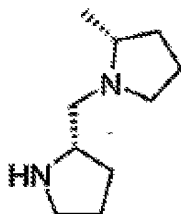


Éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ílico do ácido 4-

bromobenzóico (3,5g, 11,7 mmol), (CAS: 80586-82-9) e (S)-(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina são dissolvidos em tetra-hidrofurano (0,15 M), e aquecidos a refluxo com agitação durante 4 h. A reacção é deixada arrefecer até à temperatura ambiente, diluída com água, e extraída com 10% de isopropanol/diclorometano. A porção orgânica é seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada em vácuo. O material em bruto é purificado numa coluna de sílica, eluindo com amoníaco 2 M em metanol e diclorometano (93% de rendimento com 80% de pureza). MS (m/e): 337,1 (M+1).

Intermediário 11

2-(R)-Metil-1-(2-(S)-pirrolidinilmetil)pirrolidina

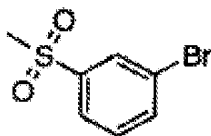


Quantidades equimolares de (S)BOC prolina (CAS 15761-39-4) e cloridrato de 2-(R)-metil-pirrolidina (CAS 135324-85-5) são condensadas de modo substancialmente análogo ao Procedimento D em diclorometano para dar éster *terc*-butílico do ácido 2(S)-(2(R)-metil-pirrolidino-1-carbonil)-pirrolidino-1-carboxílico. O material é desprotegido por agitação em diclorometano a 5-10°C enquanto se adiciona ácido trifluoroacético (10 eq.) e depois é agitado à temperatura ambiente durante 18 h. A reacção é concentrada, dissolvida em H₂O, e o pH é ajustado para 8-9

com K_2CO_3 . A mistura é extraída várias vezes com CH_2Cl_2 . Os extractos são combinados, secos (Na_2SO_4), filtrados e concentrados em vácuo para dar (2(R)-metil-pirrolidin-1-il)-pirrolidin-2-il-metanona. Uma solução de hidreto de alumínio e lítio 1 M/THF (3 eq.) é diluída com igual volume de THF e agitada sob N_2 à medida que é adicionada gota a gota uma solução em THF de (2(R)-metil-pirrolidin-1-il)-pirrolidin-2-il-metanona, deixando a reacção sofrer uma exotérmica suave. A mistura reaccional é agitada a 40°C durante 45 min, e depois à temperatura ambiente durante 18 h. A mistura é arrefecida num banho de gelo e desactivada com H_2O (3 eq.), NaOH 4 N (3 eq.), e depois H_2O (9 eq.) enquanto se mantém a temperatura da reacção inferior a 15°C . A mistura é agitada de um dia para o outro, filtrada, e o precipitado é lavado três vezes com THF. O filtrado e lavagens são combinados e concentrados para dar 2-(R)-metil-1-(2-(S)-pirrolidinilmetil)-pirrolidina. MS (ES+) 169,3 $(\text{M}+\text{H})^+$. O composto em epígrafe é utilizado tal e qual ou é purificado por cromatografia SCX ou destilação.

Intermediário 12

1-Bromo-3-metanossulfonil-benzeno

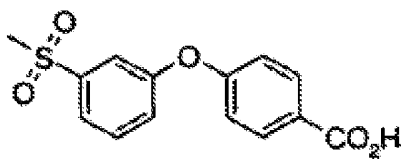


1-Bromo-3-metilsulfanil-benzeno (1,0 mmol) e ácido 3-cloroperoxibenzóico (1,9 mmol) são combinados em diclorometano (0,1 M) num banho de gelo a 0°C . O banho de

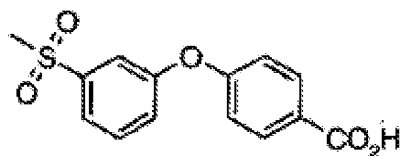
gelo é removido e a reacção agitada à temperatura ambiente durante uma hora. Adiciona-se bicarbonato de sódio aquoso saturado e a reacção é extraída com diclorometano. As porções orgânicas são concentradas em vácuo e o resíduo resultante é purificado por cromatografia radial em sílica, eluindo com acetato de etilo e hexano.

Intermediário 13

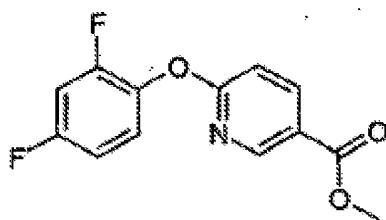
Éster metílico do ácido 4-(3-metanossulfonil-fenoxi)-benzóico



1-Bromo-3-metanossulfonil-benzeno (1,0 mmol) (ver Intermediário 11) e éster metílico do ácido 4-hidroxibenzóico (1,2 mmol) são dissolvidos em tolueno (0,1 M). Adiciona-se acetato de paládio (0,02 mmol), bifenil-2-il-di-terc-butil-fosfano (0,03 mmol) e fosfato de potássio tribásico (2,0 mmol) e a reacção é aquecida a 90°C durante 18 h. A reacção é deixada arrefecer até à temperatura ambiente, lavada com água e depois a fracção aquosa é extraída com diclorometano. As porções orgânicas são combinadas e concentradas em vácuo e purificadas por cromatografia radial em sílica, eluindo com acetato de etilo e hexano.

Intermediário 14**Ácido 4-(3-metanossulfonil-fenoxi)-benzóico**

Uma solução com agitação de éster metílico do ácido 4-(3-metanossulfonil-fenoxi)-benzóico (1,0 mmol) (ver Intermediário 12) em metanol/tetra-hidrofurano 1:1 (0,15 M), é tratada com hidróxido de sódio 2 N (3,0 mmol) e aquecida a refluxo durante uma hora. A reacção é concentrada em vácuo. Adiciona-se ácido clorídrico 1 N e água e a mistura é extraída com 10% de isopropanol/diclorometano. A porção orgânica é concentrada em vácuo para dar o produto desejado. MS (m/e): 291,0 (M- 1).

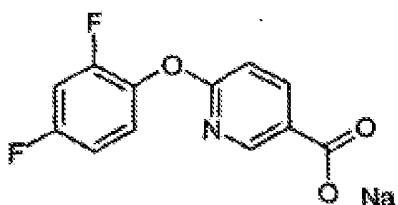
Intermediário 15**Éster metílico do ácido 6-(2,4-difluoro-fenoxi)-nicotínico**

Procedimento H: A uma solução com agitação de 6-cloronicotinato de metilo (1,0 mmol) e carbonato de potássio (3,0 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (0,20 M), adicionar 2,4-difluorofenol (1,5 mmol) e aquecer a 100°C durante 2 h. Deixar arrefecer até à temperatura ambiente,

diluir a reacção com água, e extrair com diclorometano. Secar os extractos orgânicos com sulfato de sódio, filtrar, e concentrar em vácuo. Purificar por cromatografia radial eluindo com acetato de etilo e hexano. MS (m/e): 266,1 (M+1).

Intermediário 16

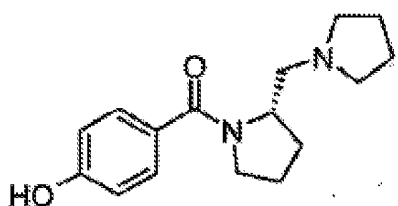
Sal de sódio do ácido 6-(2,4-difluoro-fenoxi)-nicotínico



Procedimento I: A uma solução com agitação de éster metílico do ácido 6-(2,4-difluoro-fenoxi)-nicotínico (ver Intermediário 14) (1,0 mmol) em metanol/ tetra-hidrofurano (1:1) (0,15 M), adicionar hidróxido de sódio 2 N (1,02 mmol) e aquecer a refluxo durante quatro horas, Após este período, remover o aquecimento e concentrar em vácuo. MS (m/e): 252,0 (M+1).

Exemplo 1

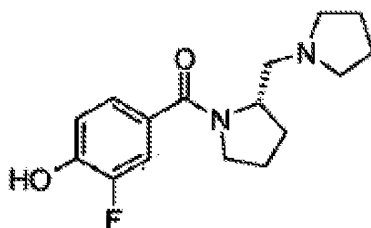
(4-Hidroxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



Procedimento D: Ácido 4-hidroxibenzóico (13,5 g, 97,9 mmol) é suspenso em diclorometano (400 mL). Adiciona-se cloridrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (EDCI) (20,0 g, 104,3 mmol) e 1-hidroxibenzotriazole (HOBt) (14,1 g, 104,3 mmol) à temperatura ambiente por essa ordem. Adiciona-se *N,N*-diisopropiletilamina (28,4 mL, 163 mmol) e (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (10,0 g, 65,2 mmol) à mistura. A mistura é agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. Adiciona-se água e a mistura é extraída com acetato de etilo. O produto é solúvel em água, necessitando de várias extracções orgânicas. As camadas orgânicas combinadas são secas sobre Na₂SO₄, filtradas, e evaporadas. O produto em bruto é purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica (gradiente: 100% de CH₂Cl₂ até 10% de NH₃ 2 M em MeOH/CH₂Cl₂) para dar o produto desejado (52%). MS (ES⁺): 275; ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,29 (bm, 2H), 6,76 (d, 2H), 4,50 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 2,90 (bm, 1H), 2,70 (bm, 4H), 2,04 (bm, 1H), 1,95 (bm, 2H), 1,67 (bm, 6H).

Exemplo 2

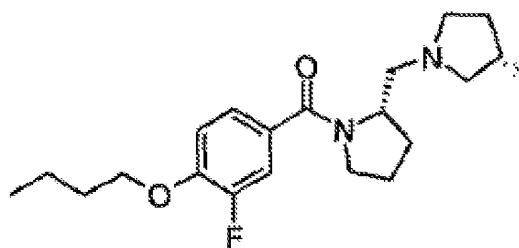
S-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo ao Procedimento D a partir de ácido 3-fluoro-4-hidroxibenzóico e (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina. MS (ES+) 293,2.

Exemplo 3

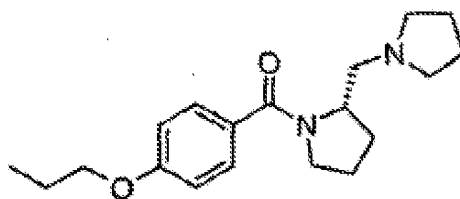
S-(4-Butoxi-3-fluoro-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



Procedimento E: S-(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona (0,193 g, 0,66 mmol) é dissolvida em DMF (5 mL) e adiciona-se CS_2CO_3 (0,43 g, 1,32 mmol) e 1-iodobutano (0,083 mL, 0,73 mmol) em sucessão. A mistura reaccional é agitada a 90°C durante 12 h. Após processamento aquoso, o material em bruto é purificado por cromatografia [lavagem com SCX-MeOH, eluição com NH_3 2 M/MeOH; depois cartucho Varian de 10 g de SiO_2 , eluição com 10% de (CHCl_3 /MeOH/ NH_4OH 25/5/1)/90% de (10% de MeOH/ CHCl_3)] para dar 60 mg (26%) do composto em epígrafe como um óleo amarelo. MS (ES+) 349,3.

Exemplo 4

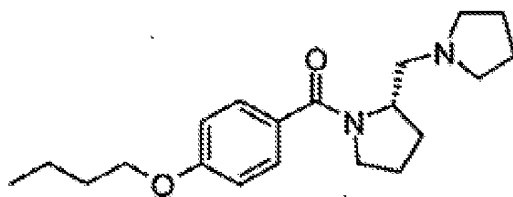
(4-Propoxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



Procedimento F: Ácido 4-propoxibenzóico (180 mg, 1,00 mmol) é dissolvido em 2,0 mL de cloreto de tionilo e agitado a 50°C durante 30 min. O cloreto de tionilo em excesso é removido em vácuo. O resíduo é dissolvido em 1,0 mL de CH₂Cl₂. (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (164 mg, 1,07 mmol) e trietilamina (108 mg, 1,07 mmol) são dissolvidas em 3,0 mL de CH₂Cl₂ e arrefecidas a 0°C. A solução do cloreto de ácido é adicionada a esta mistura e agitada à temperatura ambiente durante 1 h. A mistura reaccional é diluída com CH₂Cl₂, lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e evaporada. O produto em bruto é aplicado numa coluna de cromatografia em gel de sílica (CH₂Cl₂: NH₃ 2 M em MeOH = 20:1) para dar 298 mg (94%) do composto em epígrafe. Massa observada: 317 (M+1).

Exemplo 5

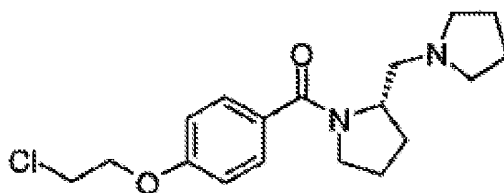
(4-Butoxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo ao Procedimento F. Massa observada 331.

Exemplo 6

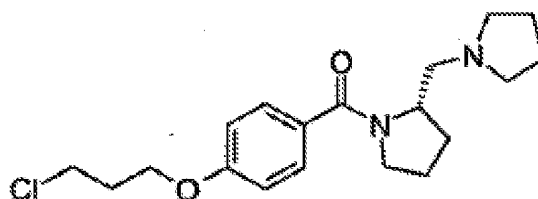
[4-(2-Cloro-etoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo ao Procedimento F. Massa observada 337.

Exemplo 7

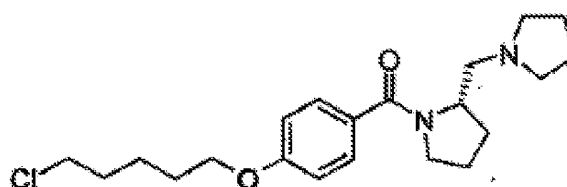
[4-(3-Cloro-propoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo ao Procedimento F. Massa observada 351.

Exemplo 8

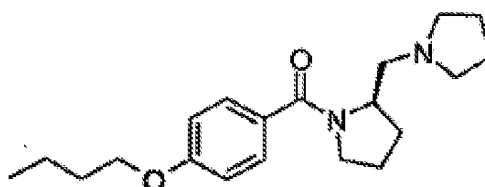
[4-(5-Cloro-pentiloxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo ao Procedimento F a partir de ácido 4-(5-cloro-pentiloxi)-benzóico. Massa observada 379.

Exemplo 9

(4-Butoxi-fenil)-(2-(R)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona

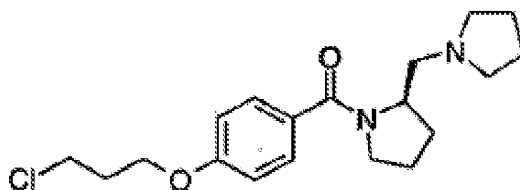


O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo ao Procedimento F, utilizando (R)-

(-)-1-(2-pirrolidinilmetil)-pirrolidina (CAS 60419-23-0).
Massa observada 331.

Exemplo 10

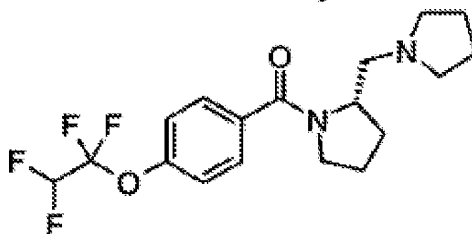
**[4-(3-Cloro-propoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-
pirrolidin-1-il)-metanona**



O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo ao Procedimento F, utilizando (R)-(-)-1-(2-pirrolidinilmetil)-pirrolidina (CAS 60419-23-0). Massa observada 351.

Exemplo 11

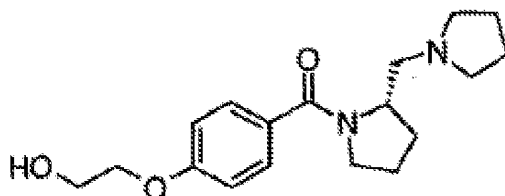
(S)-(2-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-[4-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-metanona



O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo ao Procedimento F. Massa observada 267.

Exemplo 12

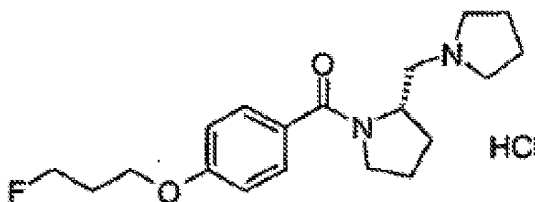
**[4-(2-Hidroxi-etoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-
pirrolidin-1-il)-metanona**



Ácido 4-(2-hidroxi-etoxi)-benzóico (152 mg, 0,84 mmol), (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (193 mg, 1,25 mmol) e trietilamina (303 mg, 3,0 mmol) são dissolvidos em diclorometano (5,0 mL) e adiciona-se hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)-fosfônio (PiBOP) (786 mg, 1,5 mmol) à mistura. A mistura é agitada à temperatura ambiente durante 3 dias. A mistura reaccional é diluída com diclorometano, lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e evaporada. O produto em bruto é purificado utilizando cromatografia em coluna em gel de sílica (CH₂Cl₂:NH₃ 2 M em MeOH = 20:1) para dar 177 mg (66%) do composto em epígrafe. Massa observada 319.

Exemplo 13

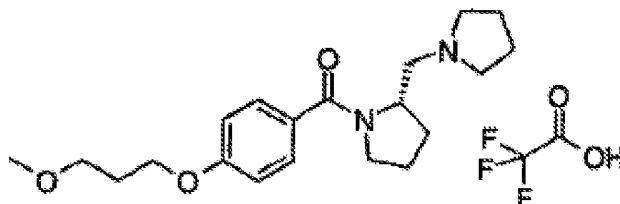
**[4-(3-Fluoro-propoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-
pirrolidin-1-il)-metanona, sal cloridrato**



O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo ao Procedimento D a partir de sal de lítio do ácido 4-(3-fluoro-propoxi)-benzóico e (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina. O composto em epígrafe é formado por tratamento de [4-(3-fluoro-propoxi)-fenil]-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona com um equivalente de HCl em éter dietílico. MS (ES+) 335,2.

Exemplo 14

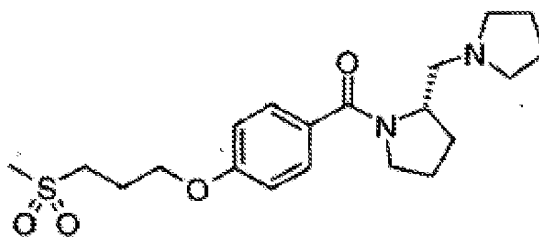
Sal trifluoroacetato de [4-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo ao Procedimento B e D a partir de éster metílico do ácido 4-(3-metoxi-propoxi)-benzóico e (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina. O material em bruto foi purificado por cromatografia de fase inversa (coluna Symmetry C18 com 19 X 250 mm; 20-70% de CH₃CN/H₂O com 0,1% de TFA; 20 mL/min, 20 min de tempo de ensaio) para dar o sal trifluoroacetato. MS (ES+) 347,2.

Exemplo 15

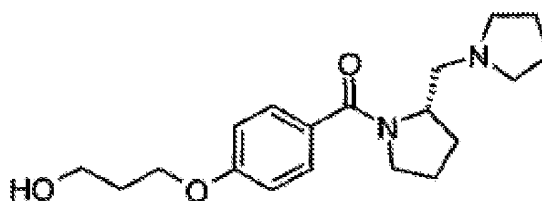
[4-(3-Metanossulfonil-propoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo ao Procedimento B e D a partir do éster metílico do ácido 4-(3-metanossulfonil-propoxi)-benzóico e (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina. MS (ES+) 395,3.

Exemplo 16

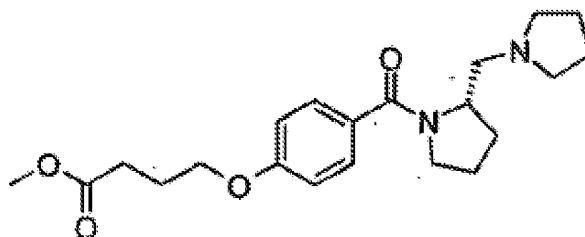
[4-(3-Hidroxi-propoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo aos Procedimentos A, B e D a partir de éster metílico do ácido 4-hidroxi-benzóico e 3-bromo-propan-1-ol. MS (ES+) 333,2.

Exemplo 17

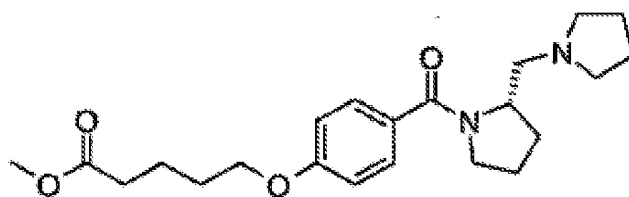
Éster metílico do ácido 4-[4-(S)(+)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidino-1-carbonil)-fenoxi]-butírico



(4-Hidroxi-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona (1,18 g, 4,3 mmol) e bromobutirato de metilo (0,7 mL, 5,4 mmol) são dissolvidos em DMF (20 mL) e agitados sob azoto à temperatura ambiente à medida que se adiciona carbonato de cézio (2,80 g, 8,6 mmol). A mistura reaccional é agitada de um dia para o outro. A reacção é diluída com CH_2Cl_2 , filtrada, lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e evaporada. O produto em bruto é parcialmente purificado por uma coluna SCX (lavagem com MeOH, eluição com NH_3 2 M em MeOH. A purificação adicional é realizada utilizando cromatografia em coluna em gel de sílica (gradiente: 100% de CH_2Cl_2 até 10% de NH_3 2 M em MeOH/ CH_2Cl_2) para dar 1,1 g (69%) do composto em epígrafe. MS (ES+) 375,2 (M+H)⁺.

Exemplo 18

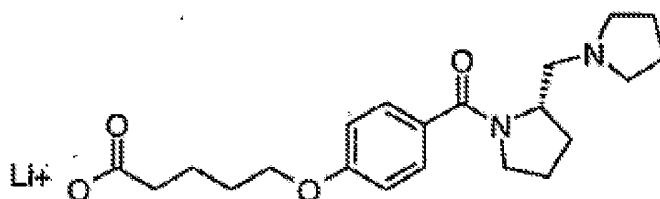
Éster metílico do ácido 5-[4-(S)(+)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidino-1-carbonil)-fenoxi]-pentanóico



O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo ao Exemplo 1 a partir de (4-hidroxi-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona (2,06 g, 7,5 mmol) e bromovalerato de metilo (1,76 g, 9 mmol) para dar 2,2 g (75%). MS (ES+) 389,3 (M+H)⁺.

Exemplo 19

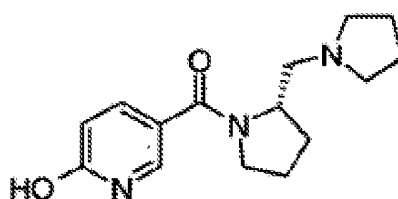
Ácido 5-[4-(S)(+)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidino-1-carbonil)-fenoxi]-pentanóico, sal de lítio



Uma solução de dioxano (40 mL)/água (20 mL) de éster metílico do ácido 5-[4-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidino-1-carbonil)-fenoxi]-pentanóico (2,91 g, 7,5 mmol) e mono-hidrato de hidróxido de lítio (349 mg, 8,3 mmol) é agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura reaccional é concentrada em vácuo para dar o composto em epígrafe (2,79 g, 98%). MS (ES+) 375,3 (M+H)⁺.

Exemplo 20

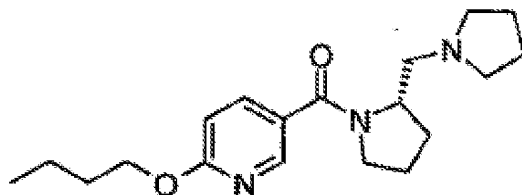
**(6-Hidroxi-piridin-3-il)-(S)(+)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-
pirrolidin-1-il)-metanona**



Adiciona-se pérolas de resina PS-carbodiimida (1,39 mmol/g) (2,1 g, 3 mmol) a uma mistura de 10 mL de $\text{CHCl}_3/\text{BuOH}/\text{MeCN}$ (5:1:1) de ácido nicotínico (278 mg, 2 mmol), (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (231 mg, 1,5 mmol), HOBt (300 mg, 2,2 mmol) e trietilamina (0,30 mL, 2,2 mmol). A mistura é agitada à temperatura ambiente durante 3 dias. A mistura reaccional é filtrada e as pérolas são lavada alternadamente com MeOH, depois CH_2Cl_2 , e o filtrado é concentrado em vácuo. O material em bruto é parcialmente purificado por uma coluna SCX (lavagem com MeOH, eluição com NH_3 2 M em MeOH). A purificação adicional é realizada utilizando cromatografia em coluna em gel de sílica (gradiente: 100% de CH_2Cl_2 até 10% de NH_3 2 M em MeOH/ CH_2Cl_2) para dar o composto em epígrafe (200 mg, 73%). MS (ES+) 276,1 (M+H)⁺.

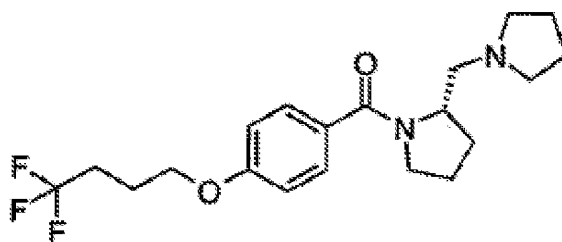
Exemplo 21

**(6-Butoxi-piridin-3-il)-(S)(+)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-
pirrolidin-1-il)-metanona**



Exemplo 22

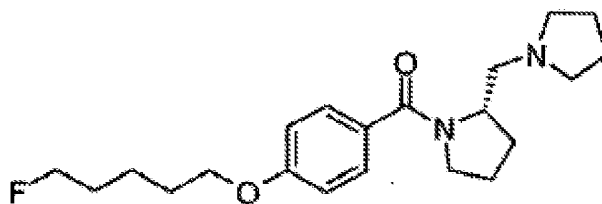
(2-(S)-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-[4-(4,4,4-trifluoro-butoxi)-fenil]-metanona



O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo ao Procedimento E, excepto que a mistura reaccional é agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, a partir de (4-hidroxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona e 1-bromo-4,4,4-trifluorobutano. MS (ES+) 385,2.

Exemplo 23

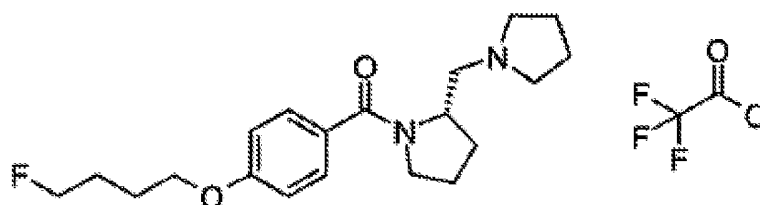
[4-(5-Fluoro-pentiloxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo ao Procedimento E, excepto que a mistura reaccional é agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, a partir de (4-hidroxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona e 1-bromo-5-fluoropentano. MS (ES+) 363,3.

Exemplo 24

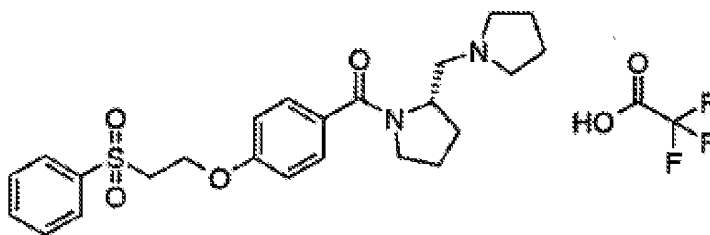
Trifluoroacetato de [4-(4-fluoro-butoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo ao Procedimento E, excepto que a mistura reaccional é agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, a partir de (4-hidroxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona e 1-bromo-4-fluorobutano. O material em bruto foi purificado por cromatografia de fase inversa (coluna Symmetry C18 de 19 x 250 mm; 20-70% CH₃CN/H₂O com 0,1% de TFA; 20mL/min, 20 min de tempo de ensaio) para dar o sal trifluoroacetato. MS (ES+) 349,3.

Exemplo 25

**Trifluoroacetato de [4-(2-benzenossulfonil-etoxi)-fenil]-
(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona**

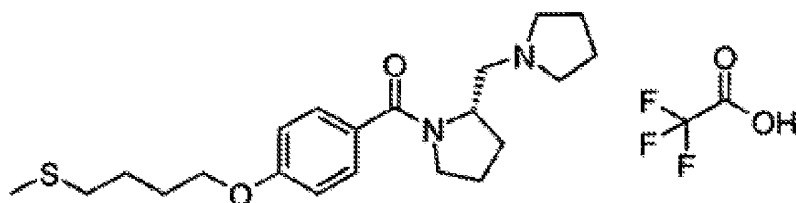


O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo ao Procedimento E a partir de (4-hidroxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona e 2-cloroetilfenil sulfona excepto que se adiciona iodeto de potássio (0,5 eq) e a mistura reaccional é aquecida a 60°C. O material em bruto foi purificado por cromatografia de fase inversa (coluna Symmetry C18 de 19 x

250 mm; 20-70% de CH₃CN/H₂O com 0,1% de TFA; 20 mL/min, 20 min de tempo de ensaio) para dar o sal trifluoroacetato. MS (ES+) 443,4.

Exemplo 26

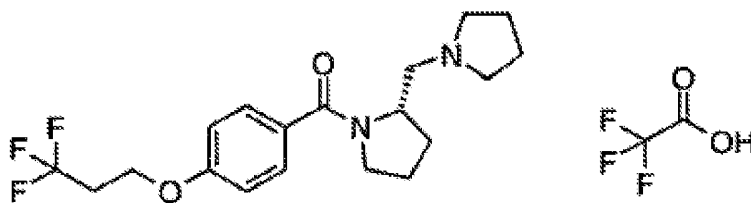
Trifluoroacetato de [4-(4-metilsulfanil-butoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo ao Intermediário 1 a partir de (4-hidroxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona e 4-(metiltio)-1-butanol. O material em bruto foi purificado por fase inversa (coluna Symmetry C18 de 19 x 250 mm; 20-70% de CH₃CN/H₂O com 0,1% de TFA; 20 mL/min, 20 min de tempo de ensaio) para dar o sal trifluoroacetato. MS (ES+) 377,3.

Exemplo 27

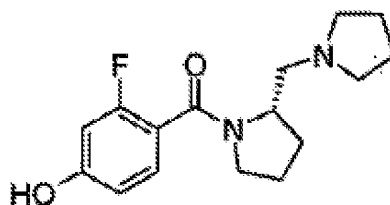
Trifluoroacetato de (2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-[4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenil]-metanona



O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo ao Intermediário 1 a partir de (4-hidroxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona e 3,3,3-trifluoro-1-propanol. O material em bruto foi purificado por fase inversa (coluna Symmetry C18 de 19 x 250 mm; 20-70% de CH₃CN/H₂O com 0,1% de TFA; 20 mL/min, 20 min de tempo de ensaio) para dar o sal trifluoroacetato. MS (ES+) 371,3.

Exemplo 28

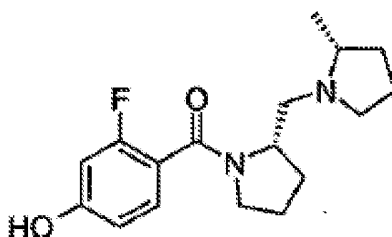
(2-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo ao Procedimento D a partir de ácido 2-fluoro-4-hidroxibenzóico (CAS 65145-13-3). MS (ES+) 293,1.

Exemplo 29

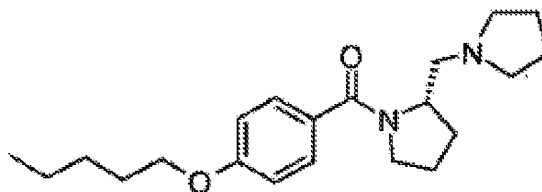
(2-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona



O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo ao Procedimento D a partir de ácido 2-fluoro-4-hidroxi-benzóico e 2-(R)-metil-1-(2-(S)-pirrolidinilmetil)pirrolidina (Intermediário 11). MS (ES+) 307,3.

Exemplo 30

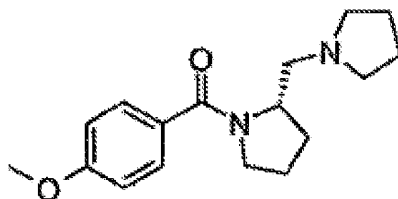
(4-Pentiloxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



Procedimento G: Ácido 4-pentiloxibenzóico (67 mg, 0,32 mmol) e PS-carbodiimida (484 mg, 0,64 mmol, mmol/g = 1,32) são combinados com 5% de DMF em CH₂Cl₂ (5,0 mL) e a mistura é agitada. Adiciona-se (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (50 mg, 0,32 mmol) a esta mistura e é agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura reaccional é filtrada e a resina é lavada com CH₂Cl₂. O filtrado é concentrado e o resíduo resultante é purificado utilizando cromatografia em coluna em gel de sílica (em CH₂Cl₂ seguido por 5% de NH₃ 2 M MeOH em CH₂Cl₂) para dar 28,9 mg (26%) do composto em epígrafe. Massa observada: 345(M+1).

Exemplo 31

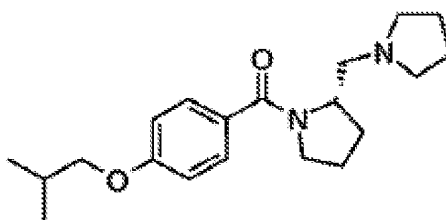
**5-Metoxi-2-metileno-1-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-
pirrolidin-1-il)-pent-3-en-1-ona**



O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo ao Procedimento G. Massa observada 289.

Exemplo 32

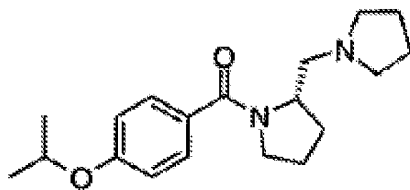
**(4-Isobutoxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-
1-il)-metanona**



O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo ao Procedimento G. Massa observada 331.

Exemplo 33

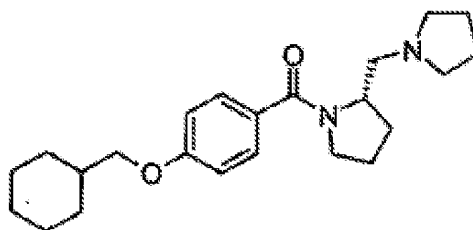
**(4-Isopropoxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-
pirrolidin-1-il)-metanona**



O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo ao Procedimento G. Massa observada 317.

Exemplo 34

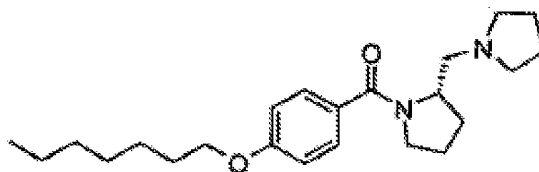
(4-Ciclo-hexilmetoxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo ao Procedimento G. Massa observada 371.

Exemplo 35

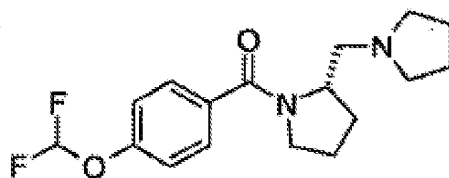
(4-Heptiloxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo ao Procedimento G. Massa observada 373.

Exemplo 36

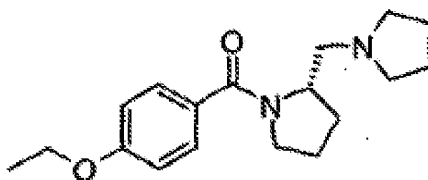
(4-Difluorometoxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo ao Procedimento G. Massa observada 325.

Exemplo 37

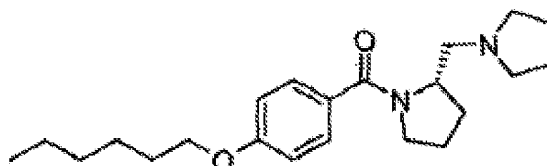
(4-Etoxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo ao Procedimento G. Massa observada 303.

Exemplo 38

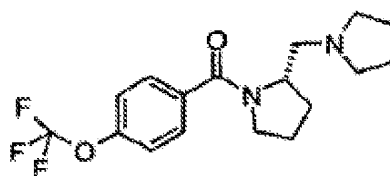
(4-Hexiloxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo ao Procedimento G. Massa observada 359.

Exemplo 39

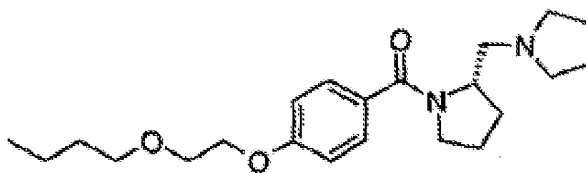
(S)-(2-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-(4-trifluorometoxi-fenil)-metanona



O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo ao Procedimento G. Massa observada 343.

Exemplo 40

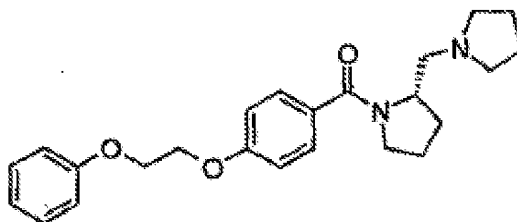
[4-(2-Butoxi-etoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo ao Procedimento G. Massa observada 375.

Exemplo 41

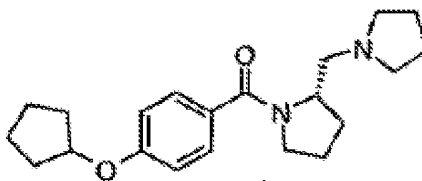
[4-(2-Fenoxi-etoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo ao Procedimento G. Massa observada 395.

Exemplo 42

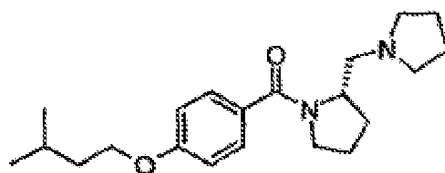
(4-Ciclopentiloxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo ao Procedimento G. Massa observada 343.

Exemplo 43

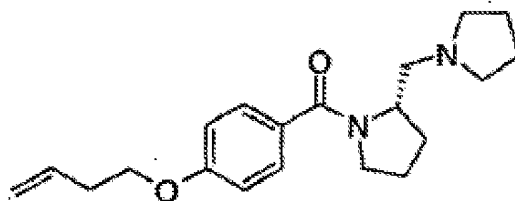
[4-(3-Metil-butoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo ao Procedimento G. Massa observada 345.

Exemplo 44

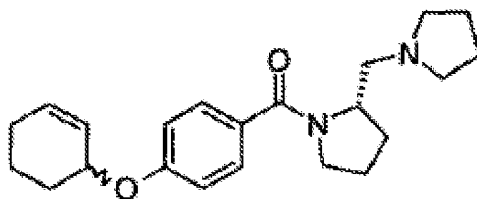
(4-But-3-eniloxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo ao Procedimento G. Massa observada 329.

Exemplo 45

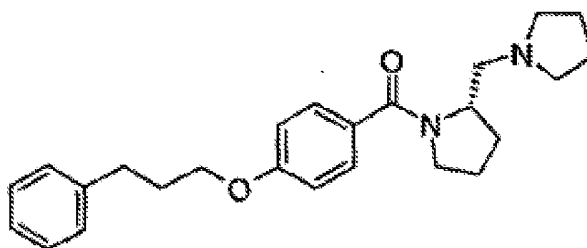
[4-(Ciclo-hex-2-eniloxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo ao Procedimento G. Massa observada 355.

Exemplo 46

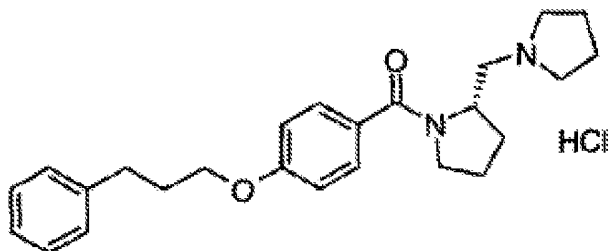
[4-(3-Fenil-propoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo ao Procedimento G. Massa observada 393.

Exemplo 47

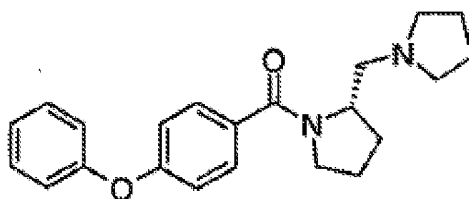
[4-(3-Fenil-propoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona, sal cloridrato



O composto em epígrafe é formado por tratamento de [4-(3-fenil-propoxi)-fenil]-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona com um equivalente de HCl em éter dietílico. Massa observada 393.

Exemplo 48

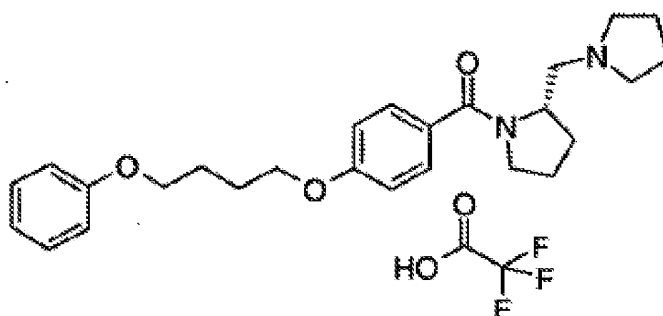
(4-Fenoxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo ao Procedimento G. Massa observada 351.

Exemplo 49

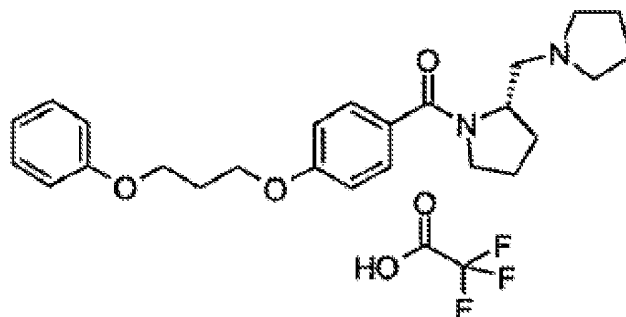
Trifluoroacetato de [4-(4-fenoxi-butoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo ao Procedimento E, sendo a mistura reaccional agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, a partir de (4-hidroxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona e brometo de 4-fenoxi-butilo. O material em bruto é purificado por cromatografia de fase inversa (coluna Symmetry C18 de 19 x 250 mm; 20-70% de CH₃CN/H₂O com 0,1% de TFA; 20 mL/min, 20 min de tempo de ensaio) para dar o sal trifluoroacetato. MS (ES+) 423,4

Exemplo 50

Trifluoroacetato de [4-(3-fenoxi-propoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona

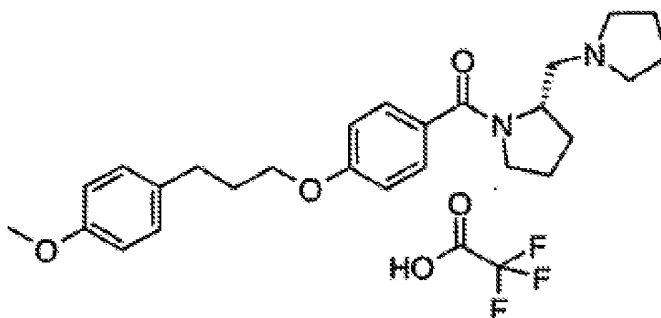


O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo ao Procedimento E, excepto que a

mistura reaccional é agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, a partir de (4-hidroxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona e brometo de 3-fenoxipropilo. O material em bruto é purificado por cromatografia de fase inversa (coluna Symmetry C18 de 19 x 250 mm; 20-70% de CH₃CN/H₂O com 0,1% de TFA; 20 mL/min, 20 min de tempo de ensaio) para dar o sal trifluoroacetato. MS (ES+) 409,4

Exemplo 51

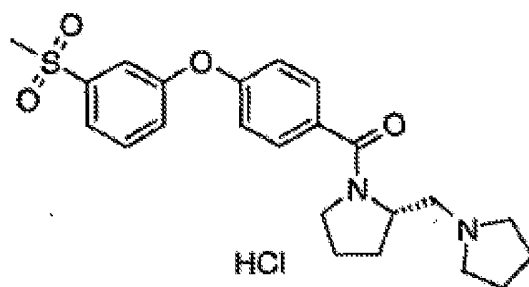
Trifluoroacetato de {4-[3-(4-metoxi-fenil)-propoxi]-fenil}-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo ao Procedimento E, a partir de (4-hidroxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona e 1-(3-cloro-propil)-4-metoxi-benzeno, excepto que se adiciona iodeto de potássio (0,5 eq) e a mistura reaccional é agitada à temperatura ambiente. O material em bruto é purificado por cromatografia de fase inversa (coluna Symmetry C18 de 19 x 250 mm; 20-70% de CH₃CN/H₂O com 0,1% de TFA; 20 mL/min, 20 min de tempo de ensaio) para dar o sal trifluoroacetato. MS (ES+) 423,4.

Exemplo 52

Cloridrato de [4-(3-metanossulfonil-fenoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona

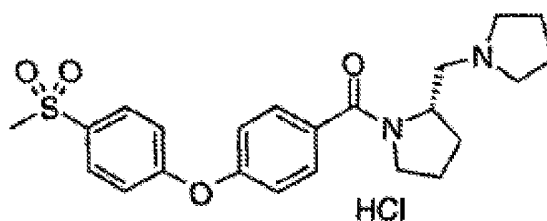


Ácido 4-(3-metanossulfonil-fenoxi)-benzóico (1,0 mmol) (ver Intermediário 13) e cloreto de oxalilo (2,0 mmol) são combinados em diclorometano (0,10 M), adiciona-se 1 gota de dimetilformamida como catalisador. A solução é agitada à temperatura ambiente durante 2 h. A reacção é concentrada em vácuo. O resíduo resultante é dissolvido em diclorometano e adicionado a uma solução com agitação de (S)-(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (1,0 mmol) e N-metilmorfolina (1,0 mmol) em diclorometano (0,10 M). A reacção é agitada à temperatura ambiente durante 18 h. A reacção é lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado e a porção aquosa extraída com 10% de isopropanol/diclorometano. As porções orgânicas combinadas são concentradas em vácuo e purificadas por cromatografia radial eluindo com amoníaco 2 M em metanol e diclorometano. A base livre purificada é dissolvida numa quantidade mínima de diclorometano e adiciona-se um ligeiro excesso de HCl 1 M em éter, seguido por hexano. A mistura é então concentrada em

vácuo para dar o composto em epígrafe. MS (m/e): 429,2 (M+1).

Exemplo 53

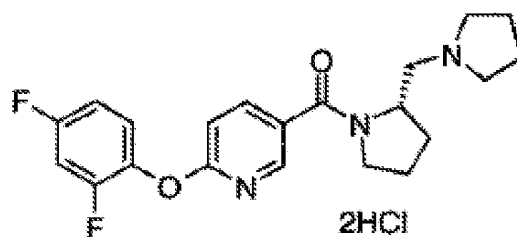
Cloridrato de [4-(4-Mmetanossulfonil-fenoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



Combinar (4-bromo-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-il-metil-pirrolidin-il)metanona (ver Intermediário 10) (1,35 mmol), 4-metilsulfonilfenol (1,0 mmol), carbonato de potássio (1,65 mmol) e cobre (0,022 mmol) em dimetilformamida (0,4 M) e aquecer à temperatura de refluxo durante 48 h. A reacção é deixada arrefecer até à temperatura ambiente, diluída com água, e extraída com 10% de isopropanol/diclorometano. A porção orgânica é concentrada em vácuo. O resíduo resultante é purificado por cromatografia radial em sílica, eluindo com amoníaco 2 M em metanol e diclorometano. A base livre purificada é dissolvida numa quantidade mínima de diclorometano e adiciona-se um ligeiro excesso de HCl 1 M em éter, seguido por hexano. O material é concentrado em vácuo para dar o composto em epígrafe. MS (m/e): 429,2 (M+1).

Exemplo 54

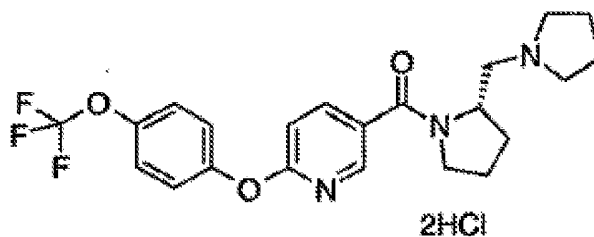
Sal dicloridrato de (S)-[6-(2,4-difluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



Procedimento J: A uma solução com agitação de sal de sódio do ácido 6-(2,4-difluoro-fenoxi)-nicotínico (1,0 mmol) e *N*-metil morfolina (1,0 mmol) em diclorometano (0,10 M) num banho de gelo a 0°C, adicionar 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (1,0 mmol). Remover o banho de gelo e agitar durante 45 min. Adicionar (S)-(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)-pirrolidina (1,0 mmol) e agitar à temperatura ambiente durante 18 h. Lavar a reacção com bicarbonato de sódio aquoso saturado enquanto se extrai com 10% de isopropanol/diclorometano. Secar a camada orgânica com sulfato de sódio, filtrar e concentrar em vácuo. Purificar por cromatografia eluindo com amoníaco 2 M em metanol e diclorometano. Dissolver a base livre purificada na quantidade mínima de diclorometano e adicionar HCl 1 M em éter em ligeiro excesso seguido por hexano. Concentrar em vácuo para dar o composto em epígrafe. MS (m/e): 388,2 (M+1)

Exemplo 55

Sal dicloridrato de (S)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-[6-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona



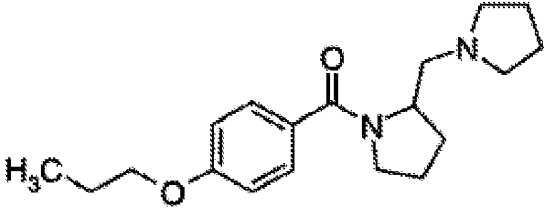
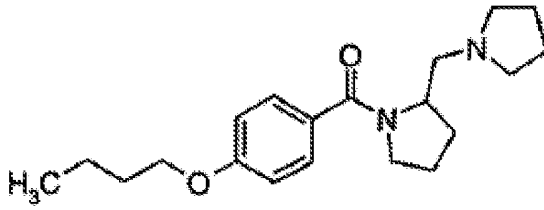
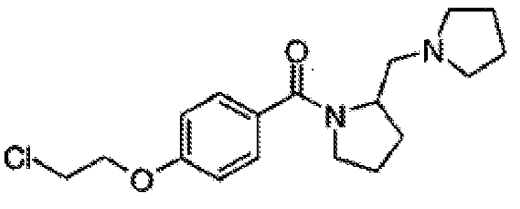
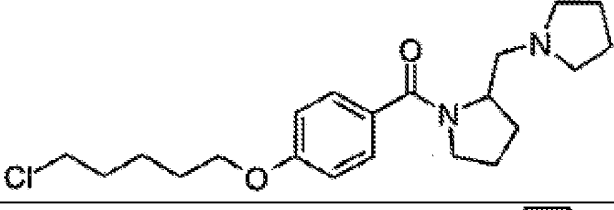
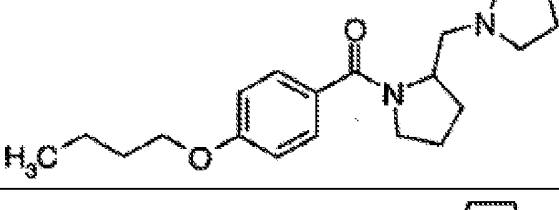
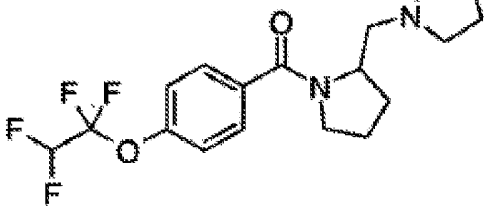
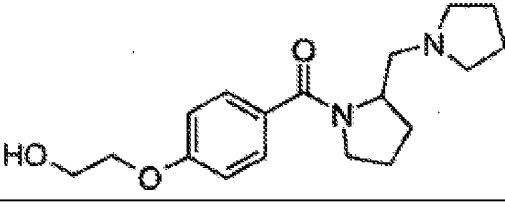
O composto em epígrafe é preparado de modo substancialmente análogo aos procedimentos H, I, e J a partir de 6-cloronicotinato de metilo e 4-trifluorometoxifenol. MS (m/e): 436,2 (M+1).

Outras formas de realização da invenção incluem os compostos de fórmulas X1 a X52 da Tabela 1 a seguir. Outras formas de realização da invenção são quaisquer preparações de novos intermediários aqui descritos que são úteis para a preparação de antagonistas ou agonistas inversos de receptores H3 de histamina de fórmula I, ou II, ou X1 a X52.

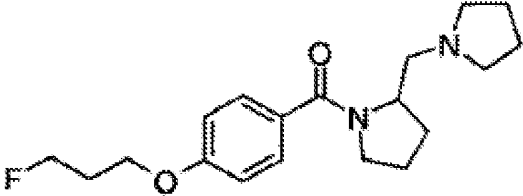
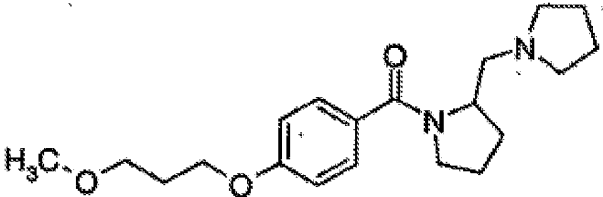
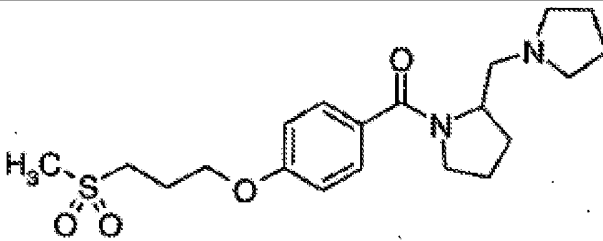
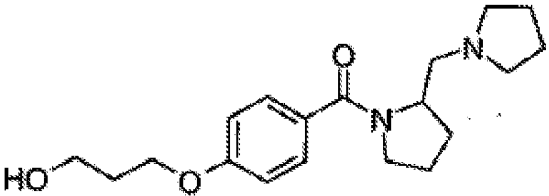
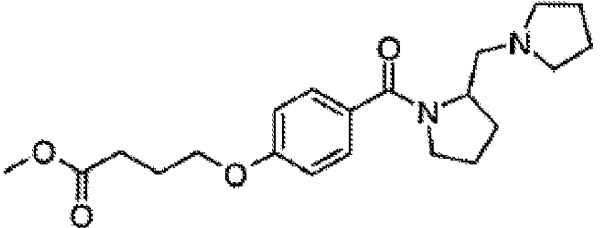
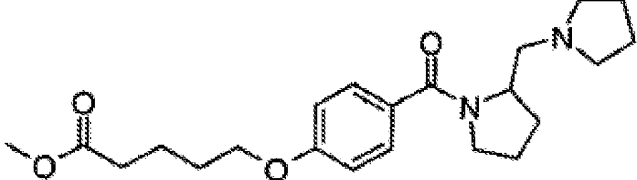
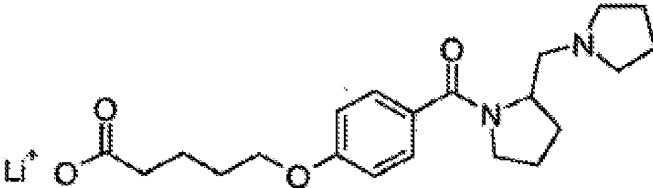
Tabela 1:

Número da fórmula	Estrutura
X1	
X2	

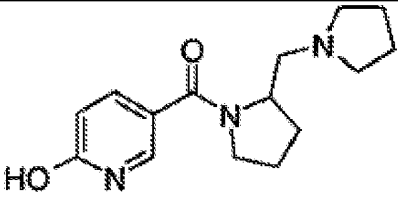
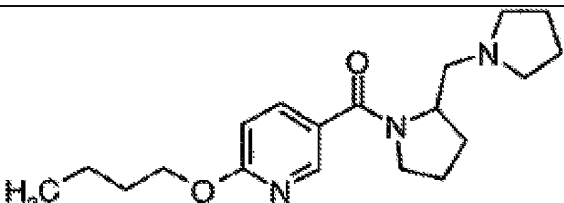
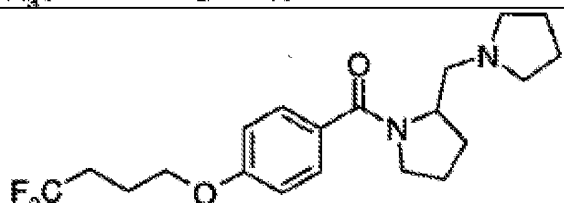
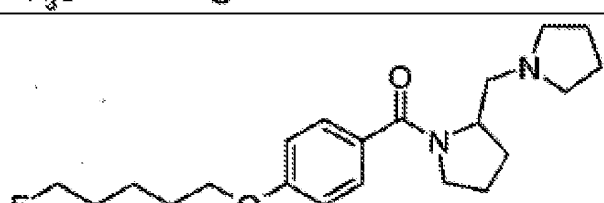
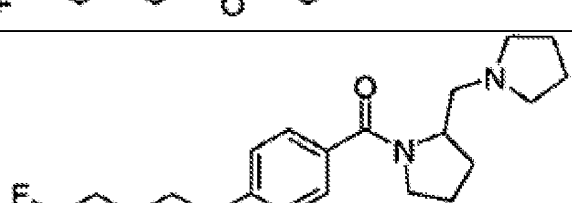
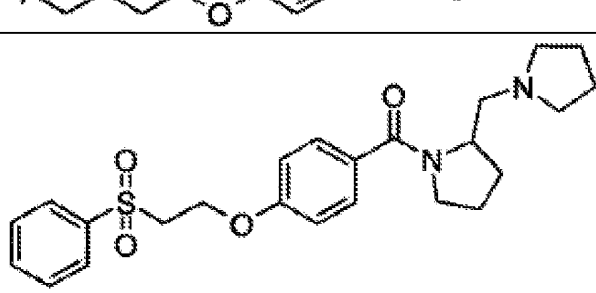
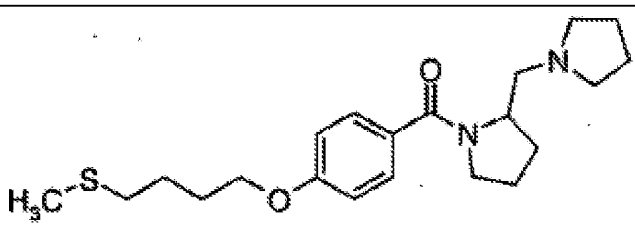
(continuação)

Número da fórmula	Estrutura
X3	 <chem>CCOc1ccc(cc1)C(=O)N2CCCN(C2)CC3CCCC3</chem>
X4	 <chem>CCCOc1ccc(cc1)C(=O)N2CCCN(C2)CC3CCCC3</chem>
X5	 <chem>ClCCOc1ccc(cc1)C(=O)N2CCCN(C2)CC3CCCC3</chem>
X6	 <chem>ClCCCCCCOc1ccc(cc1)C(=O)N2CCCN(C2)CC3CCCC3</chem>
X7	 <chem>CCCCOc1ccc(cc1)C(=O)N2CCCN(C2)CC3CCCC3</chem>
X8	 <chem>FC(F)(F)COc1ccc(cc1)C(=O)N2CCCN(C2)CC3CCCC3</chem>
X9	 <chem>OCCOc1ccc(cc1)C(=O)N2CCCN(C2)CC3CCCC3</chem>

(continuação)

Número da fórmula	Estrutura
X10	
X11	
X12	
X13	
X14	
X15	
X16	

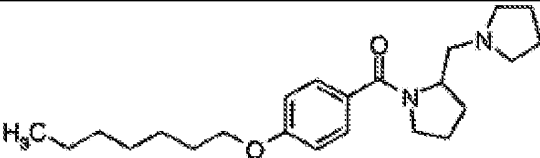
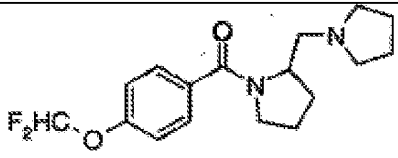
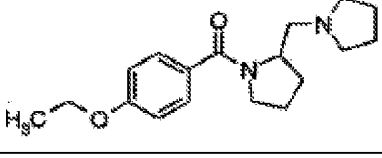
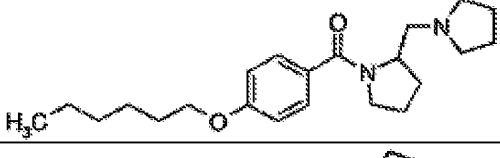
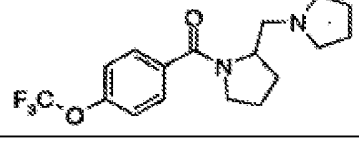
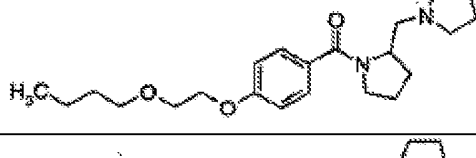
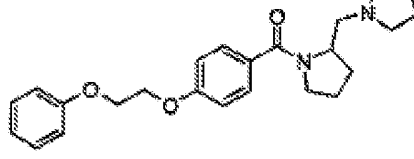
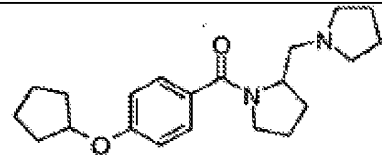
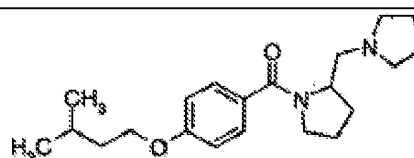
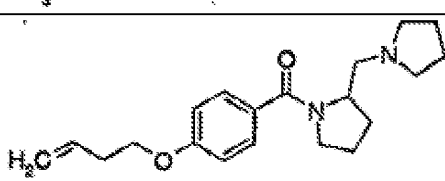
(continuação)

Número da fórmula	Estrutura
X17	
X18	
X19	
X20	
X21	
X22	
X23	

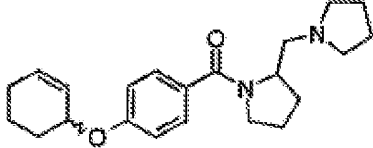
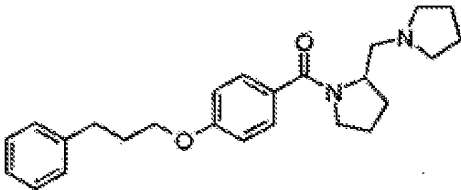
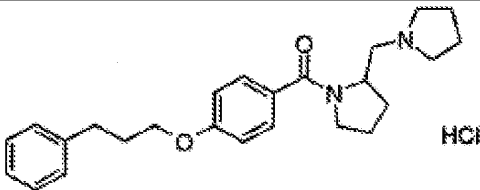
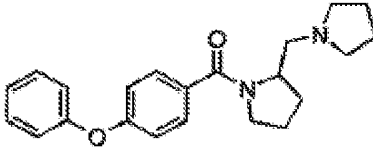
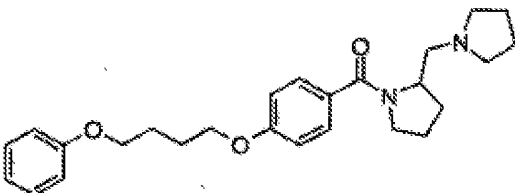
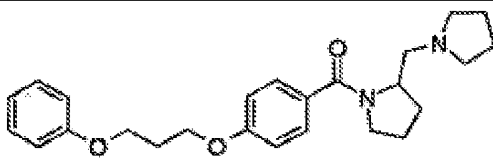
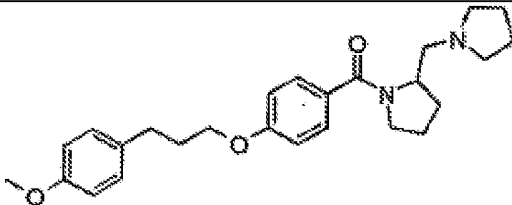
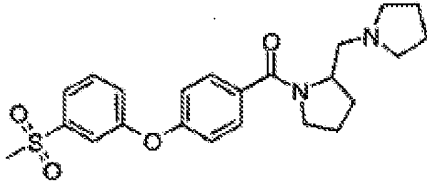
(continuação)

Número da fórmula	Estrutura
X24	
X25	
X26	
X27	
X28	
X29	
X30	
X31	

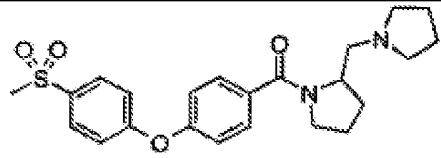
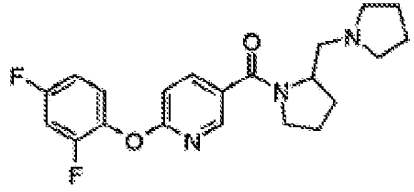
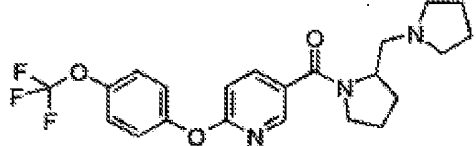
(continuação)

Número da fórmula	Estrutura
X32	 <chem>CCCCCCCCOc1ccc(cc1)C(=O)N2CCCC2CN3CCCC3</chem>
X33	 <chem>COc1ccc(cc1)C(=O)N2CCCC2CN3CCCC3</chem>
X34	 <chem>COCCOc1ccc(cc1)C(=O)N2CCCC2CN3CCCC3</chem>
X35	 <chem>CCCCCCCCOc1ccc(cc1)C(=O)N2CCCC2CN3CCCC3</chem>
X36	 <chem>COc1ccc(cc1)C(=O)N2CCCC2CN3CCCC3</chem>
X37	 <chem>COCCOCOc1ccc(cc1)C(=O)N2CCCC2CN3CCCC3</chem>
X38	 <chem>c1ccccc1OCCOc2ccc(cc2)C(=O)N3CCCC3CN4CCCC4</chem>
X39	 <chem>C1CCCC1OCCOc2ccc(cc2)C(=O)N3CCCC3CN4CCCC4</chem>
X40	 <chem>CC(C)CCOCc1ccc(cc1)C(=O)N2CCCC2CN3CCCC3</chem>
X41	 <chem>C=CCCOc1ccc(cc1)C(=O)N2CCCC2CN3CCCC3</chem>

(continuação)

Número da fórmula	Estrutura
X42	
X43	
X44	
X45	
X46	
X47	
X48	
X49	

(continuação)

Número da fórmula	Estrutura
X50	
X51	
X52	

Os sais farmacêuticos da invenção são tipicamente formados por reacção de um composto de Fórmula I ou Fórmula II com uma quantidade equimolar ou em excesso de base ou de ácido. Os reagentes são geralmente combinados num solvente mútuo, tal como éter dietílico, tetra-hidrofurano, metanol, etanol, isopropanol, benzeno, e outros semelhantes para os sais de adição de ácido, ou água, um álcool ou um solvente clorado como o diclorometano para sais de adição de base. Os sais normalmente separam-se da solução por precipitação dentro de cerca de uma hora até cerca de dez dias e podem ser isolados por filtração ou por outros métodos convencionais.

Os ácidos vulgarmente utilizados para formar sais de adição de ácidos farmacêuticos são ácidos inorgânicos, como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, e outros semelhantes, e

ácidos orgânicos, tais como ácido *p*-toluenossulfônico, metanossulfônico, etanossulfônico, ácido oxálico, ácido *p*-bromofenilsulfônico, ácido carbônico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido benzóico, ácido acético, e outros semelhantes. Os sais de adição de ácidos farmacêuticos preferidos são os formados com ácidos minerais tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, e ácido sulfúrico, e os formados com ácidos orgânicos tais como ácido maleico, ácido tartárico e ácido metanossulfônico.

As bases vulgarmente utilizadas para formar sais de adição de bases farmacêuticos são bases inorgânicas, tais como hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos de amónio ou de metais alcalinos ou alcalino-terrosos, e outros semelhantes. Essas bases úteis para preparar os sais desta invenção incluem assim hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de amónio, carbonato de potássio, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, bicarbonato de potássio, hidróxido de cálcio, carbonato de cálcio, e outros semelhantes. As formas de sais de potássio e de sódio são particularmente preferidas.

O tempo ideal para realizar as reacções dos Esquemas, Preparações e Procedimentos pode ser determinado por monitorização da evolução da reacção através de técnicas cromatográficas convencionais. Além disso, é preferido realizar as reacções invenção em atmosfera inerte, como, por exemplo, árgon, ou, particularmente, azoto. A escolha

do solvente geralmente não é crítica desde que o solvente utilizado seja inerte à reacção em curso e solubilize suficientemente os reagentes para efectuar a reacção desejada. Os compostos são de preferência isolados e purificados antes da sua utilização em reacções subsequentes. Alguns compostos podem separar-se da solução de reacção por cristalização durante a sua formação e são então recolhidos por filtração, ou o solvente da reacção pode ser removido por extracção, evaporação ou decantação. Os intermediários e produtos finais de Fórmula I ou Fórmula II podem ser adicionalmente purificados, se desejado por técnicas comuns como a recristalização ou a cromatografia em suportes sólidos como gel de sílica ou alumina.

Um técnico experiente compreenderá que nem todos os substituintes são compatíveis com todas as condições de reacção. Estes compostos podem ser protegidos ou modificados num ponto conveniente da síntese por métodos bem conhecidos na técnica.

O composto de Fórmula I ou Fórmula II é de preferência formulado numa forma de dosagem unitária antes da administração. Portanto, ainda uma outra forma de realização da presente invenção é uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou Fórmula II e um ou mais veículos, diluentes ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

As presentes composições farmacêuticas são

preparadas por procedimentos conhecidos utilizando ingredientes bem conhecidos e prontamente disponíveis. Na preparação das formulações da presente invenção, o ingrediente activo (composto de Fórmula I ou Fórmula II) vai ser geralmente misturado com um veículo, ou diluído por um veículo, ou fechados dentro de um veículo que pode estar na forma de uma cápsula, saqueta, papel ou outro recipiente. Quando o veículo serve como um diluente, pode ser um material sólido, semi-sólido ou líquido que actua como um veículo, excipiente ou meio para o ingrediente activo. Assim, as composições podem estar em forma de comprimidos, pílulas, pós, pastilhas, saquetas, cachets, elixires, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, aerossol (como um sólido ou num meio líquido), cápsulas de gelatina mole e dura, supositórios, soluções injectáveis estéreis e pós embalados estéreis.

Alguns exemplos de veículos apropriados, excipientes e diluentes incluem lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos, goma acácia, fosfato de cálcio, alginatos, tragacanta, gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, celulose, xarope, água, metil celulose, hidroxibenzoatos de metilo e propilo, talco, estearato de magnésio e óleo mineral. As formulações podem incluir ainda agentes lubrificantes, agentes molhantes, agentes emulsionantes e agentes de suspensão, agentes conservantes, agentes edulcorantes ou agentes aromatizantes. As composições da invenção podem ser formuladas de modo a proporcionar libertação rápida,

prolongada ou retardada do ingrediente activo após a administração ao doente.

As composições da presente invenção podem ser formuladas em forma de libertação prolongada para proporcionar a taxa de libertação controlada de qualquer um ou mais dos componentes ou ingredientes activos para otimizar os efeitos terapêuticos, *i.e.* actividade anti-histamínica e outras semelhantes. As formas de dosagem adequadas para libertação prolongada incluem comprimidos em camadas contendo camadas com taxas de desintegração variáveis ou matrizes poliméricas de libertação controlada impregnadas com os componentes activos e moldadas em forma de comprimido ou cápsulas contendo essas matrizes poliméricas porosas impregnadas ou encapsuladas.

As preparações em forma líquida incluem soluções, suspensões e emulsões. Como exemplo podem ser mencionados água ou soluções de água e propileno glicol para injeções parentéricas ou adição de edulcorantes e opacificantes para soluções orais, suspensões e emulsões. As preparações na forma líquida também podem incluir soluções para administração intranasal.

As preparações em aerossol adequadas para inalação podem incluir soluções e sólidos em forma de pó, que pode estar combinados com um veículo farmacêuticamente aceitável como um gás inerte comprimido, *e.g.* azoto.

Para preparação de supositórios, uma cera de baixo ponto de fusão como uma mistura de glicéridos de ácidos gordos como a manteiga de cacau é primeiro fundida, e o ingrediente activo é nela disperso homogeneamente por agitação ou processo de mistura semelhante. A mistura homogénea fundida é então vertida em moldes com dimensões convenientes, deixada arrefecer e assim solidificar.

Também estão incluídas preparações sólidas que se destinam a ser convertidas, imediatamente antes da utilização, em preparações em forma líquida quer para administração oral quer parentérica. Essas formas líquidas incluem soluções, suspensões e emulsões.

Os compostos da invenção também podem ser administrados transdermicamente. As composições transdérmicas podem tomar a forma de cremes, loções, aerossóis e/ou emulsões e podem ser incluídos num penso transdérmico do tipo de matriz ou de reservatório como é convencional da arte para esta finalidade.

De preferência o composto é administrado por via oral.

De preferência, a preparação farmacêutica está numa forma de dosagem unitária. Nessa forma, a preparação está subdividida em doses unitárias de dimensões adequadas contendo quantidades apropriadas dos componentes activos, e.g., uma quantidade eficaz para se obter o resultado desejado.

A quantidade da composição activa da invenção numa dose unitária de preparação pode ser em geral variada ou ajustada desde cerca de 0,01 miligramas a cerca de 1000 miligramas, preferencialmente de cerca de 0,01 a cerca de 950 miligramas, mais preferencialmente de cerca de 0,01 a cerca de 500 miligramas, e tipicamente de cerca de 1 a cerca de 250 miligramas, de acordo com a aplicação particular. A dose real utilizada pode variar dependendo da idade do doente, sexo, peso e gravidade da patologia a ser tratada. Essas técnicas são bem conhecidas pelos especialistas na técnica. Geralmente, a forma de dosagem oral humana contendo os ingredientes activos pode ser administrada 1 ou 2 vezes por dia.

Os compostos de Fórmula I ou Fórmula II são eficazes como antagonistas ou agonistas inversos do receptor H3 de histamina, e assim inibem a actividade do receptor H3. Mais especificamente, estes compostos são antagonistas ou agonistas inversos selectivos do receptor H3 de histamina. Como antagonistas ou agonistas inversos selectivos, os compostos de Fórmula I ou Fórmula II são úteis no tratamento de doenças, patologias ou estados que respondem à inactivação do receptor H3 de histamina, incluindo mas não limitadas a obesidade e outras doenças relacionadas com a alimentação, e doenças cognitivas. Está postulado que os antagonistas ou agonistas inversos selectivos de H3R vão aumentar os níveis de histamina no cérebro e possivelmente o de outras monoaminas resultando

na inibição do consumo de alimentos ao mesmo tempo que minimizam as consequências periféricas. Embora diversos antagonistas de H3R sejam conhecidos na técnica, nenhuns foram comprovados como sendo fármacos satisfatórios para a obesidade ou cognitivos. Há provas crescentes de que a histamina desempenha um papel importante na homeostase energética. A histamina é uma amina quase ubíqua encontrada em muitos tipos de célula e liga-se a uma família de receptores acoplados à proteína G (GPCRs). Esta família proporciona um mecanismo pelo qual a histamina pode eliciar respostas celulares distintas baseadas na distribuição dos receptores. Tanto o H1R como o H2R estão amplamente distribuídos. O H3R é principalmente expresso no cérebro, em especial no tálamo e no núcleo caudado. Foi encontrada uma alta densidade de expressão de H3R no centro da alimentação do cérebro. Um novo receptor de histamina GPRv53 foi recentemente identificado. O GPRv53 é encontrado em altos níveis em glóbulos brancos periféricos; só foram identificados baixos níveis no cérebro por alguns pesquisadores, enquanto outros não podem detectá-los no cérebro. No entanto, qualquer esforço de desenvolvimento de fármacos iniciado em torno do H3R tem de considerar o GPRv53 bem como os outros subtipos.

Os compostos da presente invenção podem ser prontamente avaliados utilizando um ensaio de proximidade de cintilações ("Scintillation Proximity Assay", SPA) de inibição competitiva com base num ensaio de ligação a H3R utilizando [³H] α metil-histamina como ligando. Linhas

celulares estáveis, incluindo mas não limitadas a HEK, podem ser transfectadas com ADNc para H3R para preparar membranas utilizadas para o ensaio de ligação. A técnica está ilustrada adiante (Preparação de membranas de subtipos de receptores de histamina) para os subtipos de receptores de histamina.

Membranas isoladas tal como descrito em (Preparação de membranas de subtipos de receptores de histamina) são utilizadas num ensaio funcional de $[35S]GTP\gamma S$. A ligação de $[35S]GTP\gamma S$ às membranas indica a actividade agonista. Os compostos da invenção de Fórmula I ou Fórmula II são testados quanto à sua aptidão para inibir a ligação na presença de agonistas. Em alternativa, as mesmas linhas celulares transfectadas são utilizadas para um ensaio de cAMP em que agonistas de H3R inibem a síntese de cAMP activada por forskolina. Os compostos de Fórmula I ou Fórmula II são testados quanto à sua aptidão para permitir a síntese de cAMP estimulada por forskolina na presença de agonista.

Preparação de membranas de subtipos de receptores de histamina

A. Preparação de membranas de H1R

cADN para o receptor 1 de histamina humana (H1R) é clonado num vector de expressão de mamífero contendo o promotor CMV (pcDNA3.1(+), Invitrogen) e transfectadas em

células HEK293 utilizando o reagente de transfecção FuGENE (Roche Diagnostics Corporation). As células transfectadas são seleccionadas utilizando G418 (500 μ /mL). As colónias que sobreviveram à selecção são cultivadas e testadas quanto à ligação de histamina a células cultivadas em placas com 96 poços utilizando um ensaio de proximidade de cintilações (SPA) baseado num ensaio de ligação de radioligandos. Resumidamente, as células, representado clones individuais seleccionados, são cultivadas como monocamadas confluentes em placas com 96 poços (placas de fundo transparente Costar, #3632) por cultivo dos poços com 25000 células e crescimento durante 48 horas (37°C, 5% de CO₂). O meio de crescimento é removido e os poços são lavados duas vezes com PBS (menos Ca²⁺ ou Mg²⁺). Para a ligação total, as células são ensaiadas numa reacção de SPA contendo Tris-HCl 50 mM (tampão de ensaio), pH 7,6, 1 mg de pérolas de SPA de aglutinina de gérmen de trigo (Amersham Pharmacia Biotech, #RPNQ0001), e ³H-pirilamina 0,8 nM (Net-594, NEN) (volume total por poço = 200 μ L). Adiciona-se astemizole (10 μ M, Sigma #A6424) aos poços apropriados para determinar a ligação não específica. As placas são cobertas com FasCal e incubadas à temperatura ambiente durante 120 minutos. Após a incubação, as placas são centrifugadas a 1000 rpm (~800 g) durante 10 minutos à temperatura ambiente. As placas são contadas num contador de cintilações Wallac Trilux 1450 Microbeta. Vários clones são seleccionados como positivos para ligação, e um único clone (H1R40) é utilizado para preparar membranas para estudos de ligação. Os sedimentos das células, representando ~10 gramas, são ressuspensos em 30 mL de tampão de ensaio,

misturados por vortexação, e centrifugados (40000 g a 4°C) durante 10 minutos. A ressuspensão dos sedimentos, vortexação e centrifugação são repetidas mais 2 vezes. O sedimento das células final é ressuspenso em 30 mL e homogeneizado com um homogeneizador de tecidos Polytron. As determinações de proteína são feitas utilizando o reagente de doseamento de proteínas Coomassie Plus (Pierce). Utiliza-se cinco microgramas de proteína por poço no ensaio de ligação de receptores por SPA.

B. Preparação de membranas de H2R

cADN para o receptor 2 de histamina humano é clonado, expresso e transfectado em células HEK 293 tal como descrito acima. A ligação de histamina às células é doseada por SPA como descrito acima. Para a ligação total, as células são doseadas numa reacção de SPA contendo Tris-HCl 50 mM (tampão de ensaio), pH 7,6, 1 mg de pérolas de SPA de aglutinina de gérmen de trigo (Amersham Pharmacia Biotech, #RPNQ0001) e ³H-tiotidina 6,2 nM (Net-688, NEN) (volume total por poço = 200 µL). Adiciona-se cimetidina (10 µM, Sigma #C452) aos poços apropriados para determinar a ligação não específica.

Diversos clones são seleccionados como positivos para ligação, e um único clone (H2R10) é utilizado para preparar membranas para estudos de ligação. Utiliza-se cinco microgramas de proteína por poço no ensaio de ligação a receptores por SPA.

C. Preparação de membranas de H3R

cADN para o receptor 3 de histamina humano 3 é clonado e expresso tal como descrito (A. Preparação de membranas de H1R), acima. As células transfectadas são seleccionadas utilizando G418 (500 μ /mL), cultivadas e testados quanto à ligação a histamina pelo SPA descrito acima. Para a ligação total, as células são doseadas numa reacção de SPA descrita acima contendo Tris-HCl 50 mM (tampão de ensaio), pH 7,6, 1 mg de contas de SPA de aglutinina de gérmen de trigo (Amersham Pharmacia Biotech, #RPNQ0001), e (3 H)-n-alfa-metil-histamina 1 nM (NEN, NET1027) (volume total por poço = 200 μ L). Adiciona-se tioperimida para determinar a ligação não específica. Diversos clones são seleccionados como positivos para ligação, e um único clone (H3R8) é utilizado para preparar membranas para estudos de ligação descritos acima. Utiliza-se cinco microgramas de proteína por poço no ensaio de ligação a receptores por SPA.

Todos os compostos indicados nos exemplos apresentam afinidade para o receptor H3 superior a 1 μ M. Os compostos preferidos da invenção apresentam afinidade para o receptor H3 superior a 200 nM. Os compostos mais preferidos da invenção apresentam afinidade para o receptor H3 superior a 20 nM.

D. Preparação de membranas de GPRv53

cADN para o receptor GPRv53 humano é clonado e expresso tal como descrito em (A. Preparação de membranas de H1R), acima. As células transfectadas são seleccionadas, testados quanto à ligação a histamina, e seleccionadas. Células HEK293 GPRv53 50 são cultivadas até à confluência em DMEM/F12 (Gibco) suplementado com FBS a 5% e 500 µg/mL de G418 e lavadas com PBS de Dulbecco (Gibco) e colhidas por raspagem. As células inteiras são homogeneizadas com um homogeneizador de tecidos Polytron em tampão de ligação, Tris 50 mM pH 7,5. Lisados celulares, 50 µg, são incubados em placas com 96 poços com (3H)-histamina 3 nM e compostos em tampão de ligação durante 2 horas à temperatura ambiente. Os lisados são filtrados através de filtros de fibra de vidro (Perkin Elmer) com um colector de células Tomtec. Os filtros são contados com folhas de cintilador que fundem (Perkin Elmer) num contador de cintilações Wallac Trilux 1450 Microbeta durante 5 minutos.

Resultados farmacológicos

ELISA de cAMP

Células H3R8 HEK293 preparadas como descrito acima são cultivadas a uma densidade de 50000 células/poço e mantidas de um dia para o outro em DMEM/F12 (Gibco) suplementado com FBS a 5% e 500 µg/mL de G418. No dia seguinte o meio da cultura de tecidos é removido e

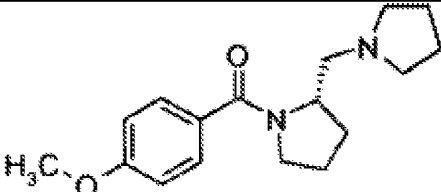
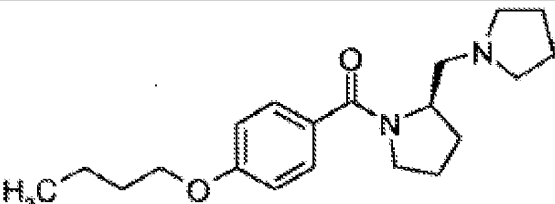
substituído com 50 μ L de meio de cultura de células contendo 3-isobutil-1-metilxantina (Sigma) 4mM e incubado durante 20 minutos à temperatura ambiente. Adiciona-se antagonistas em 50 μ L de meio de cultura de células e incuba-se durante 20 minutos à temperatura ambiente. O agonista R (-)a metil-histamina (RBI) numa resposta à dose de 1×10^{-10} a 1×10^{-5} é então adicionado aos poços em 50 μ L de meio de cultura de células e incuba-se durante 5 minutos à temperatura ambiente. Em seguida adiciona-se 50 μ L de meio de cultura de células contendo forskolina (Sigma) 20 μ M a cada poço e incuba-se durante 20 minutos à temperatura ambiente. O meio de cultura de tecidos é removido e as células são lisadas em HCl 0,1 M e o cAMP é medido por ELISA (Assay Designs, Inc.).

Ensaio de ligação a [35S]GTP γ [S]

A actividade antagonista de compostos seleccionados é testada quanto à inibição da ligação de [35S]GTP γ [S] a membranas H3R na presença de agonistas. Os ensaios são realizados à temperatura ambiente em HEPES 20 mM, NaCl 100 mM, MgCl₂ 5 mM e GDP 10 μ M a pH 7,4 num volume final de 200 μ L em placas Costar com 96 poços. As membranas isoladas de linha celular HEK293 que exprime H3R8 (20 μ g/poço) e GDP são adicionados a cada poço num volume de 50 μ L de tampão de ensaio e incubados durante 15 minutos à temperatura ambiente. Agonista R(-)alfa metil-histamina (RBI) numa resposta à dose desde 1×10^{-1} até 1×10^{-5} M ou concentração fixa de 100 nM são então adicionados aos poços

num volume de 50 μ L de tampão de ensaio e incubados durante 5 minutos à temperatura ambiente. GTP γ [35S] é adicionado a cada poço num volume de μ L de tampão de ensaio numa concentração final de 200 pM, seguido por adição de 50 μ L de 20 mg/mL de pérolas de SPA revestidas com WGA (Amersham). As placas são contadas num contador de cintilações Wallac Trilux 1450 Microbeta durante 1 minuto. Os compostos que inibem mais de 50% da ligação específica do ligando radioactivo ao receptor são diluídos em série para um K_i (nM). Os resultados estão apresentados adiante para o composto indicado.

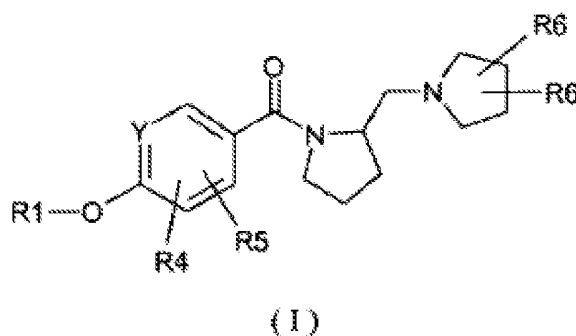
Tabela 2:

Exemplo	K_i (nM)
	73,6
	145

Lisboa, 21 de Janeiro de 2010

REIVINDICAÇÕES

1. Composto representado estruturalmente pela
Fórmula I



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável em que:

Y independentemente representa carbono ou azoto;

R1 é independentemente

-H, desde que quando R1 é H, e Y é carbono, e R5 é -H, então R4 não é flúor ligado a uma posição adjacente ao substituinte -OR1 no anel fenilo da molécula mãe; e ainda desde que quando R1 é H, e Y é carbono, e R4 é -H, então R5 não é flúor ligado a uma posição adjacente ao substituinte -OR1 no anel fenilo da molécula mãe,

-(C₁-C₇)alquilo (opcionalmente substituído com 1 a 4 halogéneos, ou em que R1 é -CH₃, então opcionalmente substituído com 1 a 3 halogéneos), desde que quando Y é carbono, então R1 não é -(CH₂)₃-Cl,

-(C₃-C₈)cicloalquilo (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogéneos), -(C₁-C₇)alquil-O-R₃,
-(C₁-C₇)alquil-S(O)₂-(C₁-C₃)alquilo,
-(C₁-C₇)alquil-C(O)-O-R₃, -(C₁-C₇)alquil-S(O)₂-
fenil(R₂)(R₃)(R₄), -(C₁-C₇)alquil-S-(C₁-C₇)alqui-
lo, -(C₁-C₇)alquil-(C₃-C₈)cicloalquilo,
-(C₁-C₇)alquil-O-fenil(R₂)(R₃)(R₄), -(C₂-C₇)al-
quil-fenil(R₂)(R₃)(R₄), -(C₂-C₇)alcenilo,
-(C₃-C₈)cicloalcenilo, -(C₂-C₇)alcenil-O-R₃,
-(C₂-C₇)alcenil-S(O)₂-(C₁-C₃)alquilo,
-(C₂-C₇)alcenil-C(O)-O-R₃, -(C₂-C₇)alcenil-S(O)₂-
fenil(R₂)(R₃)(R₄), -(C₂-C₇)alcenil-S-(C₁-C₇)alqui-
lo, -(C₂-C₇)alcenil-(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₂-C₇)-
alcenil-O-fenil(R₂)(R₃)(R₄),
-(C₂-C₇)alcenil-fenil(R₂)(R₃)(R₄), ou -fenilo
opcionalmente substituído uma ou duas vezes com
R₂, e independentemente opcionalmente substituído
uma ou duas vezes com R₃;

R₂ é independentemente em cada ocorrência

-H, -halogéneo, -(C₁-C₇)alquilo (opcionalmente
substituído com 1 a 3 halogéneos), -C(O)R₇,
-C(O)OR₇, -C(O)(C₃-C₈)cicloalquilo,
-OCF₃, -OR₇, -SR₇, -SO₂R₇, -SO₂CF₃, ou -S(O)R₇;

R₃ é independentemente em cada ocorrência

-H, ou -(C₁-C₄)alquilo (opcionalmente substituído
com 1 a 3 halogéneos);

R4 e R5 são independentemente em cada ocorrência

-H, -halogéneo, $-(C_1-C_3)$ (alquilo opcionalmente substituído com 1 a 3 halogéneos), ou

-OR3, desde que quando Y é azoto, então R4 ou R5 não estão ligados a Y,

R6 é independentemente em cada ocorrência

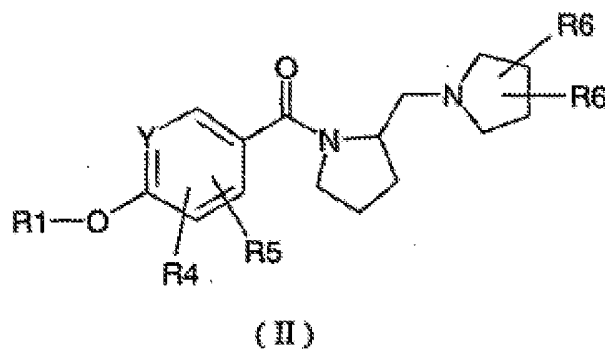
-H, -halogéneo, $-CF_3$, $-(C_1-C_3)$ alquilo (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogéneos), ou

-OR3; e

R7 é independentemente em cada ocorrência

-H, $-(C_1-C_7)$ alquilo, ou $-(C_2-C_7)$ alcenilo (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogéneos).

2. Composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula (II),



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um veículo farmaceuticamente aceitável, em que:

Y independentemente representa carbono ou azoto,

R1 é independentemente;

-H, -(C₁-C₇)alquilo, -(C₃-C₈)cicloalquilo,
-(C₁-C₇)alquil-O-R₃, -(C₁-C₇)alquil-S(O)₂-(C₁-C₃)-
alquilo, -(C₁-C₇)alquil-C(O)-O-R₃,
-(C₁-C₇)alquil-S(O)₂-fenil(R₂)(R₃)(R₄),
-(C₁-C₇)alquil-S-(C₁-C₇)alquilo,
-(C₁-C₇)alquil-(C₃-C₈)cicloalquilo,
-(C₁-C₇)alquil-O-fenil(R₂)(R₃)(R₄),
-(C₂-C₇)alquil-fenil(R₂)(R₃)(R₄),
-(C₂-C₇)alcenilo, -(C₃-C₈)cicloalcenilo,
-(C₂-C₇)alcenil-O-R₃, -(C₂-C₇)alcenil-S(O)₂-(C₁-
C₃)alquilo, -(C₂-C₇)alcenil-C(O)-O-R₃,
-(C₂-C₇)alcenil-S(O)₂-fenil(R₂)(R₃)(R₄),
-(C₂-C₇)alcenil-S-(C₁-C₇)alquilo,
-(C₂-C₇)alcenil-(C₃-C₈)cicloalquilo,
-(C₂-C₇)alcenil-O-fenil(R₂)(R₃)(R₄),
-(C₂-C₇)alcenil-fenil(R₂)(R₃)(R₄), ou -fenilo
opcionalmente substituído uma vez com R₂, e
independentemente opcionalmente substituído uma
ou duas vezes com R₃,

R2 é independentemente em cada ocorrência

-H, -halogéneo, -(C₁-C₇)alquilo, -C(O)R₇,
-C(O)OR₇, -C(O)(C₃-C₈)cicloalquilo, -OCF₃, -OR₇,
-SR₇, -SO₂R₇, -SO₂CF₃, ou -S(O)R₇,

R₃ é independentemente em cada ocorrência;

-H, ou -(C₁-C₃)alquilo,

R₄ e R₅ são independentemente em cada ocorrência

-H, -halogéneo, -(C₁-C₃)alquilo, ou -OR₃, desde
que quando Y é azoto, então R₄ ou R₅ não estão
ligados a Y,

R₆ é independentemente em cada ocorrência

-H, -halogéneo, -CF₃, -(C₁-C₃)alquilo, ou -OR₃,

R₇ é independentemente em cada ocorrência

-H, -(C₁-C₇)alquilo, ou -(C₂-C₇)alcenilo.

3. Composto ou sal de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que Y é carbono.

4. Composto ou sal de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que Y é azoto.

5. Composto ou sal de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, em que R1 é $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-(C_1-C_7)$ alquil-O-R3, $-(C_1-C_7)$ alquil-S(O)₂-(C₁-C₃)alquilo, $-(C_1-C_7)$ alquil-C(O)-O-R3, $-(C_1-C_7)$ alquil-S-(C₁-C₇)alquilo, $-(C_1-C_7)$ alquil-(C₃-C₈)cicloalquilo, ou $-(C_1-C_7)$ alquilo.

6. Composto ou sal de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, em que R1 é $-(C_1-C_7)$ alquil-O-fenil(R2) (R3) (R4), $-(C_2-C_7)$ alquil-fenil(R2) (R3) (R4), ou $-(C_1-C_7)$ alquil-S(O)₂-fenil(R2) (R3) (R4).

7. Composto ou sal de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, em que R1 é $-(C_2-C_7)$ alcenilo, $-(C_3-C_8)$ cicloalcenilo, $-(C_2-C_7)$ alcenil-O-R3, $-(C_2-C_7)$ alcenil-S(O)₂-(C₁-C₃)alquilo, $-(C_2-C_7)$ alcenil-C(O)-O-R3, $-(C_2-C_7)$ alcenil-S-(C₁-C₇)alquilo, ou $-(C_2-C_7)$ alcenil-(C₃-C₈)cicloalquilo.

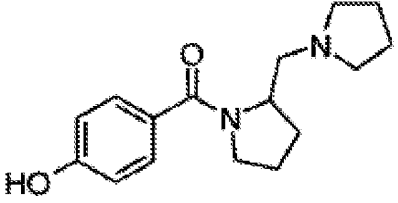
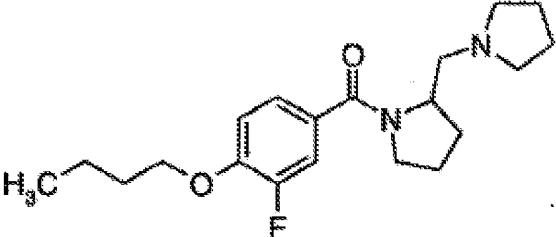
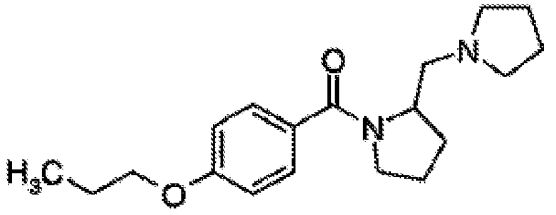
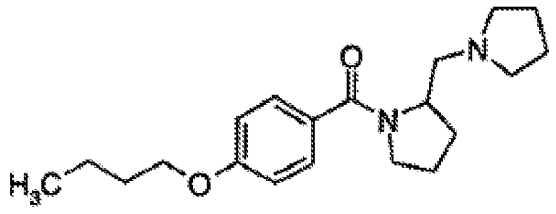
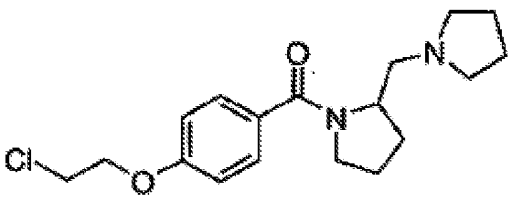
8. Composto ou sal de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, em que R1 é $-(C_2-C_7)$ alcenil-O-fenil(R2) (R3) (R4), $-(C_2-C_7)$ alcenil-fenil(R2) (R3) (R4), ou $-(C_2-C_7)$ alcenil-S(O)₂-fenil(R2) (R3) (R4).

9. Composto ou sal de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, em que R1 é -fenilo opcionalmente substituído uma ou duas vezes com R2, e independentemente opcionalmente substituído uma ou duas vezes com R3.

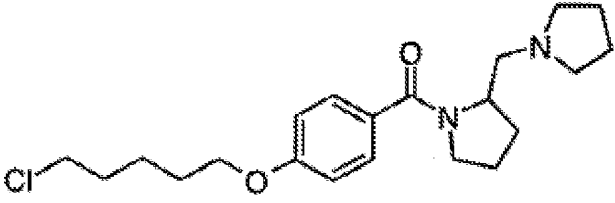
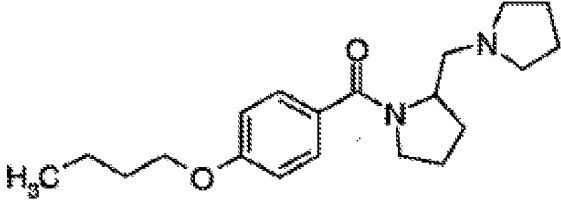
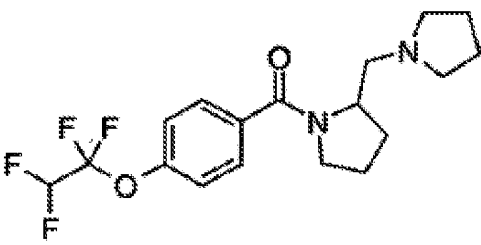
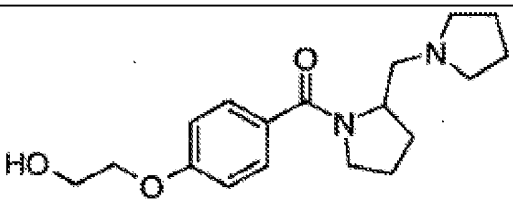
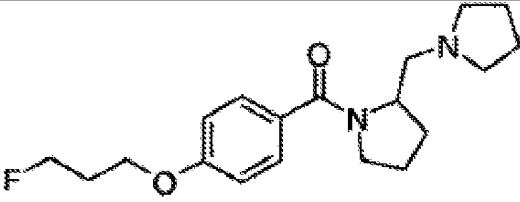
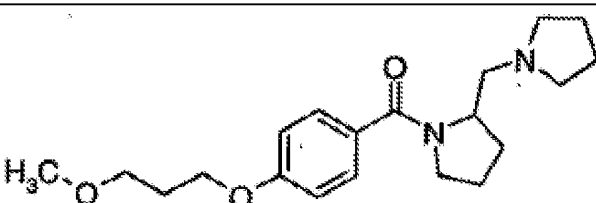
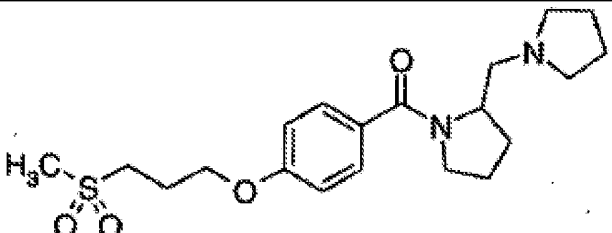
10. Composto ou sal de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 9, em que R4 é halogéneo.

11. Composto ou sal de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 10, em que uma ocorrência independente de R6 é -CH₃ e a segunda ocorrência independente de R6 é H.

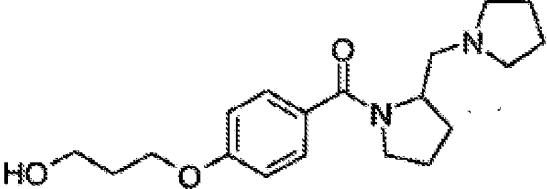
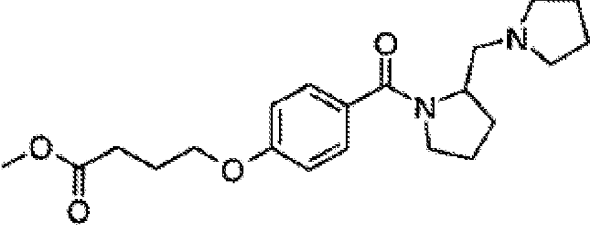
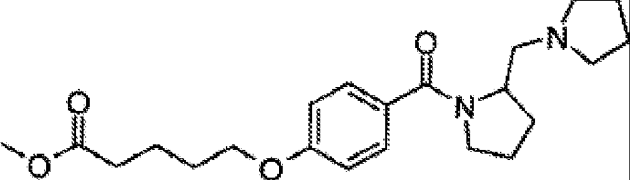
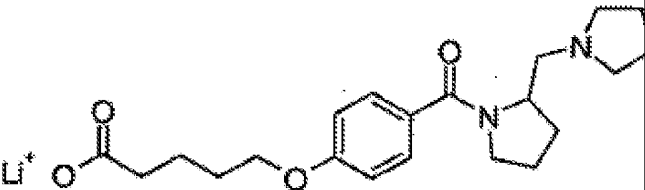
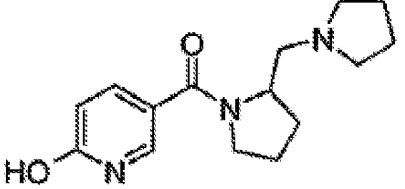
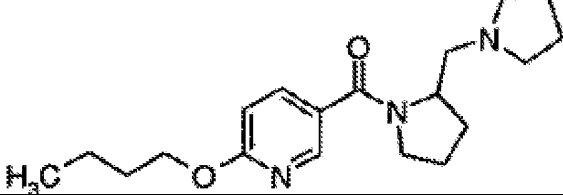
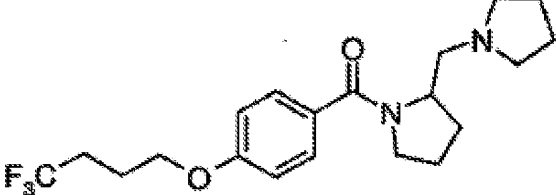
12. Composto de acordo com a reivindicação 1 seleccionado do grupo que consiste nas fórmulas X1 a X52:

Número da fórmula	Estrutura
X1	
X2	
X3	
X4	
X5	

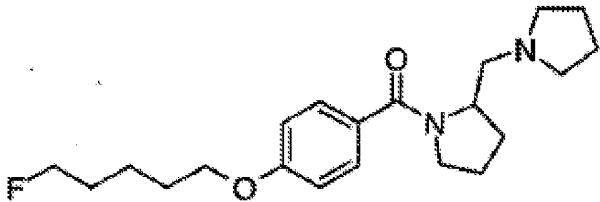
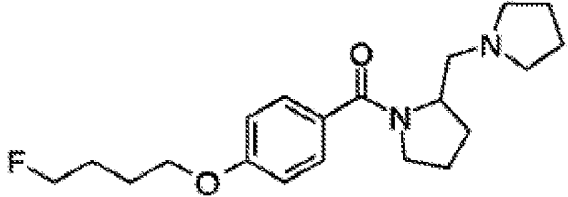
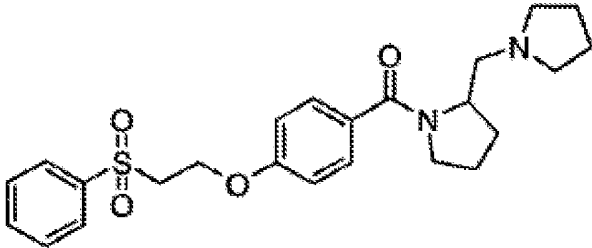
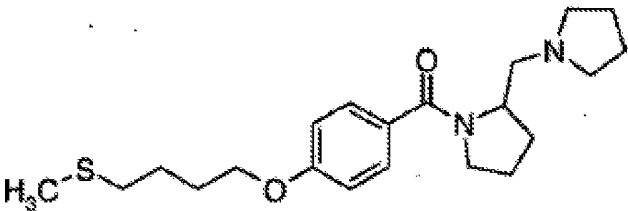
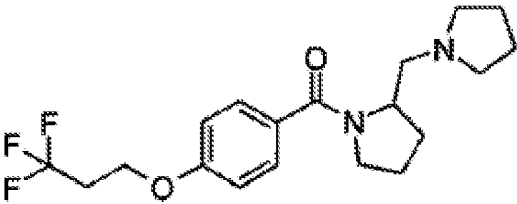
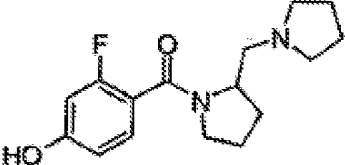
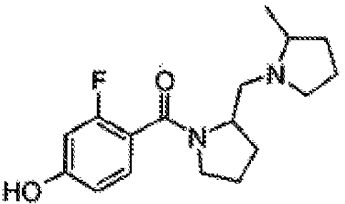
(continuação)

Número da fórmula	Estrutura
X6	 <chem>ClCCCCCOc1ccc(cc1)C(=O)N2CCCC2CN2CCCC2</chem>
X7	 <chem>COCCCCOc1ccc(cc1)C(=O)N2CCCC2CN2CCCC2</chem>
X8	 <chem>FC(F)(F)C(F)(F)Oc1ccc(cc1)C(=O)N2CCCC2CN2CCCC2</chem>
X9	 <chem>OCCOc1ccc(cc1)C(=O)N2CCCC2CN2CCCC2</chem>
X10	 <chem>FCCCCOc1ccc(cc1)C(=O)N2CCCC2CN2CCCC2</chem>
X11	 <chem>COC(CCO)Oc1ccc(cc1)C(=O)N2CCCC2CN2CCCC2</chem>
X12	 <chem>COS(=O)(=O)CCCCOc1ccc(cc1)C(=O)N2CCCC2CN2CCCC2</chem>

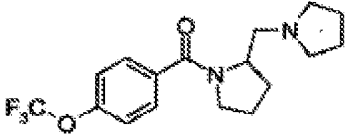
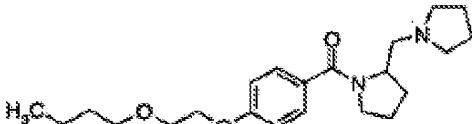
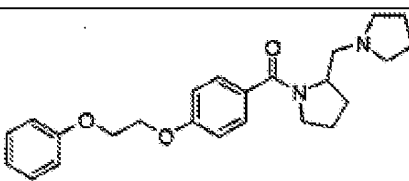
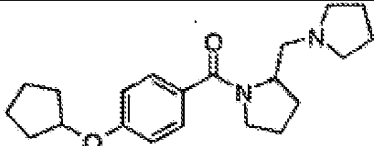
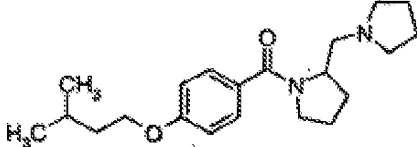
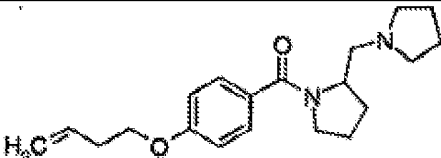
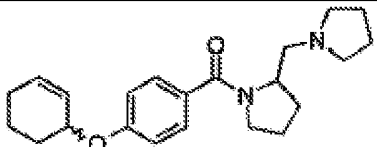
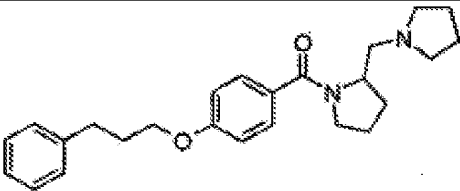
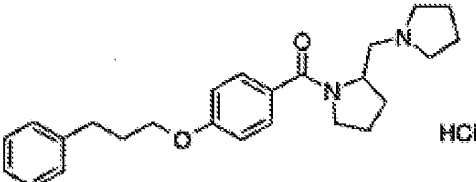
(continuação)

Número da fórmula	Estrutura
X13	
X14	
X15	
X16	
X17	
X18	
X19	

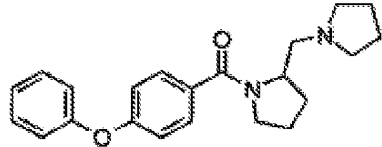
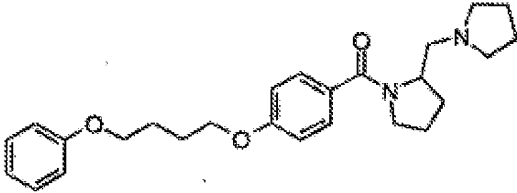
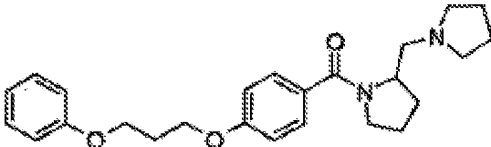
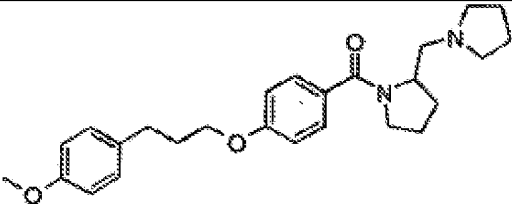
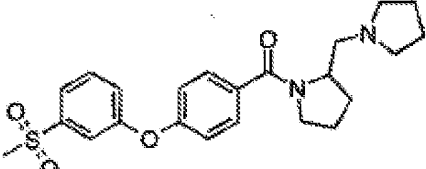
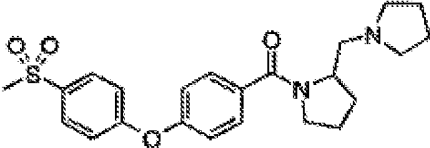
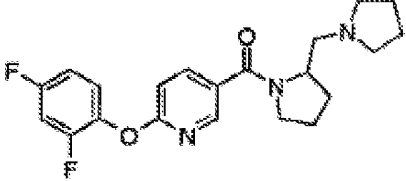
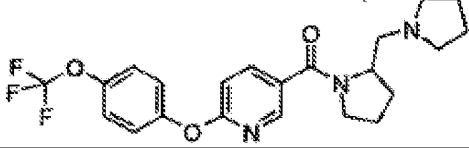
(continuação)

Número da fórmula	Estrutura
X20	
X21	
X22	
X23	
X24	
X25	
X26	

(continuação)

Número da fórmula	Estrutura
X36	 <chem>COc1ccc(cc1)C(=O)N(CCN2CCCC2)c3ccccc3</chem>
X37	 <chem>COCCOCCOc1ccc(cc1)C(=O)N(CCN2CCCC2)c3ccccc3</chem>
X38	 <chem>c1ccccc1OCCOc2ccc(cc2)C(=O)N(CCN3CCCC3)c4ccccc4</chem>
X39	 <chem>C1CCCC1Oc2ccc(cc2)C(=O)N(CCN3CCCC3)c4ccccc4</chem>
X40	 <chem>CC(C)CCOc1ccc(cc1)C(=O)N(CCN2CCCC2)c3ccccc3</chem>
X41	 <chem>C=CCOc1ccc(cc1)C(=O)N(CCN2CCCC2)c3ccccc3</chem>
X42	 <chem>C1CCCCC1Oc2ccc(cc2)C(=O)N(CCN3CCCC3)c4ccccc4</chem>
X43	 <chem>c1ccccc1OCCOc2ccc(cc2)C(=O)N(CCN3CCCC3)c4ccccc4</chem>
X44	 <chem>c1ccccc1OCCOc2ccc(cc2)C(=O)N(CCN3CCCC3)c4ccccc4.[H]</chem>

(continuação)

Número da fórmula	Estrutura
X45	
X46	
X47	
X48	
X49	
X50	
X51	
X52	

ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

13. Composto de acordo com a reivindicação 1, seleccionado do grupo que consiste em

(4-Hidroxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;

S-(4-Butoxi-3-fluoro-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;

(4-Propoxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;

(4-Butoxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetilpirrolidin-1-il)-metanona;

[4-(2-Cloro-etoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;

[4-(5-Cloro-pentiloxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;

(4-Butoxi-fenil)-(2-(R)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;

(S)-(2-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-[4-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil]-metanona;

[4-(2-Hidroxi-etoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;

[4-(3-Fluoro-propoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona, sal cloridrato;

[4-(3-Metoxi-propoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona, sal trifluoroacetato;

[4-(3-Metanossulfonil-propoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;

[4-(3-Hidroxi-propoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;

Éster metílico do ácido 4-[4-(S)(+)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidino-1-carbonil)-fenoxi]-butírico;

Éster metílico do ácido 5-[4-(S)(+)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidino-1-carbonil)-fenoxi]-pentanóico;

Ácido 5-[4-(S)(+)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidino-1-carbonil)-fenoxi]-pentanóico, sal de lítio;

(6-Hidroxi-piridin-3-il)-(S)(+)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;

(6-Butoxi-piridin-3-il)-(S)(+)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;

(2-(S)-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-[4-(4,4,4-trifluoro-butoxi)-fenil]-metanona;

[4-(5-Fluoro-pentiloxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;

[4-(4-Fluoro-butoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona, trifluoroacetato;

[4-(2-Benzenossulfonil-etoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona, trifluoroacetato;

[4-(4-Metilsulfanil-butoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona, trifluoroacetato;

(2-(S)-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-[4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenil]-metanona, trifluoroacetato;

(2-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;

(2-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona;

(4-Pentiloxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;

5-Metoxi-2-metileno-1-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-pent-3-en-1-ona;
(4-Isobutoxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
(4-Isopropoxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
(4-Ciclo-hexilmetoxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
(4-Heptiloxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
(4-Difluorometoxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
(4-Etoxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
(4-Hexiloxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
(S)-(2-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-(4-trifluorometoxi-fenil)-metanona;
[4-(2-Butoxi-etoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
[4-(2-Fenoxi-etoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
(4-Ciclopentiloxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
[4-(3-Metil-butoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
(4-But-3-eniloxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
[4-(Ciclo-hex-2-eniloxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;

[4-(3-Fenil-propoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;

[4-(3-Fenil-propoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona, sal cloridrato;

(4-Fenoxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;

[4-(4-Fenoxi-butoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona, trifluoroacetato;

{4-[3-(4-Metoxi-fenil)-propoxi]-fenil}-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona, trifluoroacetato;

[4-(3-Metanossulfonil-fenoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona, cloridrato;

[4-(4-Metanossulfonil-fenoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona, cloridrato;

(S)-[6-(2,4-Difluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona, sal dicloridrato; e

(S)-(2-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-[6-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona, sal dicloridrato;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

14. Composição farmacêutica que compreende um composto ou sal de acordo com qualquer das reivindicações 2 a 13 e um veículo farmaceuticamente aceitável.

15. Composto de fórmula I, ou um seu sal, de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 13, para utilização em terapêutica.

16. Composto de fórmula I, ou um seu sal, de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 13, para utilização no tratamento de uma doença do sistema nervoso.

17. Composto de fórmula I, ou um seu sal, de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 13, para utilização no tratamento ou prevenção da obesidade.

18. Utilização de um composto de fórmula I, ou de um seu sal, de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 13, para o fabrico de um medicamento para tratamento de uma doença do sistema nervoso.

Lisboa, 21 de Janeiro de 2010

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- | | |
|----------------|-------------------|
| * US 6066268 B | * WO 9638141 A |
| * EP 197840 A | * WO 9638142 A |
| * EP 494010 A | * WO 2002076925 A |
| * WO 9729092 A | * EP 838448 A |

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- | | |
|---|--|
| * Oda T. et al. <i>J.Biol.Chem.</i> , 2000, vol. 275 (47), 36781-6 | * Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice, 1974, 109-120 |
| * Ganellin et al. <i>Ars Pharmaceutica</i> , 1995, vol. 36 (3), 455-468 | * Berge, S.M ; Bighley, L.D. ; Monkhouse, D.C. Pharmaceutical Salts. <i>J. Pharm. Sci.</i> , 1977, vol. 66 (1) |
| * J. Jacques et al. <i>Enantiomers, Racemates, and Resolutions</i> . John Wiley and Sons, Inc, 1981 | * Berge, S.M ; Bighley, L.D. ; Monkhouse, D.C. <i>J. Pharm. Sci.</i> , 1977, vol. 66, 1 |
| * E.L. Eliel ; S.H. Wilen. <i>Stereochemistry of Organic Compounds</i> . Wiley-Interscience, 1994 | * Klausner ; Bodansky. <i>Synthesis</i> , 1972, vol. 9, 453-469 |