



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

(21) **PI0608653-5 A2**

(22) Data de Depósito: 28/03/2006  
(43) Data da Publicação: 30/11/2010  
(RPI 2082)



(51) *Int.Cl.:*  
C07D 207/09  
C07D 401/06  
A61K 31/4025  
A61P 3/04

(54) Título: **COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO OU UM SAL DO MESMO**

(30) Prioridade Unionista: 01/04/2005 US 60/667582

(73) Titular(es): ELI LILLY AND COMPANY

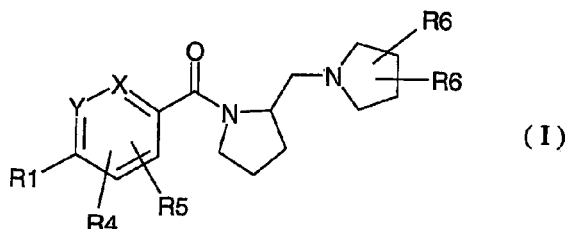
(72) Inventor(es): Cynthia Darshini Jesudason, Lisa Selsam Beavers, Philip Arthur Hipkind, Richard Todd Pickard, Robert Alan Gadski, Takako Takakuwa, William Joseph Hornback

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT US2006011320 de 28/03/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/107661 de 12/10/2006

(57) Resumo: COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO OU UM SAL DO MESMO A presente invenção diz respeito a novos compostos da Fórmula (1) ou sais destes farmaceuticamente aceitáveis que têm antagonista do receptor de histamina H3 ou atividade de agonista inverso, assim como métodos e intermediários para preparar tais compostos. Em uma outra forma de realização, a invenção diz respeito as composições farmacêuticas compreendendo os compostos da Fórmula (1) assim como métodos de usar estas composições para tratar a obesidade, deficiências cognitivas, narcolepsia, e outras doenças relacionadas com receptor de histamina H3.



“COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO OU UM SAL DO MESMO”

5 Este pedido de patente reivindica o benefício do Pedido de Patente Provisório dos Estados Unidos Nº 60/667,582 depositado em 1 de abril de 2005.

10 A presente invenção diz respeito a novos compostos de aril-metanona-pirrolidinil-metil-pirrolidinila substituídos, e ao uso destes compostos como composições farmacêuticas, às composições farmacêuticas que compreendem os compostos, aos métodos de tratamento que utilizam estes compostos e composições, e aos intermediários e métodos para fabricar tais compostos.

15 O receptor de histamina H3 é relativamente específico de neurônio e inibe a realização de um número de monoaminas, incluindo histamina. O receptor de histamina H3 é um auto-receptor pré-sináptico e hetero-receptor localizado tanto no sistema nervoso central quanto no periférico. O receptor de histamina H3 regula a liberação de histamina e outros neurotransmissores, tais como  
20 serotonina e acetilcolina. Estes são exemplos de respostas mediadas pelo receptor de histamina H3. A evidência recente sugere que o receptor H3 mostra atividade intrínseca, constitutiva, *in vitro* assim como *in vivo* (isto é, é ativo na ausência de um agonista). Os compostos que atuam como agonistas inversos podem inibir  
25 esta atividade. Um antagonista do receptor de histamina H3 ou agonista inverso seria portanto esperado aumentar a liberação de neurotransmissores regulados pelo receptor de H3 no cérebro. Um agonista do receptor H3 de histamina, ao contrário, leva a uma inibição da biossíntese de histamina e uma inibição da

liberação de histamina e também de outros neurotransmissores tais como serotonina e acetilcolina. Estas descobertas sugerem que os agonistas, agonistas inversos, e antagonistas do receptor de histamina H3 podem ser mediadores importantes da atividade neuronal, e das atividades de outras células que podem expressar este receptor. O agonismo inverso ou antagonismo seletivo do receptor de histamina H3 eleva os níveis cerebrais de histamina, e de outras monoaminas, e inibe as atividades tais como o consumo de alimento enquanto minimiza as consequências periféricas não específicas. Por este mecanismo, induzem uma vigília prolongada, função cognitiva melhorada, redução na ingestão de alimento e normalização de reflexos vestibulares. Conseqüentemente, o receptor de histamina H3 é um alvo importante para novos produtos terapêuticos na mal de Alzheimer, ajustes de humor e atenção, deficiências cognitivas, obesidade, vertigem, esquizofrenia, epilepsia, distúrbios do sono, narcolepsia e indisposição durante viagens.

A histamina medeia a sua atividade por intermédio de quatro subtipos de receptor, H1R, H2R, H3R e um receptor recém identificado designado GPRv53 [(Oda T., *et al.*, J. Biol. Chem. 275 (47): 36781-6 (2000)], e os nomes alternativos para este receptor são PORT3 ou H4R. Embora ligandos relativamente seletivos tenham sido desenvolvidos para H1R, H2R e H3R, poucos ligandos específicos foram desenvolvidos que pudessem distinguir H3R de GPRv53. GPRv53 é um receptor amplamente distribuído encontrado em níveis altos em leucócitos humanos. A ativação ou inibição deste receptor pode resultar em efeitos colaterais indesejáveis quando do alvejamento do antagonismo do receptor H3R. A identificação do receptor H4R mudou fundamentalmente a biologia da histamina e deve ser considerada no desenvolvimento de antagonistas do receptor de histamina H3.

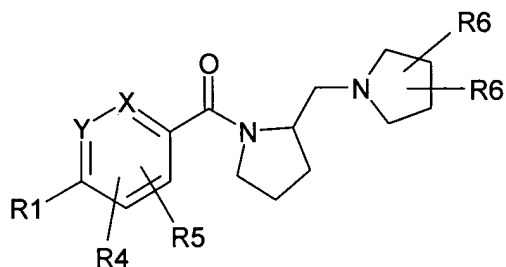
Alguns antagonistas do receptor de histamina H3 foram criados que foram parecidos com a histamina por possuírem um anel de imidazol no geral substituído na posição 4(5) (Ganellin *et al.*, Ars

Pharmaceutica, 1995, 36: 3, 455-468). Uma variedade de patentes e pedidos de patente direcionadas aos antagonistas e agonistas tendo tais estruturas incluem a EP 197840, EP 494010, WO 97/29092, WO 96/38141, e WO 96/38142. Estes compostos contendo imidazol têm a desvantagem de penetração da barreira hemato-encefálica deficiente, interação com proteínas de citocromo P-450, e toxicidades hepática e ocular. Recentemente outros ligandos de imidazol e não imidazol do receptor de histamina H3 foram descritos, tais como aqueles na WO 2002076925. Os compostos da presente invenção diferem em estrutura dos compostos descritos na técnica.

Permanece uma necessidade quanto a tratamentos melhorados usando agentes farmacêuticos alternativos ou melhorados que atuam como agonistas, agonistas inversos, ou antagonistas do receptor de histamina H3, para modular a atividade do receptor de H3, e tratar as doenças que poderiam se beneficiar da modulação do receptor de H3. A presente invenção fornece uma tal contribuição para a técnica com base na descoberta de que uma nova classe de compostos de aril-metanona-pirrolidinilmetil-pirrolidinila substituídos tem uma alta afinidade, atividade seletiva, e potente no receptor de histamina H3. A invenção objeto é distinta nas estruturas particulares e suas atividades.

## SUMÁRIO DA INVENÇÃO

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



( I )

ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que:  
Y independentemente representa carbono ou nitrogênio;

X independentemente representa carbono ou nitrogênio, contanto que pelo menos um de Y ou X seja carbono;

R<sup>1</sup> é independentemente

-halogênio, -CN, -NO<sub>2</sub>, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios), -cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O)-O-R<sub>3</sub>, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-S-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -C(O)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -C(O)-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -C(O)-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -S-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -S-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -S-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -S-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -S-alquenila(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>), -S-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -SO<sub>2</sub>-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -S(O)R<sub>7</sub>, -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>), -cicloalquenila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O)-O-R<sub>3</sub>, -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-S-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), ou -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>);

R<sub>2</sub> é independentemente em cada ocorrência

-H, -halogênio, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios), -C(O)R<sub>7</sub>, -C(O)OR<sub>7</sub>, -C(O)cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -OCF<sub>3</sub>, -OR<sub>7</sub>, -SR<sub>7</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, ou -S(O)R<sub>7</sub>;

R<sub>3</sub> é independentemente em cada ocorrência

-H, ou -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios);

R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> são independentemente em cada ocorrência

-H, -halogênio, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios), ou -OR<sub>3</sub>, contanto que onde Y é nitrogênio, então R<sub>4</sub> ou R<sub>5</sub> não sejam ligados a Y, e contanto que onde X é nitrogênio, então R<sub>4</sub> ou R<sub>5</sub> não sejam ligados a X;

R6 é independentemente em cada ocorrência

-H, -halogênio, -CF<sub>3</sub>, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios), ou -OR<sub>3</sub>; e

R7 é independentemente em cada ocorrência

5        -H, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios), ou -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>).

A presente invenção fornece compostos que mostram uma ligação seletiva de alta afinidade ao receptor de histamina H<sub>3</sub>, e assim os compostos são úteis como antagonistas do receptor de histamina H<sub>3</sub> ou antagonistas inversos. Em um outro aspecto, a presente invenção fornece compostos que são úteis como antagonistas seletivos ou antagonistas inversos do receptor de histamina H<sub>3</sub> mas tem pouca ou nenhuma afinidade de ligação de GPRv53. Além disso, a presente invenção fornece um método para o tratamento de um distúrbio do sistema nervoso, que compreende administrar a

10        um paciente em necessidade deste uma quantidade eficaz de um composto da fórmula I. A presente invenção fornece ainda um método para o tratamento da obesidade ou distúrbios cognitivos, que compreende administrar a um paciente em necessidade deste uma quantidade eficaz de um composto da fórmula I. Ainda em um outro aspecto, a presente invenção fornece as

15        composições farmacêuticas que compreendem antagonistas ou antagonistas inversos do receptor de histamina H<sub>3</sub>.

## 20        DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Em uma forma de realização, a presente invenção fornece compostos da Fórmula I como descritos em detalhes acima. Embora todos os

25        compostos da presente invenção sejam úteis, certos dos compostos são particularmente interessantes e são preferidos.

Em uma forma de realização preferida a presente invenção fornece um composto estruturalmente representado pela Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que: Y independentemente

representa carbono; X independentemente representa carbono;

R1 é independentemente

-halogênio, -CN, -NO<sub>2</sub>, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios), -cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O)-O-R<sub>3</sub>, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-S-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -C(O)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -C(O)-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -C(O)-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -S-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -S-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -S-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -S-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -S-alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>), -S-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -SO<sub>2</sub>-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -S(O)R<sub>7</sub>, -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>); -cicloalquenila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O)-O-R<sub>3</sub>, -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-S-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), ou -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>);

R2 é independentemente em cada ocorrência

- H, -halogênio, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios); -C(O)R<sub>7</sub>, -C(O)OR<sub>7</sub>, -C(O)cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -OCF<sub>3</sub>, -OR<sub>7</sub>, -SR<sub>7</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, ou -S(O)R<sub>7</sub>;

R3 é independentemente em cada ocorrência

-H, ou -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios);

R4 e R5 são independentemente em cada ocorrência

-H, -halogênio, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios), ou -OR<sub>3</sub>, contanto que onde Y é nitrogênio, então R4 ou R5 não sejam ligados a Y, e

contanto que onde X é nitrogênio, então R4 ou R5 não sejam ligados a X;

R6 é independentemente em cada ocorrência

-H, -halogênio, -CF<sub>3</sub>, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios), ou

-OR<sub>3</sub>; e

5 R7 é independentemente em cada ocorrência

-H, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios), ou

-alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>).

10 Em uma forma de realização preferida a presente invenção fornece um composto estruturalmente representado pela Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

Y independentemente nitrogênio; X independentemente representa carbono;

R1 é independentemente

15 -halogênio, -CN, -NO<sub>2</sub>, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios), -cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O)-O-R<sub>3</sub>, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-S-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -C(O)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -C(O)-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -C(O)-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -S-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -S-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -S-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -S-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -S-alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>), -S-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -SO<sub>2</sub>-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -S(O)R<sub>7</sub>, -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>), -cicloalquenila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O)-O-R<sub>3</sub>, -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-S-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), ou -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>);

20

25

R2 é independentemente em cada ocorrência

-H, -halogênio, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios), -C(O)R<sub>7</sub>, -C(O)OR<sub>7</sub>, -C(O)cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -OCF<sub>3</sub>, -OR<sub>7</sub>, -SR<sub>7</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, ou -S(O)R<sub>7</sub>;

R<sub>3</sub> é independentemente em cada ocorrência

5                    -H, ou -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios);

R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> são independentemente em cada ocorrência

10                    -H, -halogênio, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios), ou -OR<sub>3</sub>, contanto que onde Y é nitrogênio, então R<sub>4</sub> ou R<sub>5</sub> não sejam ligados a Y, e contanto que onde X é nitrogênio, então R<sub>4</sub> ou R<sub>5</sub> não sejam ligados a X;

R<sub>6</sub> é independentemente em cada ocorrência

15                    -H, -halogênio, -CF<sub>3</sub>, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios), ou -OR<sub>3</sub>; e

R<sub>7</sub> é independentemente em cada ocorrência

-H, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios), ou

-alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>).

20                    Em uma forma de realização preferida a presente invenção fornece um composto estruturalmente representado pela Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

Y independentemente carbono; X independentemente representa nitrogênio;

25                    R<sub>1</sub> é independentemente

-halogênio, -CN, -NO<sub>2</sub>, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios), -cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O)-O-R<sub>3</sub>, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-S-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-

cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -C(O)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -C(O)-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -C(O)-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -S-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -S-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -S-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -S-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -S-alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>), -S-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -SO<sub>2</sub>-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -S(O)R<sub>7</sub>, -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>), -cicloalquenila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O)-O-R<sub>3</sub>, -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-S-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), ou -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>);

R<sub>2</sub> é independentemente em cada ocorrência

- H, -halogênio, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios), -C(O)R<sub>7</sub>, -C(O)OR<sub>7</sub>, -C(O)cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -OCF<sub>3</sub>, -OR<sub>7</sub>, -SR<sub>7</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, ou -S(O)R<sub>7</sub>;

R<sub>3</sub> é independentemente em cada ocorrência

-H, ou -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios);

R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> são independentemente em cada ocorrência

-H, -halogênio, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios), ou -OR<sub>3</sub>, contanto que onde Y é nitrogênio, então R<sub>4</sub> ou R<sub>5</sub> não sejam ligados a Y, e contanto que onde X é nitrogênio, então R<sub>4</sub> ou R<sub>5</sub> não sejam ligados a X;

R<sub>6</sub> é independentemente em cada ocorrência

-H, -halogênio, -CF<sub>3</sub>, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios), ou -OR<sub>3</sub>; e

R<sub>7</sub> é independentemente em cada ocorrência

-H, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios), ou

-alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>).

Em uma forma de realização preferida a presente invenção fornece um composto estruturalmente representado pela Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que: Y independentemente representa carbono ou nitrogênio; X independentemente representa carbono ou nitrogênio, contanto que pelo menos um de Y ou X seja carbono;

R1 é independentemente

-halogênio, -CN, -NO<sub>2</sub>, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios), -cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -C(O)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -C(O)-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -C(O)-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -S-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -S-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -S-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -S-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -S-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -SO<sub>2</sub>-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, ou -S(O)R<sub>7</sub>;

R2 é independentemente em cada ocorrência

-H, -halogênio, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios),

-C(O)R<sub>7</sub>, -C(O)OR<sub>7</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sub>7</sub>, -SR<sub>7</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, ou -S(O)R<sub>7</sub>;

R3 é independentemente em cada ocorrência

-H, ou -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios);

R4 é -H ou -halogênio; R5 é -H ou -halogênio,

contanto que onde Y é nitrogênio, então R4 ou R5 não sejam ligados a Y, e contanto que onde X é nitrogênio, então R4 ou R5 não sejam ligados a X;

R6 é -H em cada ocorrência, e R6 é -CH<sub>3</sub> na segunda ocorrência; e

R7 é independentemente em cada ocorrência

-H ou -alquila ( $C_1-C_3$ ) (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios).

Outras formas de realização da invenção são fornecidas em que cada uma das formas de realização aqui descritas acima é mais limitada como descrito nas seguintes preferências. Especificamente, cada uma das preferências abaixo é independentemente combinada com cada uma das formas de realização acima, e a combinação particular fornece uma outra forma de realização em que a variável indicada na preferência é narrada de acordo com a preferência. Além disso, a invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende os compostos de novas formas de realização criadas pelas combinações das formas de realização aqui descritas acima com as preferências limitantes abaixo, e um carreador farmaceuticamente aceitável.

Preferivelmente Y é carbono. Preferivelmente Y é nitrogênio.  
Preferivelmente X é carbono. Preferivelmente X é nitrogênio.

Preferivelmente R1 é -halogênio, -alquila ( $C_1-C_7$ ) (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios), -cicloalquila ( $C_3-C_8$ ), -alquila ( $C_1-C_7$ )-S(O)<sub>2</sub>-alquila ( $C_1-C_3$ ), -alquila ( $C_1-C_7$ )-C(O)-O-R3, -alquila ( $C_1-C_7$ )-S-alquila ( $C_1-C_7$ ), -alquila ( $C_1-C_7$ )-cicloalquila ( $C_3-C_8$ ), -C(O)-alquila ( $C_1-C_7$ ), -S-alquila ( $C_1-C_7$ ), -S(O)R7, -C(O)-cicloalquila ( $C_3-C_8$ ), -S-cicloalquila ( $C_3-C_8$ )-alquila ( $C_1-C_7$ ), ou -S-cicloalquila ( $C_3-C_8$ ).

Preferivelmente R1 é -alquila ( $C_1-C_7$ )-S(O)<sub>2</sub>-fenila(R2)(R2)(R2), -alquila ( $C_1-C_7$ )-fenila(R2)(R2)(R2), -C(O)-fenila(R2)(R2)(R2), -alquila ( $C_1-C_7$ )-C(O)-fenila(R2)(R2)(R2), -S-alquila ( $C_1-C_7$ )-fenila(R2)(R2)(R2), -S-fenila(R2)(R2)(R2), -SO<sub>2</sub>-fenila(R2)(R2)(R2), ou -SO<sub>2</sub>R7.

Preferivelmente R1 é -halogênio. Preferivelmente R1 é -alquila ( $C_1-C_7$ ) (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios), -cicloalquila ( $C_3-C_8$ ), ou -alquila ( $C_1-C_7$ )-cicloalquila ( $C_3-C_8$ ).

Preferivelmente R2 é independentemente em cada ocorrência -H, -halogênio, -alquila ( $C_1-C_7$ ) (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios),  $-C(O)R_7$ ,  $-C(O)OR_7$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OR_7$ ,  $-SR_7$ ,  $-SO_2R_7$ ,  $-SO_2CF_3$ , ou  $-S(O)R_7$ .

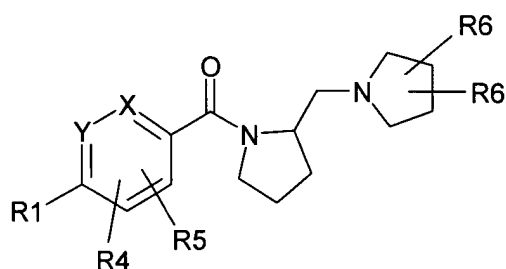
5 Preferivelmente R2 é independentemente em cada ocorrência -H, -halogênio, ou -alquila ( $C_1-C_3$ ) (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios). Preferivelmente R2 é independentemente em cada ocorrência -H.

10 Preferivelmente R4 e R5 são independentemente em cada ocorrência -H. Preferivelmente R4 e R5 são independentemente em cada ocorrência -H ou -halogênio. Preferivelmente R4 e R5 são independentemente em cada ocorrência -halogênio ou -(alquila ( $C_1-C_3$ ) opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios). Preferivelmente R4 é hidrogênio e R5 é -halogênio.

15 Preferivelmente R6 é independentemente em cada ocorrência -H. Preferivelmente R6 é independentemente em cada ocorrência -H ou -alquila ( $C_1-C_3$ ) (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios). Preferivelmente R6 é independentemente em cada ocorrência -H ou  $-CH_3$  (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios). Preferivelmente uma ocorrência de R6 é -H e a segunda ocorrência do R6 é  $-CH_3$  (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios). Preferivelmente uma ocorrência de R6 é -  
20 H e a segunda ocorrência do R6 é  $-CH_3$ .

Preferivelmente R7 é independentemente em cada ocorrência -H, ou -alquila ( $C_1-C_3$ ) (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios).

Em uma outra forma de realização, a presente invenção é um composto estruturalmente representado pela Fórmula I:



( I )

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:

Y independentemente representa carbono ou nitrogênio,

X independentemente representa carbono ou nitrogênio,  
contanto que pelo menos um de Y ou X seja carbono,

5 R1 é independentemente

-halogênio, -CN, -NO<sub>2</sub>, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>),  
-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O)-O-R<sub>3</sub>, -alquila  
(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-S-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alquila  
(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -C(O)-  
10 fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -C(O)-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -C(O)-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -  
alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -S-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -S-alquila (C<sub>1</sub>-  
C<sub>7</sub>)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -S-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -S-  
cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -S-alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>), -S-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), SO<sub>2</sub>-  
fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -S(O)R<sub>7</sub>, -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>), -cicloalquenila  
15 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O)-O-  
R<sub>3</sub>, -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-S-alquila  
(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), ou -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-  
fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>),

R2 é independentemente em cada ocorrência

20 -H, -halogênio, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -C(O)R<sub>7</sub>, -C(O)OR<sub>7</sub>, -  
C(O)cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -OCF<sub>3</sub>, -OR<sub>7</sub>, -SR<sub>7</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, ou -S(O)R<sub>7</sub>,

R3 é independentemente em cada ocorrência;

-H, ou -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

R4 e R5 são independentemente em cada ocorrência

25 -H, -halogênio, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), ou -OR<sub>3</sub>,

contanto que onde Y é nitrogênio, então R4 ou R5 não sejam  
ligados a Y, e contanto que onde X é nitrogênio, então R4 ou R5 não sejam  
ligados a X,

R6 é independentemente em cada ocorrência

-H, -halogênio, -CF<sub>3</sub>, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), ou -OR<sub>3</sub>,

R<sub>7</sub> é independentemente em cada ocorrência

-H, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), ou -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>).

Em uma forma de realização, a presente invenção fornece  
 5 compostos da Fórmula I como descritos em detalhes acima. Embora todos os compostos da presente invenção são úteis, certos dos compostos são particularmente interessantes e são preferidos. A seguinte lista apresenta vários grupos dos compostos preferidos. Será entendido que cada uma das listas pode ser combinada com outras listagens para criar grupos adicionais de  
 10 formas de realização preferidas. Outras formas de realização são,

1. em que Y é carbono,
2. em que Y é nitrogênio,
3. em que X é carbono,
4. em que X é nitrogênio,
- 15 5. em que ambos Y e X são carbono,
6. em que R<sub>1</sub> é -halogênio, -CN, -NO<sub>2</sub>, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O)-O-R<sub>3</sub>, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-S-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>),  
 20 -C(O)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -C(O)-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -C(O)-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -S-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -S-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -S-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -S-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -S-alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>), -S-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -SO<sub>2</sub>-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -S(O)R<sub>7</sub>, -alquenila  
 25 (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>), -cicloalquenila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O)-O-R<sub>3</sub>, -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-S-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), ou -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>),
7. em que R<sub>1</sub> é -halogênio, -CN, -NO<sub>2</sub>, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -

cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O)-O-R<sub>3</sub>, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-S-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -C(O)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), - C(O)-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -  
 5 C(O)-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O)-fenila-(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -S-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -S-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -S-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -S-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -S-alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>), -S-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -SO<sub>2</sub>-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, ou -S(O)R<sub>7</sub>,

8. em que R<sub>1</sub> é -halogênio, -CN, -NO<sub>2</sub>, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -  
 10 cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O)-O-R<sub>3</sub>, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-S-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -C(O)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), - C(O)-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -C(O)-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), ou -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>),

15 9. em que R<sub>1</sub> é -S-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -S-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -S-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -S-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -S-alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>), -S-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -SO<sub>2</sub>-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, ou -S(O)R<sub>7</sub>,

20 10. em que R<sub>1</sub> é -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>), -cicloalquenila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O)-O-R<sub>3</sub>, -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-S-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), ou -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>),

25 11. em que R<sub>2</sub> é - H, - halogênio, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -C(O)R<sub>7</sub>, -C(O)OR<sub>7</sub>, -C(O)cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -OCF<sub>3</sub>, -OR<sub>7</sub>, -SR<sub>7</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, ou -S(O)R<sub>7</sub>,

12. em que uma ocorrência independente de R<sub>2</sub> é - H, - halogênio, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), - C(O)R<sub>7</sub>, -C(O)OR<sub>7</sub>, -C(O)cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -OCF<sub>3</sub>, -OR<sub>7</sub>, -SR<sub>7</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, - SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, ou -S(O)R<sub>7</sub>, e uma segunda

ocorrência independente de R2 é - H, - halogênio, ou -alquila ( $C_1-C_7$ ), e uma terceira ocorrência independente de R2 é -H ou - halogênio,

13. em que uma ocorrência independente de R2 é  $-SO_2R_7$ ,  $-SO_2CF_3$ , ou  $-S(O)R_7$ , e uma segunda ocorrência independente de R2 é - H, - halogênio, ou -alquila ( $C_1-C_7$ ), e uma terceira ocorrência independente de R2 é -H ou -halogênio,

14. em que R3 é -H, ou -alquila ( $C_1-C_3$ ),

15. em que R3 é -alquila ( $C_1-C_3$ ),

16. em que R4 e R5 são independentemente H, - halogênio, -alquila ( $C_1-C_3$ ), ou,  $-OR_3$ , contanto que onde Y é nitrogênio, então R4 ou R5 não sejam ligados a Y, e contanto que onde X é nitrogênio, então R4 ou R5 não sejam ligados a X,

17. em que R4 é independentemente -halogênio,

18. em que R4 é independentemente halogênio e R5 é halogênio,

19. em que R6 é independentemente em cada ocorrência -H, - halogênio,  $-CF_3$ , -alquila ( $C_1-C_3$ ), ou  $-OR_3$ ,

20. em que uma ocorrência independente de R6 é -alquila ( $C_1-C_3$ ),

21. em que uma ocorrência independente de R6 é  $-CH_3$ ,

22. em que R7 é independentemente em cada ocorrência -H, -alquila ( $C_1-C_7$ ), ou -alquenila ( $C_2-C_7$ ),

23. em que R7 é independentemente em cada ocorrência -alquila ( $C_1-C_7$ ).

Devido à sua interação com o receptor de histamina H3, os compostos presentes são úteis no tratamento de uma ampla faixa de condições e distúrbios em que uma interação com o receptor de histamina H3 é benéfico. A presente invenção também fornece uma composição farmacêutica que compreende um composto da Fórmula I ou um sal farmaceuticamente

aceitável do mesmo, e um carreador farmacêuticamente aceitável, diluente, ou excipiente. A presente invenção fornece ainda um antagonista ou agonista inverso da Fórmula I que é caracterizado por ter pouca ou nenhuma afinidade de ligação ao receptor de histamina GPRv53. A presente invenção fornece  
5 ainda um antagonista ou agonista inverso da Fórmula I que é caracterizado por ter afinidade maior ao receptor de histamina H3 quando comparado com a afinidade aos receptores de histamina H1R, H2R, ou H4R. Os usos e métodos desta invenção abrangem uma administração profilática e terapêutica de um composto da Fórmula I, ou composição farmacêutica que compreende um  
10 composto da Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. Além disso as formas de realização da presente invenção incluem a síntese dos exemplos aqui citados pelos métodos aqui incluídos, e suplementados pelos métodos conhecidos na técnica, para criar ligandos de topografia de emissão de pósitron (PET) que se ligam aos receptores de histamina H3 e são  
15 úteis para a formação de imagem de PET.

Assim, a invenção fornece um composto da Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica que compreende um composto da Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, para o uso para prevenir, tratar e/ou aliviar doenças ou  
20 condições, por exemplo, do sistema nervos central, dos sistema nervoso periférico, do sistema cardiovascular, do sistema pulmonar, do sistema gastrointestinal e do sistema endócrino, enquanto reduz ou elimina um ou mais dos efeitos colaterais indesejados associados com os tratamentos correntes. Tais doenças ou condições incluem aquela responsiva à modulação  
25 dos receptores de histamina H3, tais como distúrbios do sistema nervos, que incluem mas não são limitados a obesidade, distúrbios alimentares, distúrbios cognitivos, distúrbios de déficit de atenção, processos de memória, demência e distúrbios de cognição tais como mal de Alzheimer e distúrbio de hiperatividade e déficit de atenção; distúrbio bipolar, realce cognitivo, déficits

cognitivos em distúrbios psiquiátricos, déficits de memória, déficits de aprendizagem, demência, deterioração cognitiva branda, enxaqueca, alteração de humor e atenção, indisposição durante a viagem, narcolepsia, inflamação neurogênica, distúrbio obsessivo compulsivo, doença de Parkinson, esquizofrenia, depressão, epilepsia, e ataques ou convulsões; distúrbios de sono tais como narcolepsia; disfunção vestibular tal como doença de Meniere, enxaqueca, indisposição durante a viagem, dor, abuso de medicamento, depressão, epilepsia, desequilíbrio do ritmo circadiano normal, insônia, síndrome de Tourette, vertigem, e outros, assim como distúrbios cardiovasculares tais como infartação miocárdica aguda; câncer tal como carcinoma cutâneo, carcinoma e melanoma da tireóide medular; distúrbios respiratórios tais como asma; distúrbios gastrointestinais, inflamação, e choque séptico, diabetes, diabetes tipo II, síndrome de resistência a insulina, síndrome metabólico, síndrome do ovário policístico, Syndrome X, e outros.

Além disso, os compostos da Fórmula I, ou sais farmacêuticos destes, ou uma composição farmacêutica que compreende um composto da Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, podem ser úteis no tratamento ou prevenção de um distúrbio ou doença em que a modulação da atividade do receptor de histamina H3 tem um efeito benéfico. Ainda em um outro aspecto, a presente invenção fornece compostos, composições farmacêuticas, e métodos úteis no tratamento do sistema nervoso e outros distúrbios associados com receptor de histamina H3.

Além disso, a presente invenção fornece um composto da Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica que compreende um composto da Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um carreador farmacêuticamente aceitável, diluente, ou excipiente; para o uso na inibição do receptor de histamina H3; para o uso na inibição de uma resposta celular mediada pelo receptor de histamina H3 em um mamífero; para o uso para

aumentar a liberação de neurotransmissores regulados pelo receptor de H3 em um mamífero; para o uso no tratamento de uma doença que surge da atividade excessiva do receptor de histamina H3.

A presente invenção ainda diz respeito ao uso de um composto da Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica que compreende um composto da Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um carreador farmaceuticamente aceitável, diluente, ou excipiente; para a fabricação de um medicamento para a inibição do receptor da histamina H3; para a fabricação de um medicamento para a inibição de uma resposta celular mediada pelo receptor da histamina H3 em um mamífero; para a fabricação de um medicamento para aumentar a liberação de neurotransmissores regulados pelo receptor de H3 no cérebro de um mamífero; para a fabricação de um medicamento para tratar uma doença que surge da atividade excessiva do receptor de histamina H3; para a fabricação de um medicamento para tratar distúrbios cognitivos em um mamífero; e para a fabricação de um medicamento para tratar distúrbios do sistema nervoso em um mamífero incluindo mas não limitados a obesidade, distúrbios cognitivos, distúrbios de déficit de atenção, processos de memória, demência e distúrbios de cognição tais como mal de Alzheimer e distúrbio de hiperatividade e déficit de atenção; distúrbio bipolar, realce cognitivo, déficits cognitivos em distúrbios psiquiátricos, déficits de memória, déficits de aprendizagem, demência, deterioração cognitiva branda, enxaqueca, alteração de humor e atenção, indisposição durante a viagem, narcolepsia, inflamação neurogênica, distúrbio obsessivo compulsivo, doença de Parkinson, esquizofrenia, depressão, epilepsia, e ataques ou convulsões; distúrbios de sono tais como narcolepsia; disfunção vestibular tais como doença de Meniere, enxaqueca, indisposição durante a viagem, dor, abuso de medicamento, depressão, epilepsia, desequilíbrio do ritmo circadiano normal, insônia, síndrome de Tourette, e

vertigem.

Além disso, a presente invenção fornece; um método para tratar condições que resultam da atividade excessiva do receptor de histamina H3 em um mamífero; um método de inibir a atividade do receptor de histamina H3 em um mamífero; um método de inibir uma resposta celular mediada pelo receptor de histamina H3 em um mamífero; um método para aumentar a liberação de Neurotransmissores regulados pelo receptor de H3 no cérebro de um mamífero; um método para tratar distúrbios cognitivos em um mamífero; um método para tratar distúrbios do sistema nervoso em um mamífero incluindo mas não limitados a obesidade, distúrbios cognitivos, distúrbios de atenção e déficit de atenção, processos de memória, aprendizagem, demência, Mal de Alzheimer, distúrbio de hiperatividade e déficit de atenção, doença de Parkinson, esquizofrenia, depressão, epilepsia, e ataques ou convulsões; que compreende administrar a um mamífero em necessidade de tal tratamento uma quantidade inibidora do receptor de histamina H3 de um composto da Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica que compreende um composto da Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um carreador farmaceuticamente aceitável, diluente, ou excipiente.

A invenção fornece ainda um método de aumentar seletivamente os níveis de histamina nas células, ou aumentar a liberação de histamina pelas células, contatando-se as células com um antagonista ou agonista inverso do receptor de histamina H3, o antagonista ou o antagonista inverso sendo um composto da Fórmula I, ou uma composição farmacêutica que compreende um composto da Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um carreador farmaceuticamente aceitável, diluente, ou excipiente. A presente invenção fornece ainda um método para tratar condições que resultam da atividade excessiva do receptor de histamina H3 em um mamífero que compreende administrar a um mamífero em necessidade

de tal tratamento uma quantidade inibidora de um receptor de histamina H3 de uma composição farmacêutica que compreende um composto da Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um carreador farmacêuticamente aceitável, diluente, ou excipiente. Além disso, um composto da Fórmula I, ou uma composição farmacêutica que compreende um composto da Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, podem ser úteis no tratamento ou prevenção de um distúrbio ou doença em que a modulação da atividade do receptor de histamina H3 tem um efeito benéfico.

Os termos gerais usados na descrição de compostos, composições, e métodos aqui descritos, levam seus significados usuais. Por todo o presente pedido, os seguintes termos têm os significados indicados:

O termo “GPRv53” significa um receptor de histamina novo recentemente identificado como descrito em Oda, *et al.*, acima. Os nomes alternativos para este receptor são PORT3 ou H4R.

O termo “H3R” significa o receptor de histamina H3 que inibe a realização de um número de monoaminas, incluindo histamina.

O termo “H1R” significa subtipo do receptor de histamina H1.

O termo “H2R” significa subtipo do receptor de histamina H2.

O termo “antagonistas de H3R” é definido como um composto com a capacidade para bloquear a produção de cAMP estimulada por forskolina em resposta ao agonista R-(-) $\alpha$  metil-histamina. O termo “H3R agonista inverso” é definido como um composto com a capacidade para inibir a atividade constitutiva do H3R. “Antagonistas seletivos de H3R ou antagonistas inversos” significam um composto da presente invenção tendo uma afinidade maior para o receptor de histamina H3 do que para o receptor de histamina de GPRv53.

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

Os termos “alquila C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>” e “alquila C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>” significam cadeias de hidrocarboneto do número indicado de átomos de carbono, tais como metila, etila, propila, butila, pentila, hexila, heptila, e outros, e formas ramificadas ou isoméricas destes, e como aqui definido podem ser

5 opcionalmente substituídos com até quatro halogênios, tais como trifluorometila e outros.

“cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)” significa um anel do número indicado de átomos de carbono, com três a oito átomos de carbono, tais como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e cicloexila, cicloeptila, e outros, e como

10 aqui definido podem ser opcionalmente substituídos com até quatro halogênios.

“alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)” significa cadeias de hidrocarboneto do número indicado de átomos de carbono, de uma configuração reta ou ramificada, tendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono que pode

15 ocorrer ao longo da cadeia, tal como etenila, propenila, butenila, pentenila, vinila, 2-butenila e outros, e podem ser opcionalmente substituídos com até quatro halogênios.

O termo “cicloalquenila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)” refere-se a um carbociclo parcialmente saturado contendo um ou mais anéis de 3 a 8 átomos de carbono,

20 tais como ciclopropenila, ciclobutenila, ciclopentenila, cicloexenila, cicloeptenila, ciclooctenila, e outros, opcionalmente substituídos com até quatro halogênios.

O substituinte “-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)” representa um anel fenila que é por si só independentemente substituído três vezes com R<sub>2</sub>, cada um em

25 qualquer posição aberta do anel fenila, e em qualquer ordem.

“Boc” ou “BOC” referem-se ao carbamato de t-butila. “HOBt” é 1-hidrobenzotriazol. “PS-Trisamina” é Tris-(2-aminoetil)amina poliestireno. “PS-Carbodiimida” ou “PS-CDI” é N-Cicloexilcarbodiimida-N’-propiloximetila poliestireno. “PS-DIEA” é N,N-(Diisopropil)

aminometilpoliestireno (1 % de agente antiestático inorgânico). “PS-DMAP” é N-(metilpoliestireno)-4-(metilamino) piridina.

“Halogênio” ou “halo” significam flúor, cloro, bromo, e iodo.

“Composição” significa uma composição farmacêutica e é pretendida abranger um produto farmacêutico que compreende o(s) ingrediente(s) ativo(s) da Fórmula I, ou X1 a X34, e o(os) ingrediente(s) inerte(s) que compõem o carreador. Conseqüentemente, as composições farmacêuticas da presente invenção abrangem qualquer composição fabricada misturando-se um composto da presente invenção e um carreador farmaceuticamente aceitável.

O termo “forma de dosagem unitária” significa unidades fisicamente separadas adequadas como dosagens unitárias para pacientes humanos e outros animais não humanos, cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de material ativo calculado para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com um carreador farmaceuticamente adequado.

Os termos “tratando” e “tratar”, como aqui usados, incluem seus significados no geral aceitos, isto é, prevenir, proibir, restringir, aliviar, melhorar, diminuir, deter, ou reverter a progressão ou gravidade de uma condição patológica, aqui descrito.

A invenção inclui tautômeros, enanciômeros e também outros estereoisômeros dos compostos. Assim, como uma pessoa habilitada na técnica sabe, certas arilas podem existir nas formas tautoméricas. Tais variações são consideradas estar dentro do escopo da invenção. Será entendido que, como aqui usado, referências aos compostos da Fórmula I são intencionadas a incluir também os sais farmacêuticos, seus enanciômeros e misturas racêmicas destes.

Como aqui usados, o termo “estereoisômero” refere-se a um composto feito dos mesmos átomos ligados pelas mesmas ligações mas tendo

estruturas tridimensionais diferentes que não são intercambiáveis. As estruturas tridimensionais são chamadas configurações. Como aqui usados, o termo “enantiômero” refere-se a dois estereoisômeros cujas moléculas são imagens de espelho não sobrepostas um do outro. O termo “centro quiral” refere-se a um átomo de carbono ao qual quatro grupos diferentes são ligados. Como aqui usado, o termo “diastereômeros” refere-se a estereoisômeros que não são enantiômeros. Além disso, dois diastereômeros que têm configuração diferente em apenas um centro quiral são aludidos aqui como “epímeros.” Os termos “racemato,” “mistura racêmica” ou “modificação racêmica” refere-se a uma mistura de partes iguais de enantiômeros.

O termo “enriquecimento enantiomérico” como aqui usado refere-se ao na quantidade de um enantiômero quando comparado ao outro. Um método conveniente de expressar o enriquecimento enantiomérico obtido é o conceito de excesso enantiomérico, ou “ee,” que é encontrado usando a seguinte equação:

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

em que  $E^1$  é a quantidade do primeiro enantiômero e  $E^2$  é a quantidade do segundo enantiômero. Assim, se a razão inicial dos dois enantiômeros é 50:50, tal como está presente em uma mistura racêmica, e um enriquecimento enantiomérico suficiente para produzir uma razão final de 70:30 é obtida, o ee com respeito ao primeiro enantiômero é 40 %. Entretanto, se a razão final é 90:10, o ee com respeito ao primeiro enantiômero é 80 %. Um ee maior do que 90 % é preferido, um ee maior do que 95 % é mais preferido e um ee maior do que 99 % é mais e especialmente preferido. O enriquecimento enantiomérico é facilmente determinado por uma pessoa de habilidade comum na técnica usando técnicas e procedimentos padrão, tal como tal como cromatografia gasosa ou líquida de alto desempenho com um coluna quiral. A escolha da coluna quiral, eluente e

condições apropriados, necessárias para efetuar a separação do par enantiomérico está bem dentro do conhecimento de uma pessoa de habilidade comum na técnica. Além disso, os estereoisômeros e enantiômeros específicos dos compostos da Fórmula I podem ser preparados por uma

5 pessoa de habilidade comum na técnica utilizando técnicas e processos bem conhecidos, tais como aqueles descritos 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 Européia N<sup>o</sup> EP-A-838448, publicado em 29 de

10 abril de 1998. Os exemplos de resoluções incluem técnicas de recristalização ou cromatografia quiral.

Alguns dos compostos da presente invenção têm um ou mais centros quirais e pode existir em uma variedade de configurações estereoisoméricas. Como uma consequência destes centros quirais, os

15 compostos da presente invenção ocorrem como racematos, misturas de enantiômeros e como enantiômeros individuais, assim como diastereômeros e misturas de diastereômeros. Todos tais racematos, enantiômeros, e diastereômeros são dentro do escopo da presente invenção.

Os termos “R” e “S” são aqui usados como habitualmente

20 usados na química orgânica para denotar a configuração específica de um centro quiral. O termo “R” (reto) refere-se à configuração de um centro quiral com uma relação horária de prioridades de grupo (mais alta para a segunda mais baixa) onde visualizado ao longo da ligação voltada para o grupo de prioridade mais baixa. O termo “S” (sinistra) refere-se à configuração de um

25 centro quiral com uma relação anti-horária de prioridades de grupo (mais alto para a segunda mais baixa) onde visualizado ao longo da ligação voltada para o grupo de prioridade mais baixa. A prioridade de grupos é fundamentada no seu número atômico (na ordem decrescente de número atômico). Uma lista parcial de prioridades e um debate da estereoquímica está contida na

“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 projeta-se para a frente do plano da página. A designação “ ..... ” refere-se a uma  
 5 ligação que projeta-se para trás do plano da página. A designação “ ~~~~ ” refere-se a uma ligação em que a estereoquímica não é definida.

No geral, o termo “farmacêutico” onde usado como um adjetivo significa substancialmente não tóxico para os organismos vivos. Por exemplo, o termo “sal farmacêutico” como aqui usado, refere-se aos sais dos  
 10 compostos da Fórmula I que são substancialmente não tóxicos para os 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 aqueles sais preparados pela reação dos compostos da Fórmula I com um ácido ou base inorgânicos ou orgânicos.  
 15 Tais sais são conhecidos como sais de adição de ácido ou de adição de base respectivamente. Estes sais farmacêuticos freqüentemente têm características de solubilidade realçadas comparados ao composto a partir do qual são derivados, e assim são freqüentemente mais passíveis de formulação como líquidos ou emulsões.

20 O termo “sal de adição de ácido” refere-se a um sal de um composto da Fórmula I preparado pela reação de um composto da Fórmula I com um ácido mineral ou orgânico. Para a exemplificação de sais de adição de ácido farmacêuticos ver, por exemplo, Berge, S. M, Bighley, L. D., e Monkhouse, D. C., J. Pharm. Sci., 66: 1, 1977. Visto que os compostos desta  
 25 invenção podem ser básicos por natureza, eles conseqüentemente reagem com qualquer um de vários ácidos inorgânicos e orgânicos para formar sais de adição de ácido farmacêuticos.

Os sais de adição de ácido farmacêuticos da invenção são tipicamente formados pela reação do composto da Fórmula I com uma

quantidade equimolar ou em excesso de ácido. Os reagentes são no geral combinados em um solvente mútuo tal como éter dietílico, tetraidrofurano, metanol, etanol, isopropanol, benzeno, e outros. Os sais normalmente precipitam da solução dentro de cerca de uma hora a cerca de dez dias e  
5 podem ser isolados pela filtração ou outros métodos convencionais.

Os ácidos habitualmente utilizados para formar sais de adição de ácido são ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, e outros, e os ácidos habitualmente utilizados para formar tais sais são ácidos inorgânicos tais  
10 como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, e outros, e ácidos orgânicos, tais como ácido p-toluenossulfônico, ácido metanossulfônico, ácido oxálico, ácido bromofenilsulfônico, ácido carbônico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido acético e outros. Os exemplos de tais sais farmaceuticamente  
15 aceitáveis são assim o sulfato, pirossulfato, bissulfato, sulfito, bissulfito, fosfato, monoidrogenofosfato, diidrogeno fosfato, metafosfato, pirofosfato, cloreto, brometo, iodeto, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexino-  
20 1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidróxi-benzoato, metoxibenzoato, ftalato, sulfonato, xilenossulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato,  $\beta$ -hidróxi-butirato, glicolato, tartarato, metanossulfonato, propanossulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato e outros.

25 O termo “sal de adição de base” refere-se a um sal de um composto da Fórmula I preparado pela reação de um composto da Fórmula I com um mineral ou base orgânica. Para exemplificação de sais de adição de base farmacêuticos ver, por exemplo, Berge, S. M, Bighley, L. D., e Monkhouse, D. C., J. Pharmz. Sci., 66:1, 1977. A presente invenção também

considera sais de adição de base farmacêuticos dos compostos da Fórmula I. O técnico habilitado avaliará que alguns compostos da Fórmula I podem ser ácidos por natureza e conseqüentemente reagem com qualquer um das várias bases inorgânicas e orgânicas para formar sais de adição de base farmacêuticos. Os exemplos de sais de adição de base farmacêuticos são os sais amônio, lítio, potássio, sódio, cálcio, magnésio, metilamino, dietilamino, etileno diamino, cicloexilamino, e etanolamino, e outros de um composto da Fórmula I.

Os compostos da Fórmula I, quando existirem como uma mistura diastereomérica, podem ser separados em pares diastereoméricos dos enantiômeros por exemplo, pela cristalização fracionária de um solvente adequado, por exemplo metanol ou acetato de etila ou uma mistura destes. O par dos enantiômeros assim obtidos podem ser separados em estereoisômeros individuais pelos meios convencionais, por exemplo pelo uso de um ácido opticamente ativo como um agente de resolução. Alternativamente, qualquer enantiômero de um composto da Fórmula I pode ser obtido pela síntese estereoespecífica usando materiais de partida ou reagentes opticamente puros de configuração conhecida ou através da síntese enantiosseletiva.

Os compostos da Fórmula I podem ser preparados por uma pessoa de habilidade comum na técnica seguindo uma variedade de procedimentos, alguns dos quais são ilustrados nos procedimentos e esquemas apresentados abaixo. A ordem particular das etapas requeridas para produzir os compostos da Fórmula I é dependente do composto particular a ser sintetizado, o composto de partida, e a responsabilidade relativa das porções substituídas. Os reagentes ou materiais de partida são facilmente identificados e avaliados por uma pessoa de habilidade na técnica, e para o grau não comercialmente disponível, são facilmente sintetizados por uma pessoa de habilidade comum na técnica seguindo procedimentos padrão habitualmente utilizados na técnica, junto com os vários procedimentos e esquemas

apresentados abaixo.

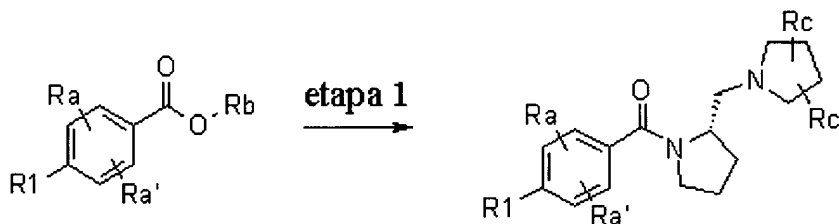
As seguintes Preparações e Exemplos são fornecidos para elucidar melhor a prática da presente invenção e não devem ser interpretados de nenhum modo como limitantes do escopo da mesma. Aqueles habilitados na técnica reconhecerão que várias modificações podem ser feitas enquanto não divirjam do espírito e escopo da invenção. Todas as publicações mencionadas no relatório descritivo são indicativas do nível daqueles habilitados na técnica à qual esta invenção pertence.

Os termos e abreviações usadas no presente Preparações e Exemplos têm seus significados normais a menos eu de outro modo designado. Por exemplo, como aqui usado, os seguintes termos têm os significados indicados: “eq” refere-se a equivalentes; “N” refere-se a normal ou normalmente, “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; “ $\mu$ 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 minutos; “h” ou “hr” refere-se a horas; “°C” refere-se a graus Celsius; “TLC” refere-se a cromatografia de camada fina; “HPLC” refere-se a cromatografia líquida de alto desempenho; “ $R_f$ ” refere-se a fator de retenção; “ $R_t$ ” refere-se a tempo de retenção; “ $\delta$ ” refere-se a partes por milhão a jusante do tetrametilsilano; “MS” refere-se à espectroscopia de massa, A massa observada indica (M + 1) a menos que de outro modo indicado. “MS(FD)” refere-se à espectrometria de massa de dessorção de campo, “MS(IS)” refere-se à espectrometria de massa de pulverização iônica, “MS(FIA)” refere-se à espectrometria de massa de análise por injeção de fluxo, “MS(FAB)” refere-se à espectrometria de massa de bombardeamento de átomo rápido, “MS(EI)” refere-se à espectrometria de massa de impacto de elétron, “MS(ES)” refere-se à espectrometria de massa de pulverização de elétron, “UV” refere-se à espectrometria de ultravioleta, “ $^1\text{H}$  RMN” refere-se à espectrometria de

ressonância magnética nuclear de próton. Além disso, “IR” refere-se à espectrometria de infra vermelho, e a máxima e absorção listada para o espectro de IR são apenas aqueles de interesse e não todos da máxima observada. “RT” refere-se à temperatura ambiente.

## 5 Preparações Gerais:

### ESQUEMA A



No Esquema A,  $R_a$  e  $R_{a'}$  são cada um independentemente, mas não limitados a, F, Cl,  $CF_3$ , alquila e podem incluir compostos dissustituídos;  $R_b$  é H, ou os sais de ácidos carboxílicos correspondentes;  $R_c$  e  $R_{c'}$  são cada um independentemente, mas não limitados a, alquila, amino, hidróxi, e  $R_1$  é, mas não limitado a um halogênio, ciano, sulfona, nitro, acetila, ou um alquila, grupo alquila ramificado, grupo cicloalquila que é substituído com outros grupos funcionais não limitados a sulfonas, trifluorometila, halo, metóxi, éster, ácido, fenila etc. No Esquema A, Etapa 1 os ácidos aril carboxílicos ou sal de lítio, sódio ou potássio do ácido onde  $R_b$  pode ser H, Li, Na ou K são convertidos para as amidas correspondentes usando um número de métodos diferentes conhecidos na literatura. Alguns destes métodos podem ser encontrados descritos em uma revisão de reagentes de ligação em síntese de peptídeo por Klausner & Bodansky, Synthesis, 1972, 9, 453-463.

Por exemplo, o ácido 4-pentilbenzóico ou o sal de lítio ou sódio correspondentes são colocados em suspensão em um solvente orgânico adequado tal como diclorometano, DMF ou misturas destes. Um agente de ligação de amida adequado isto é, EDC, DCC, TBTU, PS-carbodiimida etc., é adicionado seguido por HOBT, HATU, etc., na temperatura ambiente.

Diisopropiletil amina e a amina adequada neste caso, (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina são adicionadas à mistura. A mistura é agitada ou sacudida na temperatura ambiente por um período de 8 a 48 horas.

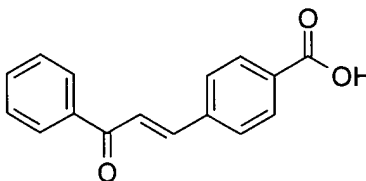
5 A reação é extinta pela adição de água. A mistura resultante pode ser extraída, concentrada e purificada de acordo com técnicas bem conhecidas no ramo.

Alternativamente o cloreto ácido correspondente pode ser formado a partir do sal ou ácido correspondente deste usando cloreto de tionila ou cloreto de oxalila e umas cinco gotas de DMF, e tratado com uma  
10 amina adequada para dar a amida desejada. Por exemplo o ácido 4-bromo-2-fluorobenzóico e cloreto de oxalila são combinados em um solvente adequado tal como diclorometano, piridina ou misturas destes, e 2 gotas de dimetilformamida são adicionadas como um catalisador. A reação é agitada na temperatura ambiente por um período de 1 a 8 horas. Depois deste tempo,  
15 a reação é concentrada a vácuo. A conversão total para o cloreto ácido é assumida.

Alternativamente o éter pode ser formado por uma reação de Mitsunobu ou reação relacionada usando um álcool alquílico e um agente de ligação tal como DEAD, DIAD etc. com trifetil fosfina em um solvente  
20 adequado tal como THF ou CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A reação é extinta com água, e a mistura resultante pode ser extraída, concentrada, e purificada de acordo com técnicas bem conhecidas no ramo.

### Intermediário 1

#### Ácido 4-(3-Oxo-3-fenil-propenil)-benzóico



25 Hidróxido de sódio (128,0 g, 3,2 moles) é dissolvido em água (1400 ml) e etanol (675 ml). A mistura é esfriada até 20° C e acetofenona

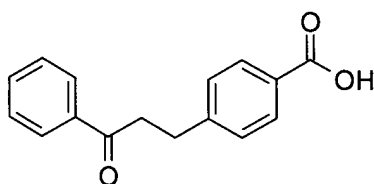
(120 g, 0,5 mol) é adicionada com agitação mecânica. 4-Carboxibenzaldeído (75 g, 0,5 mol) e a reação agitada na temperatura ambiente por 6 horas. A reação é acidificada com HCl concentrado (300 ml) e extraída com acetato de etila (3 x). As porções orgânicas combinadas são lavadas com água, salmoura saturada, secadas, e evaporadas a vácuo. O material é recristalizado a partir do isopropanol com uma pequena quantidade de metanol para obter 48 g (38 %) do composto do título. p.f. = 197 - 200° C; Análise Calculada para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>: C, 76,18; H, 4,79. Encontrado:

C, 76,03; H, 5,05.

10

### Intermediário 2

#### Ácido 4-(3-Oxo-3-fenil-propil)-benzóico



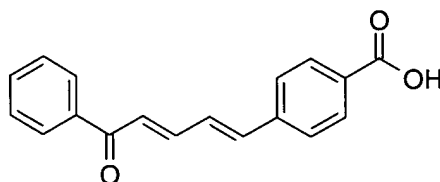
15

Ácido 4-(3-Oxo-3-fenil-propenil)-benzóico (7,64 g, 30 mmoles) é combinado com níquel de Raney (2 g) em etanol (140 ml). A mistura é hidrogenada na temperatura ambiente e 50 psi (345 kPa) por 1,5 hora. A reação é filtrada evaporada a vácuo. O resíduo resultante é recristalizado a partir de acetato de etila para obter 4,57 g (59 %) do composto do título. p.f. = 145 - 147° C; Análise Calculada para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>: C, 75,58; H, 5,55. Encontrado: C, 75,60; H, 5,32.

20

### Intermediário 3

#### Ácido 4-(5-Oxo-5-fenil-penta-1,3-dienil)-benzóico

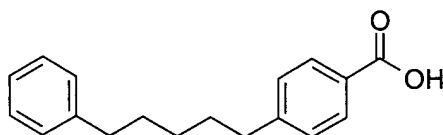


Hidróxido de sódio (128,0 g, 3,2 moles) é dissolvido em água (1400 ml) e etanol (675 ml). Cinamaldeído (66,1 g, 0,5 mol) e o ácido 4-acetilbenzóico (82,1 g, 0,5 mol) são adicionados e a mistura agitada por cerca

de 5 min. Um precipitado espesso é formado e a mistura espessa é diluída com água (750 ml) e etanol (750 ml). Agitar na temperatura ambiente por 18 horas. A reação é esfriada e acidificada com HCl concentrado (270 ml). A mistura é extraída com acetato de etila (3 x). As porções orgânicas combinadas são lavadas com água (2 x), secadas em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e evaporadas. O sólido resultante é recristalizado a partir de 2-metoxietanol e lavado com éter dietílico para obter 36,1 g (2de cristais amarelos. p.f. = 210 - 214° C; Análise Calculada para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>: C, 77,68; H, 5,07. Encontrado: C, 77,47; H, 5,09.

#### Intermediário 4

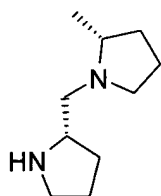
##### Ácido 4-(5-Fenil-pentil)-benzóico



Ácido 4-(5-Oxo-5-fenil-penta-1,3-dienil)-benzóico (13,9 g, 50 mmoles) é dissolvido em etanol (280 ml). H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (1 ml) e 5 % paládio em carbono (2,8 g) são adicionalmente e a mistura hidrogenada a 50° C e 60 psi (114 kPa) por 4 horas. A reação é filtrada, diluída com água (1000 ml), e extraída diversas vezes com éter dietílico. Os extratos orgânicos combinados são lavados com NaOH 2 N. A porção aquosa é acidificada com ácido clorídrico concentrado e extraída com éter dietílico. Os extratos de éter são lavados com água, secados em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, e evaporados para obter um sólido. O sólido é recristalizado a partir de hexanos para obter 7,2 g (54 %) cristais brancos. p.f. = 80 - 80,5° C; Análise Calculada para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>: C, 80,56; H, 7,51. Encontrado: C, 80,75; H, 7,34.

#### Intermediário 5

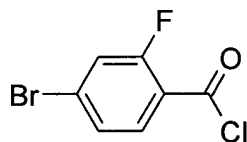
##### 2-(R)-Metil-1-(2-(S)-pirrolidinilmetil)pirrolidina



Quantidades equimolares de (S) BOC prolina (CAS 15761-39-4) e hidrocloreto de 2-(R)-metil-pirrolidina (CAS 135324-85-5) são ligados de uma maneira substancialmente análoga ao Procedimento D em diclorometano para dar éster terc-butílico do ácido 2(S)-(2(R)-metil-pirrolidina-1-carbonil)-pirrolidina-1-carboxílico. O material é desprotegido pela agitação em diclorometano a 5 a 10° C enquanto ácido trifluoroacético (10 eq.) é adicionado e então agitado na temperatura ambiente por 18 horas. A reação é concentrada, dissolvida em H<sub>2</sub>O, e o pH é ajustado de 8 a 9 com K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. A mistura é extraída diversas vezes com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Os extratos são combinados, secados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrados, e concentrados a vácuo para dar (2(R)-metil-pirrolidin-1-il)-pirrolidin-2-il-metanona. Uma solução em THF de alumino hidreto de lítio 1 M (3 eq.) é diluída com um volume igual de THF e agitada sob N<sub>2</sub> como uma solução em THF de (2(R)-metil-pirrolidin-1-il)-pirrolidin-2-il-metanona é adicionada às gotas, permitindo que a reação seja brandamente exotérmica. A mistura de reação é agitada a 40° C por 45 min, e então na temperatura ambiente por 18 horas. A mistura é esfriada em um banho de gelo e extinta com H<sub>2</sub>O (3 eq.), NaOH 4 N (3 eq.), então H<sub>2</sub>O (9 eq.) enquanto mantém a temperatura de reação em menos do que 15° C. A mistura é agitada durante a noite, filtrada, e o precipitado é lavado três vezes com THF. O filtrado e as lavagens são combinados e concentrados para dar 2-(R)-metil-1-(2-(S)-pirrolidinilmetil)pirrolidina. MS (ES<sup>+</sup>) 169,3 (M + H)<sup>+</sup>. O composto do título é usado como tal ou é purificado pela cromatografia SCX ou destilação.

### Intermediário 6

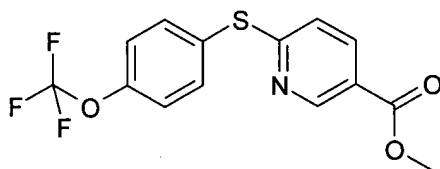
#### Cloreto do ácido 4-bromo-2-fluorobenzóico



Ácido 4-bromo-2-fluorobenzóico (1,0 mmol) e cloreto de oxalila (2,0 mmoles) são combinados em diclorometano (0,10 M), e 2 gotas de dimetilformamida são adicionadas como um catalisador. A reação é agitada na temperatura ambiente por 3 horas. Depois deste tempo, a reação é concentrada a vácuo. A conversão total para o cloreto ácido é assumida.

### Intermediário 7

#### Éster metílico do ácido 6-(4-trifluorometóxi-fenilsulfanil)-nicotínico

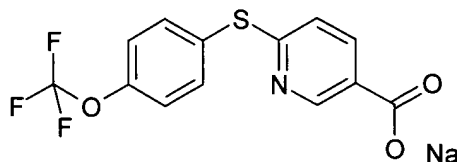


Procedimento: A uma solução agitada de 6-cloronicotinato de metila (200 mg, 1,17 mmol) e carbonato de potássio (483 mg, 3,5 mmoles) em N,N-dimetilformamida (6 ml), adicionar 4-trifluorometóxi-benzenotiol (340 mg, 1,75 mmol) e aquecer até 100° C por duas horas. Depois deste tempo, remover o aquecimento e lavar a reação com água enquanto extraíndo com diclorometano. Secar os orgânicos com sulfato de sódio, filtrar e concentrar a vácuo. Purificar por intermédio da cromatografia radial eluindo-se com acetato de etila e hexano.

MS (m/e): 330,1 (M + 1).

### Intermediário 8

#### sal sódico do ácido 6-(4-Trifluorometóxi-fenilsulfanil)-nicotínico



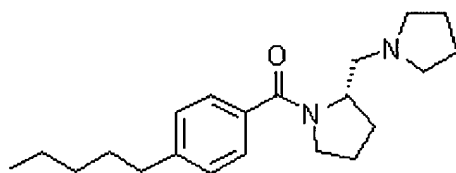
Procedimento: A uma solução agitada de éster metílico do ácido 6-(4-trifluorometóxi-fenilsulfanil)-nicotínico (Ver Intermediário 7) (52 mg, 0,158 mmol) in metanol/tetraidrofurano (1:1) (0,15 M), adicionar

hidróxido de sódio 2N (0,08 ml, 0,161 mmol) e aquecer até refluxo por uma hora. Depois deste tempo, remover o aquecimento e concentrar a vácuo.

MS (m/e): 316,0 (M + 1).

### Exemplo 1

#### 5 (S)-(4-Pentil-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona

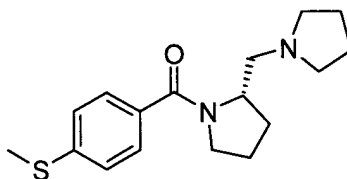


Procedimento A: o ácido 4-pentilbenzóico (62 mg, 0,32 mmol) e PS-carbodiimida (mmol/g = 1,32, 484 mg, 0,64 mmol) são combinados em 5,0 ml de DMF a 5 % em diclorometano e bem misturados em um frasco. (S)(+)-1-(2-Pirrolidinilmetil)pirrolidina (50 mg) é adicionado a esta mistura e o frasco é tampado com uma tampa de Teflon. O frasco é sacudido na temperatura ambiente durante a noite. A mistura é filtrada e a resina é lavada com diclorometano. O filtrado é concentrado sob gás N<sub>2</sub> e aplicado à cromatografia em coluna de gel de sílica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seguido por CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: NH<sub>3</sub> 2M em MeOH = 45:1) para dar o produto. Massa observada: 329 (M + 1).

15

### Exemplo 2

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



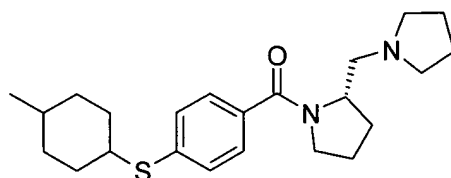
(S)-(4-Metilsulfanil-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona é preparada a partir do ácido 4-(metiltio)benzóico de uma maneira substancialmente similar ao Procedimento A.

20

Massa observada 305.

### Exemplo 3

#### (S)-[4-(4-Metil-cicloexilsulfanil)-fenil]-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona

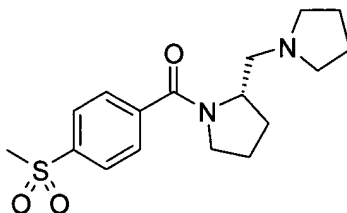


Ácido (S)-[4-(4-metil-cicloexilsulfanil)-fenil]-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona é preparada a partir de 4-(4-metil-cicloexilsulfanil)-benzóico de uma maneira substancialmente similar ao Procedimento A. Massa observada 387.

5

#### Exemplo 4

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

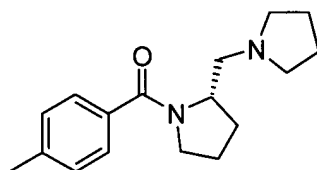


10

(S)-(4-Metanossulfonil-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona é preparada a partir do ácido 4-metanossulfonila benzóico de uma maneira substancialmente similar ao Procedimento A. Massa observada 337.

#### Exemplo 5

#### (S)-(2-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-p-tolil-metanona

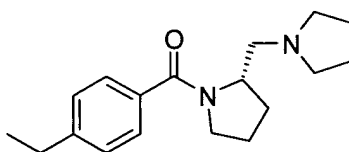


15

O composto do título é preparado a partir do ácido p-toluico de uma maneira substancialmente similar ao Procedimento A. Massa observada 273.

#### Exemplo 6

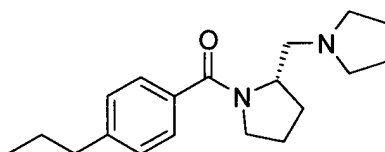
#### (S)-(4-Etil-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



O composto do título é preparado a partir do ácido 4-etil benzóico de uma maneira substancialmente similar ao Procedimento A. Massa observada 287.

### Exemplo 7

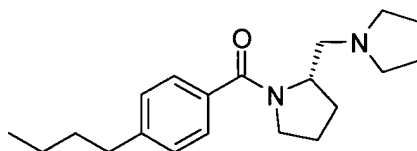
#### 5 (S)-(4-Propil-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



O composto do título é preparado a partir do ácido 4-N-propil benzóico de uma maneira substancialmente similar ao Procedimento A. Massa observada 301.

### Exemplo 8

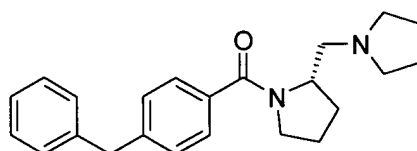
#### 10 (S)-(4-Butil-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



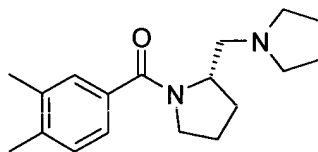
O composto do título é preparado a partir do ácido 4-N-butil benzóico de uma maneira substancialmente similar ao Procedimento A. Massa observada 315.

### Exemplo 9

#### 15 (S)-(4-Benzil-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona

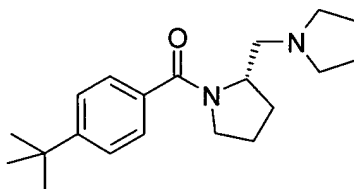


O composto do título é preparado a partir do ácido difenilmetano-4-carboxílico de uma maneira substancialmente similar ao Procedimento A. Massa observada 349.

**Exemplo 10****(S)-(3,4-Dimetil-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona**

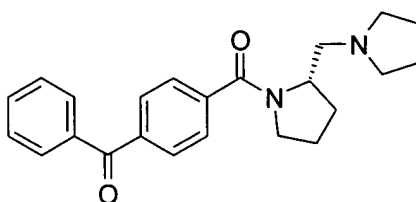
O composto do título é preparado a partir do ácido 3,4-dimetil benzóico de uma maneira substancialmente similar ao Procedimento A.

5 Massa observada 287.

**Exemplo 11****(S)-(4-terc-Butil-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona**

O composto do título é preparado a partir do ácido 4-terc-butil benzóico de uma maneira substancialmente similar ao Procedimento A.

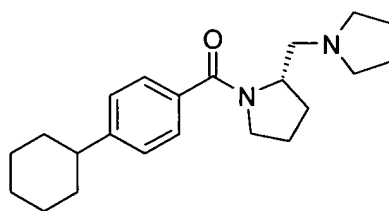
10 Massa observada 315.

**Exemplo 12****(S)-(4-Benzoil-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona**

O composto do título é preparado a partir do ácido 4-benzoil benzóico de uma maneira substancialmente similar ao Procedimento A.

15 Massa observada 363.

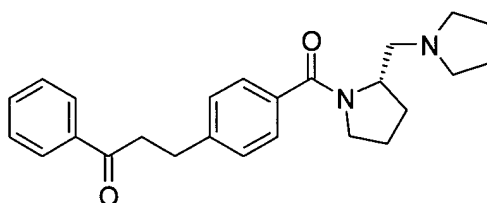
**Exemplo 13****(S)-(4-Cicloexil-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona**



O composto do título é preparado a partir do ácido 4-cicloexil benzóico de uma maneira substancialmente similar ao Procedimento A. Massa observada 341.

#### Exemplo 14

#### 5      1-Fenil-3-[4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-propan-1-ona

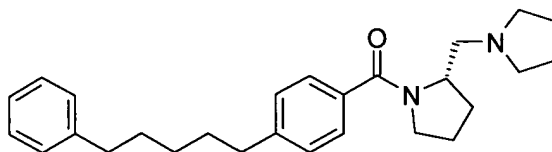


O composto do título é preparado a partir do ácido 4-(3-oxo-3-fenil-propil)-benzóico (Intermediário 2), de uma maneira substancialmente similar ao Procedimento A. Massa observada 391.

10

#### Exemplo 15

#### [4-(5-Fenil-pentil)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona

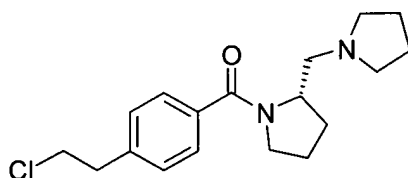


O composto do título é preparado a partir do ácido 4-(5-fenil-pentil)-benzóico (Intermediário 4), de uma maneira substancialmente similar ao Procedimento A. Massa observada 405.

15

#### Exemplo 16

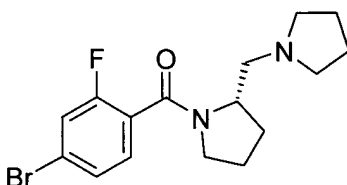
#### (S)-[4-(2-Cloro-etil)-fenil]-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



Adicionar cloreto de tionila (6 ml) ao ácido 4-(2-cloroetil)benzóico (1,00 g, 5,4 mmoles) e agitar a 50° C por 30 min. Remover o excesso de cloreto de tionila a vácuo e dissolver o resíduo em to diclorometano (2 ml). Adicionar esta solução de cloreto ácido à mistura  
 5 trietilamina (656 mg, 6,5 mmoles) e (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)-pirrolidina (1,00 g, 6,5 mmoles) em diclorometano (30 ml) a 0° C e agitar a mesma na temperatura ambiente por 2 horas. Diluir a mistura de reação e lavar com salmoura, secar em sulfato de sódio e remove o solvente. Purificar o produto bruto pela cromatografia em coluna de gel de sílica (diclorometano: amônia 2  
 10 M em metanol = 40:1) para dar o composto do título. 1,35 g (80 %). Massa observada 321.

### Exemplo 17

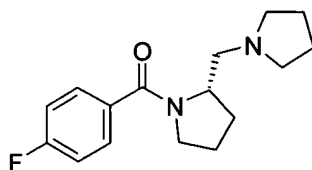
#### (4-Bromo-2-fluoro-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-il)-metanona



15 A uma solução agitada de (S)-(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)-pirrolidina (1,0 mmol) e N-metilmorfolina (1,0 mmol) em diclorometano (0,10 M), adicionar lentamente cloreto do ácido 4-bromo-2-fluorobenzóico (1,0 mmol) diluído em diclorometano. Agitar a reação na temperatura ambiente por uma hora. Depois deste tempo lavar a reação com bicarbonato  
 20 de sódio saturado aquoso enquanto extraindo com diclorometano. Secar a camada orgânica com sulfato de sódio, filtrar e concentrar a vácuo para dar o composto do título. MS (m/e): 355,1/357,1 (M + 1).

### Exemplo 18

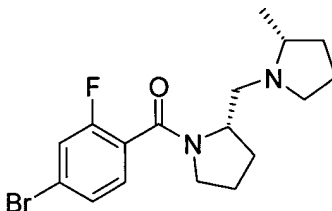
**(4-Fluoro-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona**



Procedimento B: (S)(+)-1-(2-Pirrolidinilmetil)pirrolidina (1,07 g, 6,93 mmoles) e trietilamina (763 mg, 7,56 mmoles) são dissolvidos em diclorometano (20 ml) e esfriados até 0° C. Cloreto de 4-fluorobenzoila (1,00 g, 6,3 mmoles) em diclorometano (2,0 ml) é adicionado à mistura a 0° C e agitado na temperatura ambiente por 3 horas. A mistura de reação é lavada com salmoura, secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada. O resíduo é purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:NH<sub>3</sub> 2 M em MeOH = 40:1) para dar 1,45 g (83 %) do composto do título. Massa observada: 277(M + 1).

**Exemplo 19**

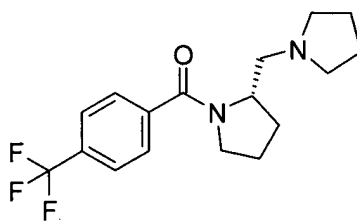
**(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona**



O composto do título é preparado de uma maneira substancialmente análoga ao Procedimento C (ver o exemplo 32) a partir do ácido 4-bromo-2-fluoro-benzóico (CAS 112704-79-7) e 2-(R)-Metil-1-(2-(S)-pirrolidinilmetil)pirrolidina. MS (FIA) 369/371 (MH<sup>+</sup>).

**Exemplo 20**

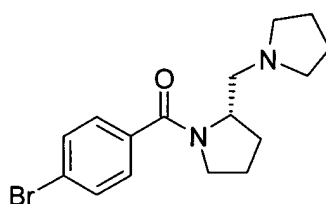
**(S)-(2-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-(4-trifluorometil-fenil)-metanona**



O composto do título é preparado a partir do ácido 4-trifluorometil benzóico de uma maneira substancialmente similar ao Procedimento A. Massa observada 327.

### Exemplo 21

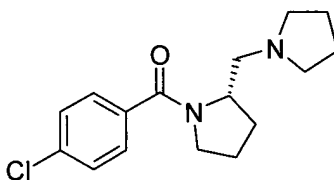
#### 5 (4-Bromo-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-il)metanona



A uma solução agitada de éster de 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ila de ácido 4-bromo benzóico (3,5 g, 11,7 mmoles), [que podem ser a partir do ácido 4-bromo benzóico e N-hidróxi succinamida pelo método de C. Mitsos, Chem Pharm Bull 48(2),211-214(2000), ou adquirido da Ambinter, CAS#  
10 80586-82-9], em tetraidrofurano (0,15 M), adicionar (S)-(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina e aquecer até refluxo por 4 horas. Depois deste tempo, remover o aquecimento e lavar a reação com água enquanto extraíndo com 10 % de isopropanol/diclorometano. Secar a porção orgânica com sulfato de sódio, filtrar e concentrar á vácuo. Purificar o resíduo resultante em uma  
15 coluna de sílica eluindo-se com amônia 2 M em metanol e diclorometano para dar (4-bromo-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetilpirrolidin-il)metanona (93 % de rendimento com 80 % de pureza). MS (m/e): 337,1 (M + 1).

### Exemplo 22

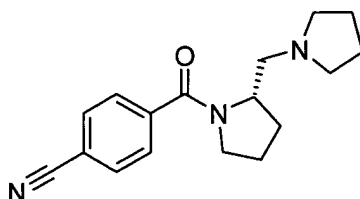
#### (S)-(4-Cloro-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-il)-metanona



O composto do título é preparado a partir do ácido 4-cloro benzóico de uma maneira substancialmente similar ao Procedimento A. Massa observada 293.

### Exemplo 23

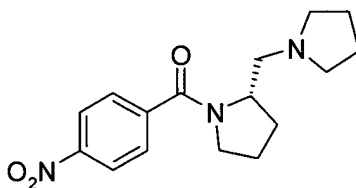
#### 5      **4-(2-(S)-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-carbonil)-benzonitrila**



O composto do título é preparado a partir do ácido 4-ciano benzóico de uma maneira substancialmente similar ao Procedimento A. Massa observada 391.

### Exemplo 24

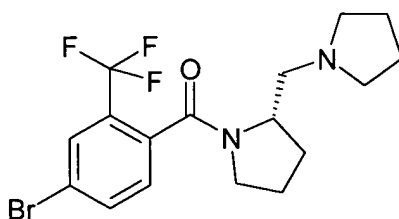
#### 10      **(4-Nitro-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona**



O composto do título é preparado a partir do ácido 4-nitro benzóico de uma maneira substancialmente similar ao Procedimento A. Massa observada: 304 (M + 1).

### Exemplo 25

#### 15      **(4-Bromo-2-trifluorometil-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona**

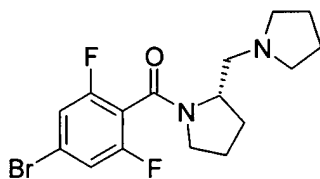


Procedimento D: Ácido 4-Bromo-2-trifluorometil benzóico (CAS 320-31-0) (0,46 g, 1,7 mmol) é dissolvido em dimetilformamida (5 ml)

com agitação na temperatura ambiente. TBTU (0,558 g, 1,8 mmol), trietilamina (1 ml) e (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (0,26 g, 1,7 mmol) são adicionados e esta mistura é agitada na temperatura ambiente durante a noite. Água e acetato de etila são adicionados à mistura. A camada aquosa é extraída diversas vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas são secadas em  $\text{MgSO}_4$  e evaporadas. O produto bruto é purificado pela cromatografia em coluna de gel de sílica (gradiente: 100 % de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 8 % de  $\text{NH}_3$  2M em  $\text{McOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) deu o composto do título. MS (FIA) 405/407 ( $\text{MH}^+$ ).

### Exemplo 26

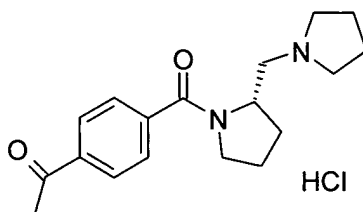
#### (4-Bromo-2,6-difluoro-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



O composto do título é preparado de uma maneira substancialmente análoga ao Procedimento D a partir do ácido 2,6-difluoro-4-bromo benzóico (CAS 183065-68-1). MS (FIA) 405/407 ( $\text{MH}^+$ ).

### Exemplo 27

#### Sal de hidrocloreto de 1-[4-(2-(S)-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-etanona

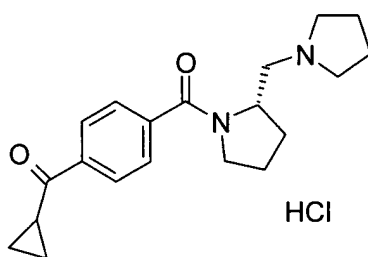


Procedimento E: o ácido 4-acetilbenzóico (Aldrich) (CAS# 586-89-0) (295 mg, 1,8 mmol) é colocado em suspensão em diclorometano (9 ml) e DMF (1 ml). EDC (344 mg, 1,8 mmol) e HOBt (243 mg, 1,8 mmol) são adicionado na temperatura ambiente nesta ordem. DIEA (0,63 ml, 3,6

mmoles) e (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)-pirrolidina (185 mg, 1,2 mmol) são adicionados à mistura. A mistura é agitada na temperatura ambiente durante a noite. A salmoura é adicionada à mistura. A camada aquosa é extraída com diclorometano (2 x), as camadas orgânicas combinadas são lavadas com NaHCO<sub>3</sub> aq., depois salmoura (3 x), secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporada. O produto bruto é purificado por uma coluna SCX (lavagem com MeOH, depois eluição com NH<sub>3</sub> 2 M em MeOH). O produto é então ainda purificado pela cromatografia em coluna de gel de sílica (gradiente: 100 % de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 10 % de NH<sub>3</sub> 2 M em MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) deu a base livre. A base livre (312 mg, 1,04 mmol) é agitada em MeOH anidro (5 ml) e HCl 1 N / Et<sub>2</sub>O (1,22 ml, 1,22 mmol) são adicionados, agitados por 10 minutos, evaporados, dissolvidos em MeOH anidro, evaporados, e o material é triturado em Et<sub>2</sub>O, filtrado, e secado a vácuo até o sal de HCl como um sólido branco (350 mg, 87 % de rendimento). MS (ES+) 301,2 (base livre).

### Exemplo 28

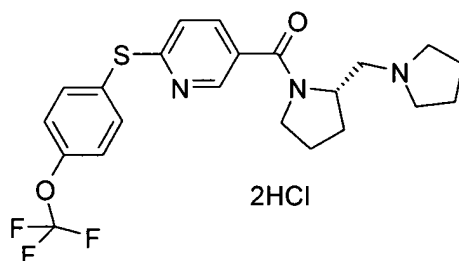
#### Sal de hidrocloreto (4-Ciclopropanocarbonil-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



O composto do título é preparado de uma maneira substancialmente análoga ao Procedimento E partindo do ácido 4-ciclopropanocarbonil-benzóico (CAS# 303021-37-6; Dorwald, F *et al.* WO 2000063208) e (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina MS (ES+) 327,2 (M + H)<sup>+</sup>.

### Exemplo 29

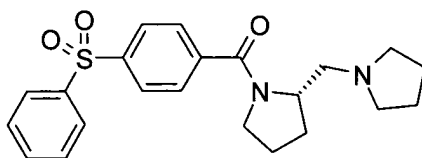
#### Sal de diidrocloreto de (2-(S)-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-[6-(4-trifluorometóxi-fenilsulfanil)-piridin-3-il]-metanona



A uma solução agitada de sal sódico do ácido 6-(4-trifluorometóxi-fenilsulfanil)-nicotínico (54 mg, 0,158 mmol) (ver Intermediário 8) e n-metil morfolina (0,02 ml, 0,158 mmol) em diclorometano (2,0 ml) em um banho de gelo a 0° C, adicionar 2-cloro-4,6-dimetóxi-1,3,5-triazina (28 mg, 0,158 mmol). Remover o banho de gelo e agitar por 45 minutos. Depois deste tempo, adicionar (S)-(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (24 mg, 0,158 mmol) e agitar na temperatura ambiente por 2 horas. Depois deste tempo, lavar a reação com bicarbonato de sódio saturado aquoso enquanto extraíndo com 10 % de isopropanol/diclorometano. Secar a camada orgânica com sulfato de sódio, filtrar e concentrar a vácuo. Purificar por intermédio de cromatografia eluindo-se com amônia 2 M em metanol e diclorometano. Dissolver a base livre purificada em um mínimo de diclorometano e adicionar HCl 1 M em éter em leve excesso seguido por hexano. Concentrar a vácuo para dar o composto do título. MS (m/e): 452,2 (M + 1).

### Exemplo 30

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

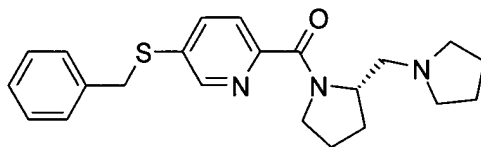


O composto do título é preparado de uma maneira substancialmente análoga aos procedimentos encontrados no Intermediário 6 e Exemplo 17 usando ácido 4-(fenilsulfonil)-benzóico [CAS# 5361-54-6] e (S)-(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina.

MS (m/e): 399,2 (M + 1).

### Exemplo 31

#### (5-Benzilsulfanil-piridin-2-il)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona: sal do ácido bis-trifluoroacético

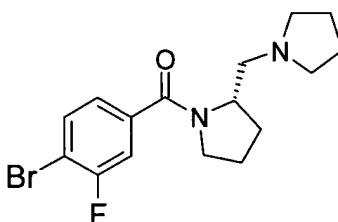


(2) CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H

5 A uma solução agitada de ácido 5-benzilsulfanil-piridina-2-carboxílico (0,045 g, 0,183 mmol) (que pode ser a partir de 6-metil-3-piridil sulfóxido de butila pelo método de N. Finch, J. Med Chem., 21(12), 1269-1274, 1978.) em DMF (2 ml), adicionar EDC (0,036 g, 0,188 mmol), (S)(+)-1-(2-Pirrolidinilmetil)pirrolidina (0,028 g, 0,183 mmol) e a mistura é agitada  
10 na temperatura ambiente por 15 horas. A mistura é diluída com acetato de etila e lavada sucessivamente com uma solução de bicarbonato de sódio saturado e salmoura. As camadas orgânicas são separadas, secadas com sulfato de sódio anidro, filtradas, e concentradas até um resíduo bruto. O resíduo é purificado por uma técnica de fase reversa bem conhecida usando  
15 TFA / água como a fase móvel. As frações desejadas são concentradas para dar o composto do título puro. MS (m/e): 382,2 M + 1 (base livre).

### Exemplo 32

#### (2-(S)-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-(-4-bromo-3-fluoro-fenil-4-il)-metanona

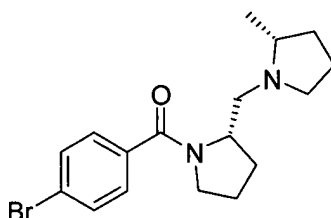


20 Procedimento C: o ácido 4-Bromo-3-fluoro benzóico (CAS 153556-42-4) (0,5 g, 2,28 mmoles) é dissolvido em diclorometano (25 ml) contendo dimetilformamida (200 µl) com agitação na temperatura ambiente.

Cloreto de oxalila (0,5 ml, 5,7 mmoles) é adicionado e a reação é deixada agitar durante a noite. O solvente é removido sob pressão reduzida e o resíduo é absorvido em diclorometano (15 ml) e adicionado às gotas a uma solução de trietilamina (1 ml) e (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (0,36 g, 2,3 mmol) e esta mistura é agitada na temperatura ambiente por duas horas. Solução de hidróxido de sódio aquosa é adicionada à mistura e a camada orgânica é coletada, secada em  $\text{MgSO}_4$  e evaporada para dar o produto. MS (FIA) 354/356 ( $\text{MH}^+$ ).

### Exemplo 33

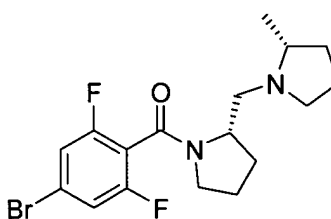
10      **(4-Bromo-fenil)-[2-(S)-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona**



O composto do título é preparado de uma maneira substancialmente análoga ao Procedimento C usando o ácido 4-bromo benzóico comercialmente disponível, 2-(R)-metil-1-(2-(S)-pirrolidinilmetil)pirrolidina, e cloreto de tionila no lugar de cloreto de oxalila. (MS (ES+) 352,3 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>)

### Exemplo 34

**(4-Bromo-2,6-difluoro-fenil)-(2-(R)-metil-1-(2-(S)-pirrolidinilmetil)-pirrolidin-1-il)-metanona**

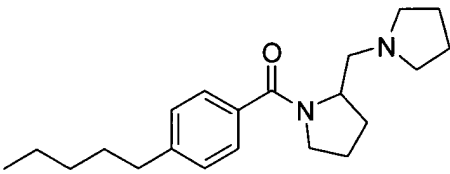
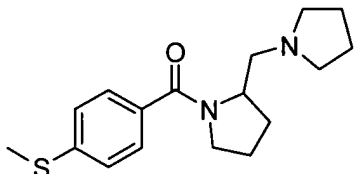
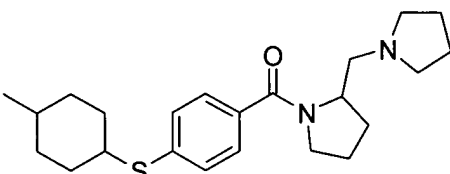
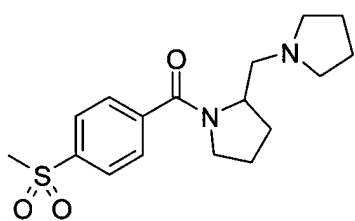
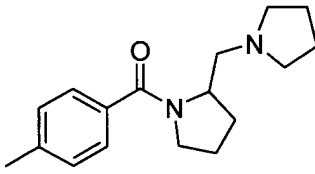
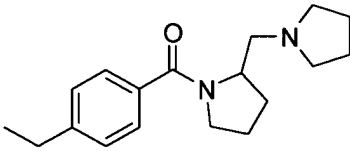


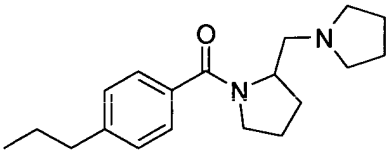
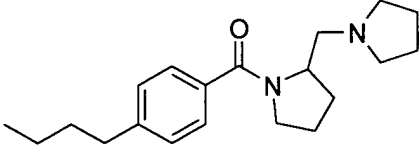
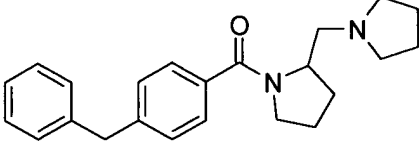
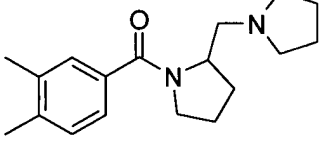
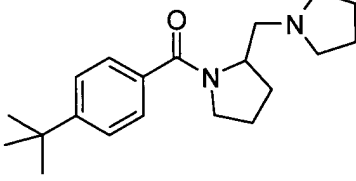
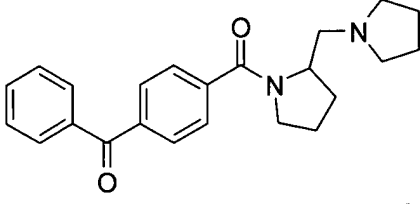
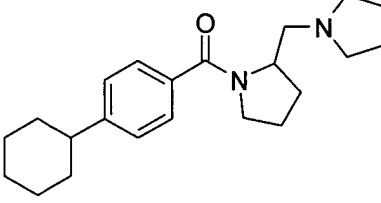
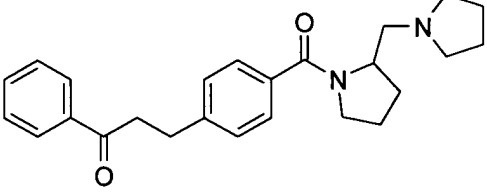
20      O composto do título é preparado de uma maneira substancialmente análoga ao Procedimento D a partir do ácido 2,6-difluoro-4-bromo benzóico (CAS 183065-68-1) e 2-(R)-Metil-1-(2-(S)-

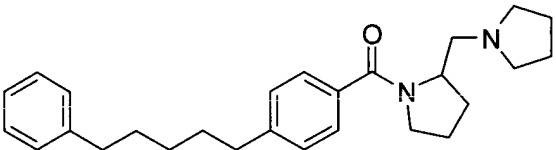
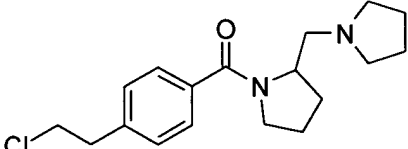
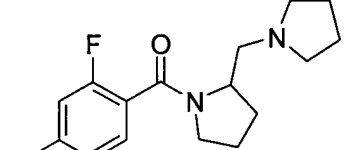
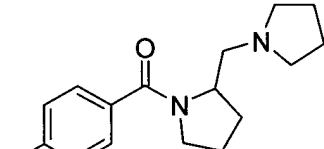
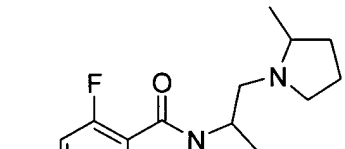
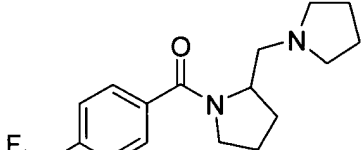
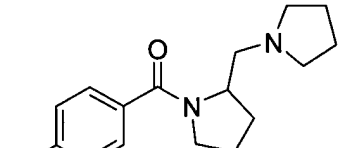
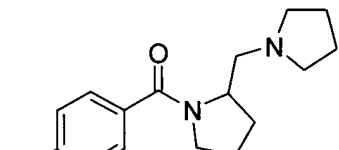
pirrolidinimetil)pirrolidina. MS (FIA) 387/389 ( $MH^+$ ).

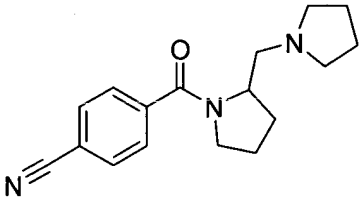
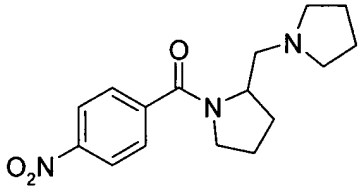
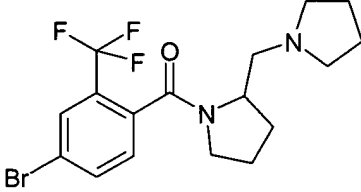
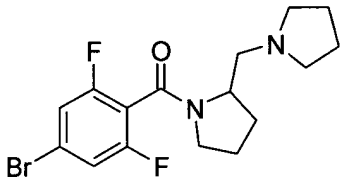
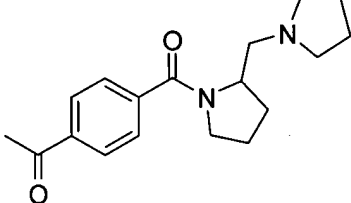
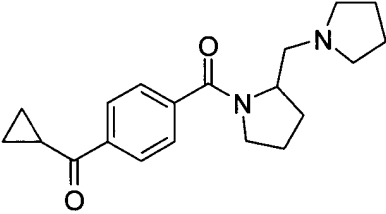
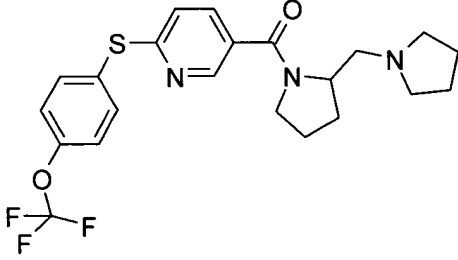
5 Outras formas de realização da invenção incluem os compostos das fórmulas X1 a X34. Uma outra forma de realização da invenção é qualquer uma das preparações novas aqui descritas que são úteis para preparar o receptor antagonistas ou antagonistas inversos de histamina H3 das fórmulas I, ou X1 a X34.

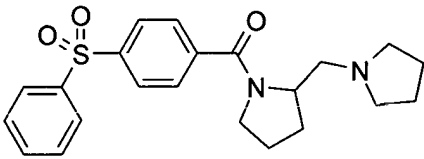
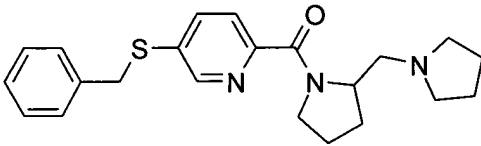
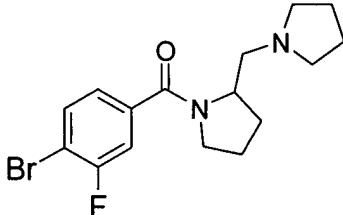
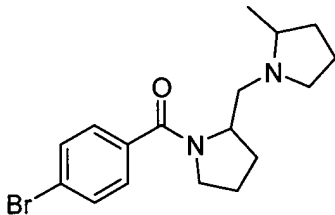
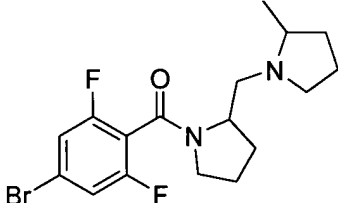
**Tabela 1:**

| Número da Fórmula | Estrutura                                                                            |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| X1                |    |
| X2                |   |
| X3                |  |
| X4                |  |
| X5                |  |
| X6                |  |

| Número da Fórmula | Estrutura                                                                                                                                          |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| X7                |  <chem>CCCC1=CC=C(C=C1)C(=O)N2CCCC2CN3CCCC3</chem>               |
| X8                |  <chem>CCCC1=CC=C(C=C1)C(=O)N2CCCC2CN3CCCC3</chem>               |
| X9                |  <chem>c1ccccc1Cc2ccc(cc2)C(=O)N3CCCC3CN4CCCC4</chem>            |
| X10               |  <chem>Cc1cc(C)ccc1C(=O)N2CCCC2CN3CCCC3</chem>                  |
| X11               |  <chem>CC(C)(C)c1ccc(cc1)C(=O)N2CCCC2CN3CCCC3</chem>           |
| X12               |  <chem>O=C(c1ccccc1)c2ccc(cc2)C(=O)N3CCCC3CN4CCCC4</chem>      |
| X13               |  <chem>C1CCC(CC1)c2ccc(cc2)C(=O)N3CCCC3CN4CCCC4</chem>         |
| X14               |  <chem>O=C(c1ccccc1)CCC2=CC=C(C=C2)C(=O)N3CCCC3CN4CCCC4</chem> |

| Número da Fórmula | Estrutura                                                                            |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| X15               |    |
| X16               |    |
| X17               |    |
| X18               |   |
| X19               |  |
| X20               |  |
| X21               |  |
| X22               |  |

| Número da Fórmula | Estrutura                                                                            |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| X23               |    |
| X24               |    |
| X25               |    |
| X26               |  |
| X27               |  |
| X28               |  |
| X29               |  |

| Número da Fórmula | Estrutura                                                                            |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| X30               |    |
| X31               |    |
| X32               |    |
| X33               |   |
| X34               |  |

Os sais farmacêuticos da invenção são tipicamente formados pela reação de um composto da Fórmula I com uma quantidade equimolar em excesso do ácido ou base. Os reagentes são no geral combinados em um solvente mútuo tais como éter dietílico, tetraidrofurano, metanol, etanol, isopropanol, benzeno, e outros para os sais de adição de ácido, ou água, um álcool ou um solvente clorado tal como diclorometano para os sais de adição de base. Os sais normalmente precipitam da solução dentro de cerca de uma hora a cerca de dez dias e podem ser isolados pela filtração ou outros métodos convencionais.

de ácido farmacêuticos são ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, e outros, e ácidos orgânicos tais como p-toluenossulfônico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido oxálico, ácido bromofenilssulfônico, ácido carbônico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido benzóico, ácido acético, e outros. Os sais de adição de ácido farmacêuticos preferidos são aqueles formados com ácidos minerais tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, e ácido sulfúrico, e aqueles formados com ácidos orgânicos tais como ácido maleico, ácido tartárico, e ácido metanossulfônico.

As bases habitualmente utilizadas para formar sais de adição de base farmacêuticos são bases inorgânicas, tais como hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos de amônio ou de metal alcalino ou alcalino terroso, e outros. Tais bases úteis na preparação dos desta invenção assim incluem hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de amônio, carbonato de potássio, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, bicarbonato de potássio, hidróxido de cálcio, carbonato de cálcio, e outros. As formas de sal de potássio e sódio são particularmente preferidas.

O tempo ótimo para realizar as reações dos Esquemas, Preparações, e Procedimentos pode ser determinado pela monitoração do progresso da reação através das técnicas cromatográficas convencionais. Além disso, é preferido conduzir as reações da invenção sob uma atmosfera inerte, tal como, por exemplo, argônio, ou, particularmente, nitrogênio. A escolha do solvente no geral não é crítica contanto que o solvente utilizado seja inerte para a reação em andamento e solubilizar suficientemente os reagentes para efetuar a reação desejada. Os compostos são preferivelmente isolados e purificados antes do seu uso nas reações subseqüentes. Alguns compostos cristalizar da solução de reação durante a sua formação e então coletada pela filtração, ou a reação do solvente pode ser removida pela extração, evaporação, ou decantação. Os intermediários e produtos finais da

Fórmula I podem ser ainda purificados, se desejado pelas técnicas comuns tais como recristalização ou cromatografia em suportes sólidos tais como gel de sílica ou alumina.

5 O técnico habilitado avaliará que nem todos os substituintes são compatíveis com todas as condições de reação. Estes compostos podem ser protegidos ou modificados em um ponto conveniente na síntese pelos métodos bem conhecidos na técnica.

10 O composto da Fórmula I é preferivelmente formulado em uma forma de dosagem unitária antes da administração. Portanto, ainda uma outra forma de realização da presente invenção é uma composição farmacêutica que compreende um composto da Fórmula I e um ou mais

carreadores farmaceuticamente aceitáveis, diluentes ou excipientes, e podem administrar por uma variedade de vias. Tais composições farmacêuticas e processos para a preparação dos mesmos são bem conhecidos na técnica. Ver,

15 por exemplo REMINGTON: THE SCIENCE E PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro, *et al.*, eds., 19<sup>a</sup> ed., Mack Publishing Co., 1995).

Preferivelmente o composto é administrado oralmente. Preferivelmente, a preparação farmacêutica é em uma forma de dosagem unitária. Em tal forma, a preparação é subdividida em doses unitária

20 adequadamente dimensionadas contendo quantidades apropriadas dos componentes ativos, por exemplo, uma quantidade eficaz para se obter o propósito desejado.

A quantidade da composição ativa inventiva em uma dose unitária de preparação pode ser no geral variada ou ajustada de cerca de 0,01

25 miligramas a cerca de 1,000 miligramas, preferivelmente de cerca de 0,01 a cerca de 950 miligramas, mais preferivelmente 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 dosagem atual utilizada pode ser variada dependendo da idade do paciente, sexo, peso e gravidade da condição que é

tratada. Tais técnicas são bem conhecidas por uma pessoa de habilidade na técnica. No geral, a forma de dosagem oral humana contendo os ingredientes ativos pode ser administrada 1 ou 2 vezes por dia.

Compostos da Fórmula I são eficazes como antagonistas ou  
5 antagonistas inversos do receptor de histamina H3, e assim inibem a atividade do receptor H3. Mais particularmente, estes compostos são antagonistas seletivos ou antagonistas inversos do receptor de histamina H3. Como antagonistas seletivos ou antagonistas inversos, os compostos da Fórmula I são úteis no tratamento de doenças, distúrbios, ou condições responsivas à  
10 inativação do receptor de histamina H3, incluindo mas não limitado a obesidade e outros distúrbios relacionados com a alimentação, e distúrbios cognitivos. Os antagonistas seletivos ou antagonistas inversos do H3R são entendidos elevar os níveis cerebrais de histamina, e possivelmente aqueles de outras monoaminas, resultando na inibição de consumo de alimento enquanto  
15 minimiza as conseqüências periféricas. Embora vários antagonistas de H3R sejam conhecidos na técnica, nenhum tem mostrado ser medicamento de obesidade ou cognitivo satisfatório. Existe aumento na evidência de que a histamina desempenha um papel importante na homeostase de energia. A histamina, atuando como um neurotransmissor no hipotálamo, suprimiu o  
20 apetite. A histamina é uma amina que se encontra em quase todos os lugares encontrada em muitos tipo de célula e a mesma se liga a uma família de receptores ligados à proteína G (GPCRs). Esta família fornece um mecanismo pelo qual a histamina pode evocar respostas celulares distintas com base na distribuição de receptor. Tanto a H1R quanto a H2R são amplamente  
25 distribuídas. A H3R é primariamente expressada no cérebro, notavelmente no tálamo e núcleo caudado. A densidade alta de expressão da H3R foi encontrada no centro da alimentação do cérebro. Um novo receptor de histamina GPRv53 foi recentemente identificado. GPRv53 é encontrado m altos níveis nas células sangüíneas brancas periféricas; apenas níveis baixos

foram identificados no cérebro por alguns investigadores enquanto outros não puderam detectá-lo no cérebro. Entretanto, qualquer esforço na descoberta de medicamento iniciado em torno da H3R deve considerar GPRv53 assim como os outros subtipos.

5 Os compostos da presente invenção podem ser facilmente avaliados usando-se um Ensaio de Proximidade de Cintilação (SPA) em inibição competitiva com base em um ensaio de ligação de H3R usando [3H] uma metil-histamina como ligando. Linhagens de célula estáveis, incluindo mas não limitado a HEK podem ser transfectadas com cDNA que codifica  
10 H3R para preparar membranas usadas para o ensaio de ligação. A técnica é ilustrada abaixo (Preparação de Membranas do Subtipo do Receptor de Histamina) para os subtipos de receptor de histamina.

As membranas isoladas como descrito em (Preparação de Membranas do Subtipo do Receptor de Histamina) são usadas em um ensaio  
15 funcional de [35S]GTP $\gamma$ S. A ligação de [35S]GTP $\gamma$ S às membranas indica atividade agonista. Os compostos da invenção da Fórmula I ou da Fórmula II são testados quanto a sua capacidade para inibir a ligação na presença de agonistas. Alternativamente, as mesmas linhagens de célula transfectadas são usadas para um ensaio de cAMP em que os agonistas de H3R inibem a síntese  
20 ativada por forskolina de cAMP. Os compostos da Fórmula I ou Fórmula II são testados quanto a sua capacidade para permitir a síntese de cAMP estimulada por forskolina na presença de agonista.

#### Preparação de Membranas do Subtipo do Receptor de Histamina

##### A. Preparação de membranas H1R

25 O cDNA para o receptor da histamina humana 1 (H1R) é clonado em um vetor de expressão de mamífero contendo o promotor de CMV (pcDNA3,1(+), Invitrogen) e transfectado em células HEK293 usando o Reagente de Transfecção FuGENE (Roche Diagnostics Corporation). As células transfectadas são selecionadas usando G418 (500  $\mu$ /ml). As colônias

que sobreviveram à seleção são cultivadas e testadas quanto a ligação de histamina às células cultivadas em placas de 96 reservatórios usando um ensaio de ligação de radioligando com base em ensaio de proximidade de cintilação (SPA). Em resumo, as células, que representam os clones

5 selecionados individuais, são cultivados como monocamadas confluentes em placas de 96 reservatórios (Placas de Fundo Claro Costar, #3632) pela semeadura dos reservatórios com 25.000 células e cultivando por 48 horas (37° C, 5 % de CO<sub>2</sub>). O meio de cultivo é removido e os reservatórios são enxaguados duas vezes com PBS (menos Ca<sup>2+</sup> ou Mg<sup>2+</sup>). Quanto a ligação

10 total, as células são ensaiadas em uma reação de SPA contendo 50 mM de Tris-HCl (tampão de ensaio), pH 7,6, 1 mg de pérolas SPA de aglutinina de germe de trigo (Amersham Pharmacia Biotech, #RPNQ0001), e 0,8 nM de <sup>3</sup>H-pirilamina (Net-594, NEN) (volume total por reservatório = 200 µl). Astemizol (10 µM, Sigma #A6424) é adicionado aos reservatórios

15 apropriados para determinar a ligação não específica. As placas são cobertas com FasCal e incubadas na temperatura ambiente por 120 minutos. A seguir da incubação, as placas são centrifugadas a 1.000 rpm (~800g) por 10 minutos na temperatura ambiente. As placas são contadas em um contador de cintilação Wallac Trilux 1450 Microbeta. Diversos clones são selecionados

20 como positivos para a ligação, e um único clone (H1R40) é usado para preparar as membranas para os estudos de ligação. As pelotas de célula, que representam ~10 gramas, são recolocadas em suspensão em 30 ml de tampão de ensaio, misturados por turbilhonamento, e centrifugados (40.000g a 4° C) por 10 minutos. A recolocação em suspensão da pelota, turbilhonamento, e

25 centrifugação são repetidas 2 vezes mais. A pelota de célula final é recolocada em suspensão em 30 ml e homogeneizada com um Homogeneizador de Tecido Polytron. As determinações de proteína são feitas usando o Reagente de Ensaio de Proteína Coomassie Plus (Pierce). Cinco microgramas de proteína são usados por reservatório no ensaio de ligação de receptor de SPA.

## B. Preparação de membranas H2R

O cDNA para o receptor 2 da histamina humana é clonado, expressado e transfectado em células HEK 293 como descrito acima. A ligação da histamina às células é ensaiada pelo SPA descrito acima. Quanto a  
5 ligação total, as células são ensaiadas em uma reação de SPA contendo 50 mm de Tris-HCl (tampão de ensaio), pH 7,6, 1 mg de pérolas de SPA da aglutinina do germe de trigo (Amersham Pharmacia Biotech, #RPNQ0001), e 6,2 nM de  $^3\text{H}$ -tiotidina (Net-688, NEN) (o volume total por reservatório = 200  $\mu\text{l}$ ). Cimetidina (10  $\mu\text{M}$ , Sigma #C4522) é adicionada aos reservatórios  
10 apropriados para determinar a ligação não específica.

Diversos clones são selecionados como positivos para a ligação, e um único clone (H2R10) é usado para preparar as membranas para os estudos de ligação. Cinco microgramas de proteína são usados por reservatório no ensaio de ligação de receptor de SPA.

## 15 C. Preparação das membranas H3R

O cDNA para o receptor 3 da histamina humana é clonado e expressado como descrito em (A. Preparação de membranas H1R), acima. As células transfectadas são selecionadas usando G418 (500  $\mu\text{M}/\text{ml}$ ), cultivadas, e testadas quanto a ligação de histamina pelo SPA descrito acima. Quanto a  
20 ligação total, as células são ensaiadas em uma reação de SPA descrita acima contendo 50 mm de Tris-HCl (tampão de ensaio), pH 7,6, 1 mg de pérolas de SPA da aglutinina do germe de trigo (Amersham Pharmacia Biotech, #RPNQ0001), e 1 nM de ( $^3\text{H}$ )-n-alfa-metil-histamina (NEN, NET1027) (volume total por reservatório = 200  $\mu\text{l}$ ). Tioperimida é adicionada para  
25 determinar a ligação não específica. Diversos clones são selecionados como positivos para a ligação, e um único clone (H3R8) é usado para preparar membranas para os estudos de ligação descritos acima. Cinco microgramas de proteína são usados por reservatório no ensaio de ligação de receptor de SPA.

Todos os compostos apresentados nos exemplos exibem

afinidade para o receptor H3 maior do que 1  $\mu$ M. Os compostos preferidos da invenção exibem afinidade para o receptor H3 maior do que 200 nM. Os compostos mais preferidos da invenção exibem afinidade para o receptor H3 maior do que 20 nM.

#### 5 D. Preparação de Membranas GPRv53

O cDNA para o receptor GPRv53 humano é clonado e expressado como descrito em A. Preparação de membranas de H1R), acima. As células transfectadas são selecionadas, testadas quanto a ligação de histamina, e selecionadas. 50 células HEK293 GPRv53 são cultivadas até a  
10 confluência em DMEM/F12 (Gibco) suplementadas com 5 % de FBS e 500  $\mu$ g/ml de G418 e lavadas com PBS de Delbecco (Gibco) e colhidas por raspagem. As células integrais são homogeneizadas com um *Polytron tissuemizer* em tampão de ligação, 50 mM de Tris pH 7,5. Os lisados de célula, 50  $\mu$ g, são incubados em placas de 96 reservatórios com 3 nM de (3H)  
15 Histamina e compostos no tampão de ligação por 2 horas na temperatura ambiente. Os lisados são filtrados através de filtros de fibra de vidro (Perkin Elmer) com uma colhedora de célula Tomtec. Os filtros são contados com folhas de cintilador fundidas (Perkin Elmer) em um contador de cintilação Wallac Trilux 1450 Microbeta por 5 minutos.

#### 20 Resultados Farmacológicos

##### cAMP ELISA

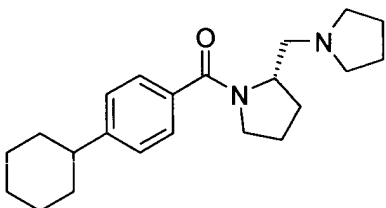
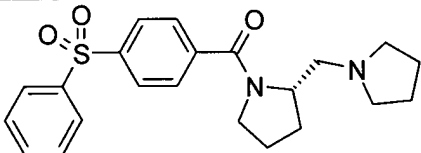
As células HEK293 H3R8 preparadas como descrito acima são semeadas a uma densidade de 50.000 células/reservatórios e cultivadas durante a noite em DMEM/F12 (Gibco) suplementados com 5 % de FBS e  
25 500  $\mu$ g/ml de G418. O meio de cultura de tecido no dia seguinte é removido e substituído com 50  $\mu$ l de meio de cultura de célula contendo 4 mM de 3-isobutil-1-metilxantina (Sigma) e incubados por 20 minutos na temperatura ambiente. Os antagonistas são adicionados em 50  $\mu$ l de meio de cultura de célula e incubados por 20 minutos na temperatura ambiente. O agonista R (-

) $\alpha$  metil-histamina (RBI) em uma resposta de dose de  $1 \times 10^{-10}$  a  $1 \times 10^{-5}$  M é depois adicionado aos reservatórios em 50  $\mu$ l de meio de cultura de célula e incubados por 5 minutos na temperatura ambiente. Depois 50  $\mu$ l de meio de cultura de célula contendo 20  $\mu$ M e Forskolin (Sigma) são adicionados a cada reservatório e incubados por 20 minutos na temperatura ambiente. O meio de cultura de tecido é removido e as células são lisadas em HCl 0,1 M e cAMP é medido pelo ELISA (Assay Designs, Inc.).

#### [35S] Ensaio de Ligação de GTP y [S]

A atividade antagonista de compostos selecionados é testada quanto a inibição da ligação e [35S] GTP y [S] às membranas H3R na presença de agonistas. Os ensaios são conduzidos na temperatura ambiente em 20 mM de HEPES, 100 mM de NaCl, 5 mM de  $MgCl_2$  e 10  $\mu$ M de GDP no pH 7,4 em um volume final de 200  $\mu$ l em placas Costar de 96 reservatórios. As membranas isoladas da linhagem de célula HEK293 que expressa H3R8 (20  $\mu$ g/reservatório) e GDP são adicionados a cada reservatório em um volume de 50  $\mu$ l de tampão de ensaio. O antagonista é então adicionado aos reservatórios em um volume de 50  $\mu$ l de tampão de ensaio e incubado por 15 minutos na temperatura ambiente. Os agonistas R(-) $\alpha$  metil-histamina (RBI) em uma resposta de dose de  $1 \times 10^{-10}$  a  $1 \times 10^{-5}$  M ou concentração fixa de 100 nM são depois adicionados aos reservatórios em um volume de 50  $\mu$ l de tampão de ensaio e incubados por 5 minutos na temperatura ambiente. GTP y [35S] é adicionado a cada reservatório em um volume de 50  $\mu$ l de tampão de ensaio a uma concentração final de 200  $\mu$ M, seguido pela adição de 50  $\mu$ l de pérolas SPA revestidas com WGA a 20 mg/ml (Amersham). As placas são contadas em contador de cintilação Wallac Trilux 1450 Microbeta por 1 minuto. Os compostos que inibem mais do que 50 % da ligação específica de ligando radioativo para o receptor são diluídos em série para determinar um  $K[i](nM)$ . Os resultados são dados abaixo para o composto indicado.

**Tabela 2:**

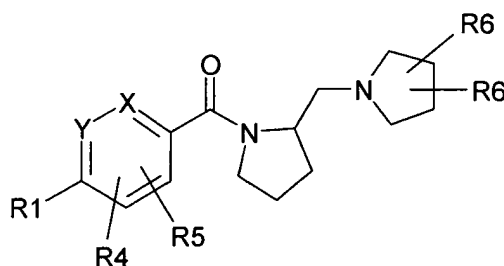
| Exemplo                                                                           | Ki (nM) |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------|
|  | 47      |
|  | 12      |

A partir da descrição acima, uma pessoa habilitada na técnica pode averiguar as características essenciais da presente invenção, e sem divergir do seu espírito e escopo, pode fazer várias mudanças e modificações da invenção para adaptá-la aos vários usos e condições. Assim, outras formas

5 de realização também estão dentro das reivindicações.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é estruturalmente representado pela Fórmula I



em que:

Y independentemente representa carbono,

X independentemente representa carbono ou nitrogênio,

R1 é independentemente

5                    -halogênio, -CN, -NO<sub>2</sub>, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios), -cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O)-O-R<sub>3</sub>, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-S-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -C(O)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -C(O)-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -C(O)-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -S-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -S-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -S-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -S-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -S-alquenila(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>), -S-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -SO<sub>2</sub>-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -S(O)R<sub>7</sub>, -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>), -cicloalquenila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O)-O-R<sub>3</sub>, -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>), -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-S-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), ou -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)-fenila(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>2</sub>);

R<sub>2</sub> é independentemente em cada ocorrência

25                    -H, -halogênio, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (opcionalmente substituído

com 1 a 3 halogênios), -C(O)R7, -C(O)OR7, -C(O)cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -OCF<sub>3</sub>, -OR7, -SR7, -SO<sub>2</sub>R7, -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, ou -S(O)R7;

R3 é independentemente em cada ocorrência

-H, ou -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios);

R4 e R5 são independentemente em cada ocorrência

-H, -halogênio, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios), ou -OR3, contanto que onde X é nitrogênio, então R4 ou R5 não sejam ligados a X;

R6 é independentemente em cada ocorrência

-H, -halogênio, -CF<sub>3</sub>, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios), ou

-OR3; e

R7 é independentemente em cada ocorrência

-H, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (opcionalmente substituído com 1 a 3 halogênios), ou -alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>).

2. Composto ou sal de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X é carbono.

3. Composto ou sal de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X é nitrogênio.

4. Composto ou sal de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R1 é -halogênio, -CN, -NO<sub>2</sub>, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O)-O-R3, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-fenila-(R2)(R2)(R2), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-S-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-ciclo-alquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-fenila(R2)(R2)(R2), -C(O)-fenila-(R2)(R2)(R2), -C(O)-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -C(O)-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O)-fenila(R2)(R2)(R2), -S-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -S-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-fenila(R2)(R2)(R2), -S-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -S-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -S-alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>), -S-fenila-

(R2)(R2)(R2), -SO<sub>2</sub>-fenila(R2)(R2)(R2), -SO<sub>2</sub>R7, ou -S(O)R7.

5. Composto ou sal de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizado pelo fato de que R1 é -halogênio, -CN, -NO<sub>2</sub>, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O)-O-R3, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-S(O)<sub>2</sub>-fenila(R2)(R2)(R2), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-S-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-fenila(R2)(R2)(R2), -C(O)-fenila-(R2)(R2)(R2), -C(O)-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -C(O)-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), ou -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O)-fenila(R2)(R2)(R2).

6. Composto ou sal de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizado pelo fato de que R1 -S-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -S-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-fenila(R2)(R2)(R2), -S-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -S-cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -S-alquenila (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>), -S-fenila-(R2)(R2)(R2), -SO<sub>2</sub>-fenila(R2)(R2)(R2), -SO<sub>2</sub>R7, ou -S(O)R7.

7. Composto ou sal de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizado pelo fato de que uma ocorrência independente de R2 é - H, -halogênio, -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -C(O)R7, -C(O)OR7, -C(O)cicloalquila (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -OCF<sub>3</sub>, -OR7, -SR7, -SO<sub>2</sub>R7, -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, ou -S(O)R7, e uma segunda ocorrência independente de R2 é - H, - halogênio, ou -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), e uma terceira ocorrência independente de R2 é -H ou -halogênio.

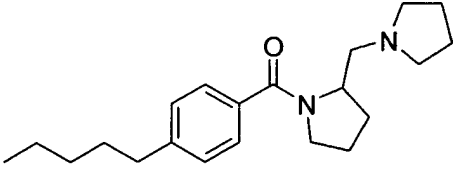
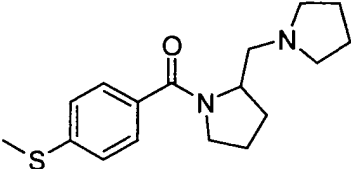
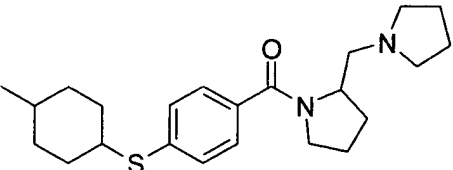
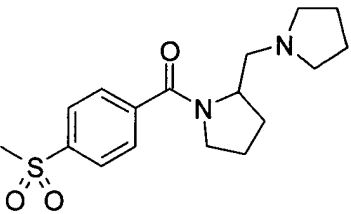
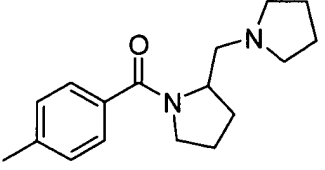
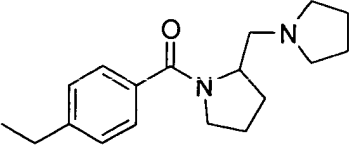
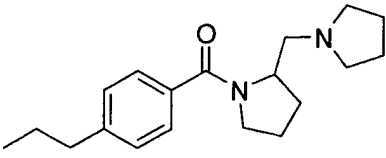
8. Composto ou sal de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizado pelo fato de que uma ocorrência independente de R2 é SO<sub>2</sub>R7, -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, ou -S(O)R7, e uma segunda ocorrência independente de R2 é -H, halogênio, ou -alquila (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), e uma terceira ocorrência independente de R2 é -H ou halogênio.

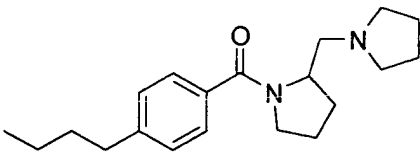
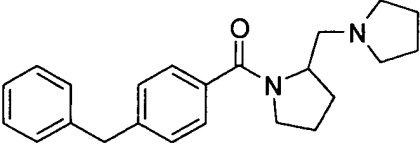
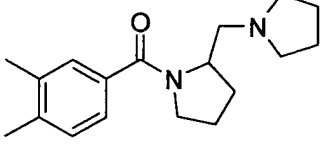
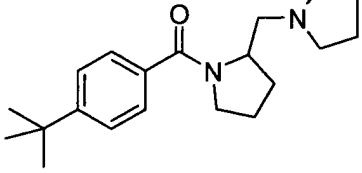
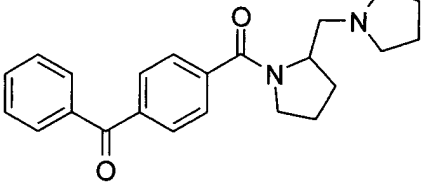
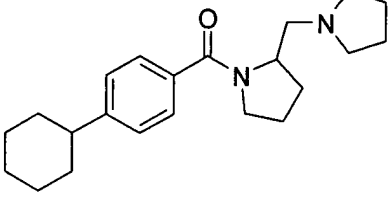
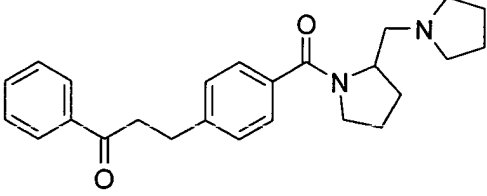
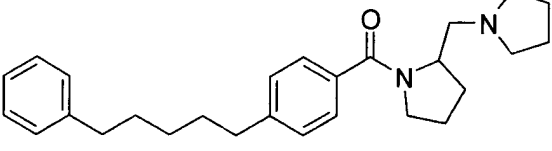
9. Composto ou sal de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, caracterizado pelo fato de que R4 é -halogênio.

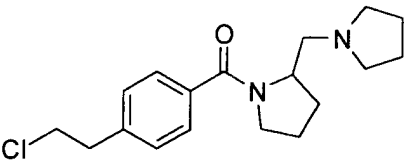
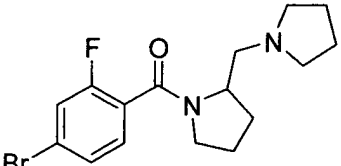
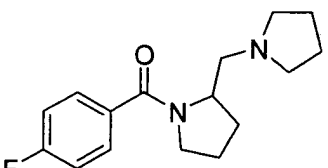
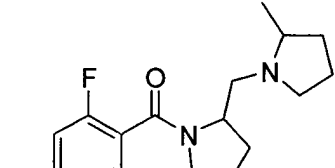
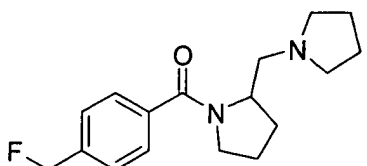
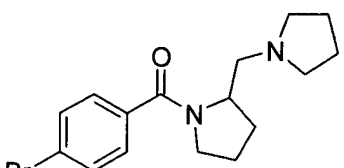
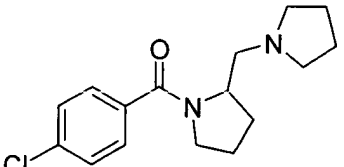
10. Composto ou sal de acordo com qualquer uma das

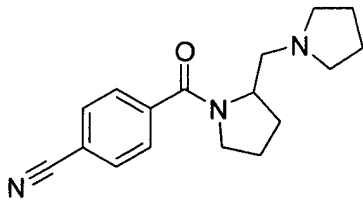
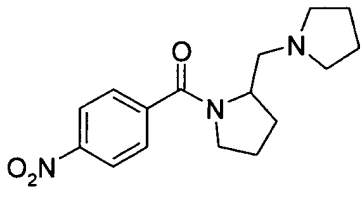
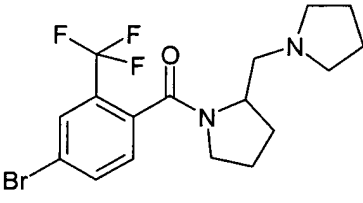
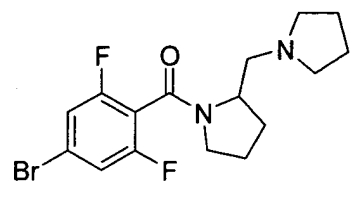
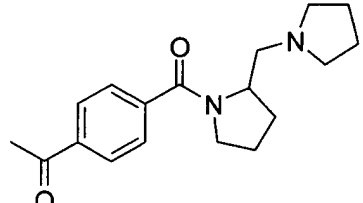
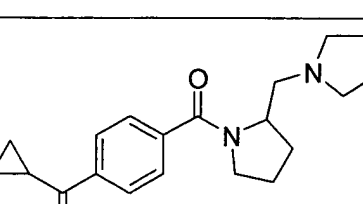
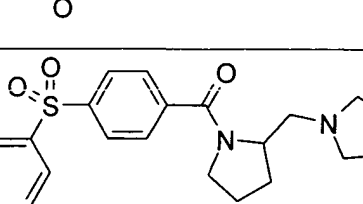
reivindicações de 1 a 9, caracterizado pelo fato de que uma ocorrência independente de R6 é -CH<sub>3</sub> e a segunda ocorrência independente de R6 é -H.

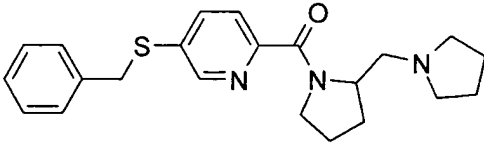
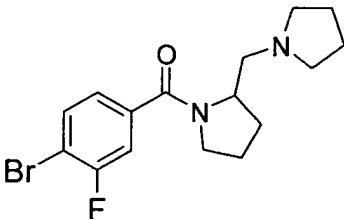
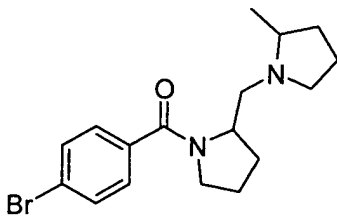
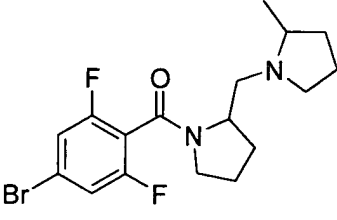
11. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é do grupo que consiste das fórmulas X1 a X28, X30 a X34:

| Número da<br>Fórmula | Estrutura                                                                            |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| X1                   |    |
| X2                   |    |
| X3                   |  |
| X4                   |  |
| X5                   |  |
| X6                   |  |
| X7                   |  |

| Número da<br>Fórmula | Estrutura                                                                            |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| X8                   |    |
| X9                   |    |
| X10                  |    |
| X11                  |   |
| X12                  |  |
| X13                  |  |
| X14                  |  |
| X15                  |  |

| Número da<br>Fórmula | Estrutura                                                                            |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| X16                  |    |
| X17                  |    |
| X18                  |    |
| X19                  |   |
| X20                  |  |
| X21                  |  |
| X22                  |  |

| Número da<br>Fórmula | Estrutura                                                                            |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| X23                  |    |
| X24                  |    |
| X25                  |    |
| X26                  |  |
| X27                  |  |
| X28                  |  |
| X30                  |  |

| Número da<br>Fórmula | Estrutura                                                                            |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| X31                  |    |
| X32                  |    |
| X33                  |    |
| X34                  |  |

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

12. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é do grupo que consiste de:

(S)-(4-Pentil-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-

5 metanona,

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

(S)-[4-(4-Metil-cicloexilsulfanil)-fenil]-(2-pirrolidin-1-il-metilpirrolidin-1-il)-metanona,

10 (S)-(4-Metanossulfonil-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona,

(S)-(2-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-p-tolil-metanona,

- (S)-(4-Etil-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-  
metanona,
- (S)-(4-Propil-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-  
metanona,
- 5 (S)-(4-Butil-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-  
metanona,
- (S)-(4-Benzil-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-  
metanona,
- 10 (S)-(3,4-Dimetil-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-  
metanona,
- (S)-(4-terc-Butil-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-  
metanona,
- (S)-(4-Benzoil-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-  
metanona,
- 15 (S)-(4-Cicloexil-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-  
metanona,
- 1-Fenil-3-[4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-carbonil)-  
fenil]-propan-1-ona,
- [4-(5-Fenil-pentil)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-  
1-il)-metanona,
- 20 (S)-[4-(2-Cloro-etil)-fenil]-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-  
il)-metanona,
- (4-Bromo-2-fluoro-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-  
pirrolidin-il)metanona,
- 25 (4-Fluoro-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-  
metanona,
- (4-Bromo-2-fluoro-fenil)-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-  
ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona,
- (S)-(2-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-(4-trifluorometil-

fenil)-metanona,

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

metanona,

(S)-(4-Cloro-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-

5 metanona,

4-(2-(S)-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-carbonil)-benzonitrila,

(4-Nitro-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-

metanona,

(4-Bromo-2-trifluorometil-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-

10 pirrolidin-1-il)-metanona,

(4-Bromo-2,6-difluoro-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-

pirrolidin-1-il)-metanona,

1-[4-(2-(S)-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-

etanona,

15 (4-Ciclopropanocarbonil-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-  
pirrolidin-1-il)-metanona,

(4-Benzenossulfonil-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-

pirrolidin-1-il)-metanona,

(5-Benzilsulfanil-piridin-2-il)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-

20 pirrolidin-1-il)-metanona:

(2-(S)-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-(-4-bromo-3-fluoro-  
fenil-4-il)-metanona,

(4-Bromo-fenil)-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-

pirrolidin-1-il]-metanona, e

25 (4-Bromo-2, 6- difluoro-fenil)-(2-(R)-metil-1-(2-(S)-  
pirrolidinilmetil)pirrolidin-1-il)-metanona,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

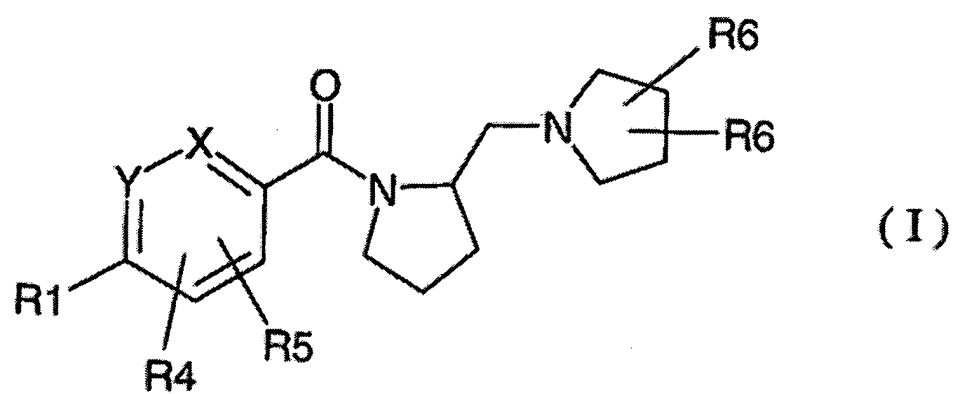
13. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que  
compreende um composto ou sal como definido em qualquer uma das

reivindicações de 1 a 12 e um carreador farmaceuticamente aceitável.

14. Composto de fórmula I, ou um sal do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de ser para uso em terapia.

5                    15. Composto de fórmula I, ou um sal do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de ser para uso na prevenção ou tratamento de obesidade.

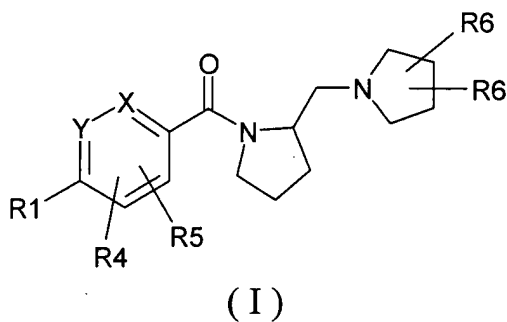
10                   16. Uso de um composto da fórmula I, ou um sal do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 12, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento de obesidade.



RESUMO

“COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO OU UM SAL DO MESMO”

5 A presente invenção diz respeito a novos compostos da Fórmula (I)



ou sais destes farmacêuticamente aceitáveis que têm antagonista do receptor de histamina H3 ou atividade de agonista inverso, assim como métodos e intermediários para preparar tais compostos. Em uma outra forma de realização, a invenção diz respeito as composições farmacêuticas compreendendo os compostos da Fórmula (I) assim como métodos de usar estas composições para tratar a obesidade, deficiências cognitivas, narcolepsia, e outras doenças relacionadas com receptor de histamina H3.

10

15