



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

(21) **PI0710849-4 A2**

(22) Data de Depósito: 27/04/2007
(43) Data da Publicação: 23/08/2011
(RPI 2120)



(51) *Int.Cl.:*

C07D 401/14 2006.01
A61P 25/24 2006.01
A61K 31/166 2006.01
A61P 25/28 2006.01
A61K 31/4439 2006.01
C07C 233/79 2006.01
A61K 31/4453 2006.01
C07D 211/06 2006.01
A61K 31/4545 2006.01
C07D 295/04 2006.01
A61P 25/18 2006.01
C07D 401/12 2006.01

(54) Título: **COMPOSTO, USO DE UM COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODOS PARA A TERAPIA DE UMA CONDIÇÃO, E DE UMA DOENÇA, E, PROCESSO PARA PREPARAR UM COMPOSTO**

(57) Resumo: COMPOSTO, USO DE UM COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODOS PARA A TERAPIA DE UMA CONDIÇÃO, E DE UMA DOENÇA, E, PROCESSO PARA PREPARAR UM COMPOSTO Compostos de Fórmula I, ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis; na qual X, R₁, R₂ e R₃ são como definidos no relatório descritivo bem como sais e composições farmacêuticas incluindo os compostos são preparados. São úteis em terapia, em particular no manejo de dor.

(30) Prioridade Unionista: 02/05/2006 US 60/746187

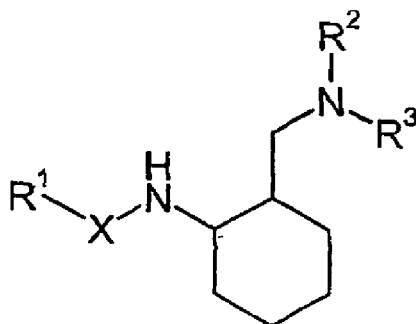
(73) Titular(es): Astrazeneca AB

(72) Inventor(es): Mirosław Tomaszewski, Xuehong Luo, Yun-Xing Cheng

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

(86) Pedido Internacional: PCT SE2007000409 de 27/04/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/126362 de 08/11/2007



(I)

“COMPOSTO, USO DE UM COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODOS PARA A TERAPIA DE UMA CONDIÇÃO, E DE UMA DOENÇA, E, PROCESSO PARA PREPARAR UM COMPOSTO”

5 Este pedido reivindica prioridade sob 35 U.S.C. § 119(e) ao Pedido de No. 60/746.187, depositado aos 2 de maio de 2006, que é por meio deste aqui incorporado em sua totalidade como referência.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

1. Campo da invenção

10 A presente invenção refere-se aos agonistas de receptores muscarínicos. A presente invenção também proporciona composições compreendendo tais agonistas, e métodos com os mesmos para tratar doenças mediadas por receptor muscarínico. Particularmente, a presente invenção está relacionada aos compostos que podem ser efetivos no tratamento de dor, mal
15 de Alzheimer, e/ou esquizofrenia.

2. Discussão da tecnologia relevante

O neurotransmissor acetilcolina liga-se em dois tipos de receptores colinérgicos: a família ionotrópica de receptores nicotínicos e a família metabotrófica de receptores muscarínicos. Receptores muscarínicos
20 pertencem à grande superfamília de receptores acoplados em proteína G (GPCRs) ligada em membrana plasmática e mostram um grau notavelmente alto de homologia através de espécies e subtipo de receptor. Estes receptores muscarínicos M1-M5 são predominantemente expressados dentro do sistema nervoso parassimpático que exerce controle excitatório e inibitório sobre os
25 tecidos centrais e periféricos e participam em numerosas funções fisiológicas, incluindo batimento cardíaco, excitação, cognição, processamento sensorial, e controle motor.

Agonistas muscarínicos tais como muscarina e pilocarpina, e antagonistas muscarínicos, tal como atropina têm sido conhecidos há um

século, mas pouco progresso tem sido feito na descoberta dos compostos seletivos de subtipo de receptor, tornando deste modo difícil designar funções específicas para os receptores individuais. Veja, e.g., DeLapp, N. et al., "Therapeutic Opportunities for Muscarinic Receptors in the Central Nervous System", *J. Med. Chem.*, 43(23), pp. 4333-4353 (2000); Hulme, E. C. et al., "Muscarinic Receptor Subtypes", *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 30, pp. 633-673 (1990); Caulfield, M. P. et al., "Muscarinic Receptors-Characterization, Coupling, and Function", *Pharmacol. Ther.*, 58, pp. 319-379 (1993); Caulfield, M. P. et al., *International Union of Pharmacology. XVII. Classification of Muscarinic Acetylcholine Receptors*, *Pharmacol. Rev.*, 50, pp. 279-290 (1998).

A família Muscarínica de receptores é o alvo de um número grande de agentes farmacológicos usados para várias doenças, incluindo drogas principais para COPD, asma, incontinência urinária, glaucoma, esquizofrenia, Alzheimer's (inibidores AchE), e Dor.

Por exemplo, tem sido mostrado que agonistas de receptor muscarínico de ação direta são antinociceptivos em uma variedade de modelos animais de dor aguda (Bartolini A., Ghelardini C., Fantetti L., Malcangio M., Malmberg-Aiello P., Giotti A. "Role of muscarinic receptor subtypes in central antinociception", *Br. J. Pharmacol.* 105:77-82, 1992.; Capone F., Aloisi A. M., Carli G., Sacerdote P., Pavone F. "Oxotremorine-induced modifications of the behavioral and neuroendocrine responses to formalin dor in male rats". *Brain Res.* 830:292-300, 1999.).

Uns poucos estudos têm examinado o papel de ativação de receptor muscarínico em estado de dor crônica ou neuropática. Nestes estudos, foi mostrado que a elevação direta e indireta de tono colinérgico melhora alodinia tátil após administração intratecal em um modelo de ligação espinhal de dor neuropática em ratos e estes efeitos de novo foram revertidos por antagonistas muscarínicos (Hwang J.-H., Hwang K.-S., Leem J.-K., Park

P.-H., Han S.-M., Lee D.-M. "The antiallodynic effects of intrathecal cholinesterase inhibitors in a rat model of neuropathic dor", *Anesthesiology* 90:492-494, 1999; Lee E. J., Sim J. Y, Park J. Y., Hwang J. H., Park P. H., Han S. M. "Intrathecal carbachol and clonidine produce a synergistic antiallodynic effect in rats with a nerve ligation injury". *Can J Anaesth* 49:178-84, 2002.). Assim, tem sido mostrado que ativação direta ou indireta de receptores muscarínicos tanto provoca atividade analgésica aguda quanto melhora a dor neuropática. Agonistas muscarínicos e ACHE-Is não são amplamente usados clinicamente devido à sua propensão para induzir uma

5
10
15

pletora de eventos adversos quando administrados a humanos. Os efeitos colaterais indesejáveis incluem salivação e sudorese excessivas, motilidade gastrointestinal aumentada, e bradicardia dentre outros eventos adversos. Estes efeitos colaterais estão associados com a expressão ubíqua da família muscarínica de receptores através do corpo.

15 DESCRICÃO DAS MODALIDADES

Até o presente momento, cinco subtipos de receptores muscarínicos (M1-M5) têm sido clonados e seqüenciados de uma variedade de espécies, com distribuições diferenciais no corpo. Portanto, foi desejável proporcionar moléculas que permitam modulação seletiva, por exemplo, de

20

receptores muscarínicos controladores de função nervosa central sem também ativação de receptores muscarínicos controladores de funções cardíacas, gastrointestinais ou glandulares.

Também há uma necessidade de métodos para tratamento de doenças mediadas por receptor muscarínico.

25

Também há uma necessidade de moduladores de receptores muscarínicos que são seletivos como para os subtipos M1-M5.

O termo "grupo C_{m-n} " ou " C_{m-n} " refere-se a qualquer grupo possuindo m a n átomos de carbono.

O termo "alquila" refere-se a um radical hidrocarboneto de

cadeia linear ou ramificada monovalente saturado compreendendo 1 a cerca de 12 átomos de carbono. Exemplos ilustrativos de alquilas incluem, mas não são limitados a, grupos C_{1-6} alquila, tais como metila, etila, propila, isopropila, 2-metil-1-propila, 2-metil-2-propila, 2-metil-1-butila, 3-metil-1-butila, 2-metil-3-butila, 2,2-dimetil-1-propila, 2-metil-1-pentila, 3-metil-1-pentila, 4-metil-1-pentila, 2-metil-2-pentila, 3-metil-2-pentila, 4-metil-2-pentila, 2,2-dimetil-1-butila, 3,3-dimetil-1-butila, 2-etil-1-butila, butila, isobutila, t-butila, pentila, isopentila, neopentila, e hexila, e grupos alquila mais longos, tais como heptila, e octila. Uma alquila pode estar não substituída ou substituída com um ou dois substituintes adequados.

O termo “alquenila” refere-se a um radical hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada monovalente possuindo pelo menos uma ligação dupla de carbono-carbono e compreendendo pelo menos 2 a até cerca de 12 átomos de carbono. A ligação dupla de uma alquenila pode estar não conjugada ou conjugada em outro grupo insaturado. Grupos alquenila adequados incluem, mas não são limitados aos grupos C_{2-6} alquenila, tais como vinila, alila, butenila, pentenila, hexenila, butadienila, pentadienila, hexadienila, 2-etil-hexenila, 2-propil-2-butenila, 4-(2-metil-3-butenil)-pentenila. Uma alquenila pode estar não substituída ou substituída com um ou dois substituintes adequados.

O termo “ciclo-alquila” refere-se a um radical hidrocarboneto contendo anel monovalente saturado compreendendo pelo menos 3 a até cerca de 12 átomos de carbono. Exemplos de ciclo-alquilas incluem, mas não são limitados a, grupos C_{3-7} ciclo-alquila, tais como ciclo-propila, ciclo-butila, ciclo-pentila, ciclo-hexila, e ciclo-heptila, e terpenos cíclicos e bicíclicos saturados. Uma ciclo-alquila pode estar não substituída ou substituída com um ou dois substituintes adequados. Preferivelmente, a ciclo-alquila é um anel monocíclico ou um anel bicíclico.

O termo “ciclo-alquenila” refere-se a um radical

hidrocarboneto contendo anel monovalente possuindo pelo menos uma ligação dupla de carbono-carbono e compreendendo pelo menos 3 a até cerca de 12 átomos de carbono.

5 O termo “arila” refere-se a um radical hidrocarboneto monovalente possuindo um ou mais anéis de carbono poliinsaturados possuindo caráter aromático, (*e.g.*, $4n + 2$ elétrons delocalizados) e compreendendo 5 a até cerca de 14 átomos de carbono.

10 O termo “heterociclo” refere-se a uma molécula ou estrutura contendo anel possuindo um ou mais heteroátomos multivalentes, independentemente selecionados de N, O, P e S, como uma parte da estrutura de anel e incluindo pelo menos 3 e a até cerca de 20 átomos no(s) anel(eis). Heterociclo pode ser saturado ou insaturado, contendo uma ou mais ligações duplas, e heterociclo pode conter mais do que um anel. Quando um heterociclo contém mais do que um anel, os anéis podem estar fusionados ou
15 não-fusionados. Anéis fusionados geralmente referem-se a pelo menos dois anéis que compartilham dois átomos entre eles. Heterociclo pode possuir caráter aromático ou podem não possuir caráter aromático.

20 O termo “heteroaromático” refere-se a uma molécula ou estrutura de anel possuindo um ou mais heteroátomos multivalentes, independentemente selecionados de N, O, P e S, como uma parte da estrutura de anel e incluindo pelo menos 3 e a até cerca de 20 átomos no(s) anel(éis), no qual a molécula ou estrutura contendo anel possui um caráter aromático (*e.g.*, $4n + 2$ elétrons delocalizados).

25 O termo “grupo heterocíclico”, “agrupamento heterocíclico”, “heterocíclico”, ou “heterociclo-” refere-se a um radical derivado de um heterociclo pela remoção de um ou mais hidrogênios do mesmo.

O termo “heterociclila” refere-se a um radical monovalente derivado de um heterociclo pela remoção de um hidrogênio do mesmo.

O termo “heterociclileno” refere-se a um radical divalente

derivado de um heterociclo pela remoção de dois hidrogênios do mesmo, que serve para ligar duas estruturas juntas.

O termo “heteroarila” refere-se a uma heterociclila possuindo caráter aromático.

5 O termo “heterociclo-alquila” refere-se a um anel monocíclico ou policíclico compreendendo átomos de carbono e de hidrogênio e pelo menos um heteroátomo, preferivelmente, 1 a 3 heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio, e enxofre, e possuindo nenhuma insaturação. Exemplos de grupos heterociclo-alquila incluem pirrolidinila, pirrolidino, piperidinila, 10 piperidino, piperazinila, piperazino, morfolinila, morfolino, tio-morfolinila, tio-morfolino, e piranila. Um grupo heterociclo-alquila pode estar não substituído ou substituído com um ou dois substituintes adequados. Preferivelmente, o grupo heterociclo-alquila é um anel monocíclico ou bicíclico, mais preferivelmente, um anel monocíclico, no qual o anel 15 compreende de 3 a 6 átomos de carbono e de 1 a 3 heteroátomos, aqui referido como C₃₋₆heterociclo-alquila.

O termo “heteroarileno” refere-se a um heterociclileno possuindo caráter aromático.

20 O termo “heterociclo-alquileno” refere-se a um heterociclileno que não possui caráter aromático.

O termo "de seis membros" refere-se a um grupo possuindo um anel que contém seis átomos no anel.

O termo "de cinco membros" refere-se a um grupo possuindo um anel que contém cinco átomos no anel.

25 Uma heteroarila de anel de cinco membros é uma heteroarila com um anel possuindo cinco átomos no anel no qual 1, 2 ou 4 átomos de anel são independentemente selecionados de N, O e S.

Heteroarilas de anel de cinco membros exemplares são tienila, furila, pirrolila, imidazolila, tiazolila, oxazolila, pirazolila, isotiazolila,

isoxazolila, 1,2,3-triazolila, tetrazolila, 1,2,3-tiadiazolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-triazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,3,4-triazolila, 1,3,4-tiadiazolila, e 1,3,4-oxadiazolila.

5 Uma heteroarila de anel de seis membros é uma heteroarila com um anel possuindo seis átomos no anel no qual 1, 2 ou 3 átomos de anel são independentemente selecionados de N, O e S.

Heteroarilas de anel de seis membros exemplares são piridila, pirazinila, pirimidinila, triazinila e piridazinila.

10 Heterociclo inclui, por exemplo, heterociclos monocíclicos tais como: aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, dioxolano, sulfolano 2,3-dihidro-furano, 2,5-dihidro-furano tetra-hidro-furano, tiofano, piperidina, 1,2,3,6-tetra-hidro-piridina, piperazina, morfolina, tio-morfolina, pirano, tiopirano, 2,3-dihidro-pirano, tetra-hidro-pirano, 1,4-dihidro-piridina, 1,4-
15 dioxano, 1,3-dioxano, dioxano, homopiperidina, 2,3,4,7-tetra-hidro-1*H*-azepina homopiperazina, 1,3-dioxepano, 4,7-dihidro-1,3-dioxepina, e óxido de hexametileno.

20 Em adição, heterociclo inclui heterociclos aromáticos, por exemplo, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, tiofeno, furano, furazano, pirrol, imidazol, tiazol, oxazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-triazol, tetrazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-triazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-triazol, 1,3,4-tiadiazol, e 1,3,4-oxadiazol.

25 Adicionalmente, heterociclo inclui heterociclos policíclicos, por exemplo, indol, indolina, isoindolina, quinolina, tetra-hidro-quinolina, isoquinolina, tetra-hidro-isoquinolina, 1,4-benzodioxano, cumarina, di-hidro-cumarina, benzofurano, 2,3-dihidro-benzofurano, isobenzofurano, cromeno, cromano, isocromano, xanteno, fenoxantiina, tiantreno, indolizina, isoindol, indazol, purina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, fenantridina, perimidina, fenantrolina, fenazina, fenotiazina,

fenoxazina, 1,2-benzisoxazol, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, benzimidazol, benzotriazol, tioxantina, carbazol, carbolina, acridina, pirolizidina, e quinolizidina.

Em adição aos heterociclos policíclicos descritos acima, heterociclo inclui heterociclos policíclicos nos quais a fusão de anéis entre dois ou mais anéis inclui mais do que uma ligação comum a ambos os anéis e mais do que dois átomos comuns a ambos os anéis. Exemplos de tais heterociclos ligados em ponte incluem quinuclidina, diazabicyclo-[2.2.1]heptano e 7-oxabicyclo-[2.2.1]heptano.

Heterociclila inclui, por exemplo, heterociclilas monocíclicas, tais como: aziridinila, oxiranila, tiiranila, azetidinila, oxetanila, tietanila, pirrolidinila, pirrolinila, imidazolidinila, pirazolidinila, pirazolinila, dioxolanila, sulfolanila, 2,3-di-hidro-furanoila, 2,5-di-hidro-furanoila, tetra-hidro-furanoila, tiophanila, piperidinila, 1,2,3,6-tetra-hidro-piridinila, piperazinila, morfolinila, tio-morfolinila, piranila, tiopiranila, 2,3-di-hidro-piranila, tetra-hidro-piranila, 1,4-di-hidro-piridinila, 1,4-dioxanila, 1,3-dioxanila, dioxanila, homopiperidinila, 2,3,4,7-tetra-hidro-1*H*-azepinila, homopiperazinila, 1,3-dioxepanila, 4,7-di-hidro-1,3-dioxepinila, e hexametileno-oxidila.

Em adição, heterociclila inclui heterociclilas aromáticas ou heteroarila, por exemplo, piridinila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, tienila, furila, furazanila, pirrolila, imidazolila, tiazolila, oxazolila, pirazolila, isotiazolila, isoxazolila, 1,2,3-triazolila, tetrazolila, 1,2,3-tiadiazolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-triazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,3,4-triazolila, 1,3,4-tiadiazolila, e 1,3,4 oxadiazolila.

Adicionalmente, heterociclila inclui heterociclilas policíclicas (incluindo tanto aromáticas quanto não-aromáticas), por exemplo, indolila, indolinila, isoindolinila, quinolinila, tetra-hidro-quinolinila, isoquinolinila, tetra-hidro-isoquinolinila, 1,4-benzodioxanila, cumarinila, di-hidro-

cumarinila, benzofuranila, 2,3-di-hidro-benzofuranila, isobenzofuranila, chromenila, cromanoila, isocromanoila, xanthenila, fenoxantiinila, tianthrenila, indolizinila, isoindolila, indazolila, purinila, ftalazinila, naftiridinila, quinoxalinila, quinazolinila, cinolinila, pteridinila, fenantridinila, perimidinila, fenantrolinila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxazinila, 1,2-benzisoxazolila, benzotiofenila, benzoxazolila, benzotiazolila, benzimidazolila, benzotriazolila, tioxantinila, carbazolila, carbolinila, acridinila, pirolizidinila, e quinolizidinila.

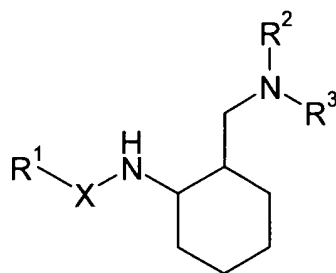
Em adição às heterocíclicas policíclicas descritas acima, heterociclila inclui heterocíclicas policíclicas nas quais a fusão de anéis entre dois ou mas anéis inclui mais do que uma ligação comum a ambos os anéis e mais do que dois átomos comuns a ambos os anéis. Exemplos de tais heterociclos ligados em ponte incluem quinuclidinila, diazabicyclo-[2.2.1]heptila; and 7-oxabicyclo-[2.2.1]heptila.

O termo "alcoxila" refere-se aos radicais de fórmula geral $-OR$, no qual R é selecionado de um radical hidrocarboneto. Alcoxila exemplar inclui metoxila, etoxila, propoxila, isopropoxila, butoxila, t-butoxila, isobutoxila, ciclo-propil-metoxila, alil-oxila, e propargil-oxila.

Halogênio inclui flúor, cloro, bromo e iodo.

"RT" or "rt" significa temperatura ambiente.

Em um aspecto, uma modalidade da invenção proporciona um composto de Fórmula I, um seu sal farmacologicamente aceitável, diastereômeros, enantiômeros, ou misturas dos mesmos:



I

na qual

R^1 é selecionado de C_{6-10} arila, C_{2-9} heteroarila, C_{3-5} heterocicloalquila, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquila, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquila, C_{3-5} heterocicloalquil- C_{1-3} alquila, C_{3-6} cicloalquila, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alquila, e C_{1-6} alquila, no qual citadas C_{6-10} arila, C_{2-9} heteroarila, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquila, C_{6-10} aril-O- C_{1-3} alquila, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquila, C_{3-6} cicloalquila, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alquila, e C_{1-6} alquila estão opcionalmente substituídas com um ou mais grupos selecionados de C_{6-10} arila, C_{1-9} heteroarila, C_{3-5} heterocicloalquila, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquila, C_{6-10} aril-O- C_{1-3} alquila, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquila, C_{3-5} heterocicloalquil- C_{1-3} alquila, -CN, -SR, -OR, -O(CH₂)_m-OR, R, -C(=O)-R, -CO₂R, -SO₂R, -SO₂NR₂, halogênio, -NO₂, -NR₂, -(CH₂)_mNR₂, -(CH₂)_mNHC(=O)-NR₂, -(CH₂)_mNHC(=O)-R, -(CH₂)_mN[C(=O)-R]₂, -NHC(=O)-R, -N[C(=O)R]₂, -(CH₂)_mNHS(=O)₂-R, e -C(=O)-NR₂;

R^2 e R^3 são independentemente selecionados de C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, e C_{1-6} alcoxila na qual citadas C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, e C_{1-6} alcoxila estão opcionalmente substituídas com um ou mais grupos selecionados de amino, halogênio, C_{1-6} alcoxila e -CN; ou R^2 e R^3 juntos com o nitrogênio conectado nos mesmos formam uma heterocicloalquila, na qual citada heterocicloalquila está opcionalmente substituída com um ou mais grupos selecionados de C_{6-10} arila, C_{2-9} heteroarila, C_{3-6} cicloalquila, C_{3-5} heterocicloalquila, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquila, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquila, C_{3-5} heterocicloalquil- C_{1-3} alquila, -CN, -SR, -OR, -(CH₂)_mOR, R, -CO₂R; -SO₂R; -SO₂NR₂, halogênio, -NO₂, -NR₂, -(CH₂)_mNR₂, e -C(=O)-NR₂;

cada R é independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{1-6} alquila halogenada; e

X é selecionado de -C(=O)-, -C(=O)-NH-, -C(=O)-O-e -S(=O)₂-,

com a condição de que

quando X é -C(=O)-e R^2 e R^3 juntos com o nitrogênio conectado nos mesmos formam citada piperdinila; R^1 não é 4-amino-5-cloro-

2-alcoxil-fenila, 4-amino-5-cloro-2-ciclo-alcoxil-fenila, 4-amino-5-cloro-2-ciclo-alquil-alcoxila-fenila, 4-butóxi-fenila, 3-butóxi-fenila, 4-pentil-óxi-fenila, 4-isobutóxi-fenila, 4-benzioloxi-fenila e 7-(2,3-di-hidro)-benzofuranila.

5 Em uma modalidade particular, os R^2 e R^3 de fórmula I juntos com o nitrogênio conectado nos mesmos formam uma heterociclo-alquila, na qual citada heterociclo-alquila está opcionalmente substituída com um ou mais grupos selecionados de C_{6-10} arila, C_{2-9} heteroarila, C_{3-6} ciclo-alquila, C_{3-5} heterociclo-alquila, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquila, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquila, C_{3-5} heterociclo-alquil- C_{1-3} alquila, -CN, -SR, -OR, $-(CH_2)_mOR$, R , $-CO_2R$; $-SO_2R$; $-SO_2NR_2$, halogênio, $-NO_2$, $-NR_2$, $-(CH_2)_mNR_2$, e $-C(=O)-NR_2$.

10 Em outra modalidade, R^2 e R^3 de fórmula I juntos com o nitrogênio conectado nos mesmos formam um grupo selecionado de piperdinila, 1,4-dixo-8-azaspiro[4,5]dec-8-ila, piperazinila, metil-(2-fenil-
15 etil)-amino, metil-(piridin-3-il-metil)-amino, (4-etil-benzil)-(metil)-amino, metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino, metil-(3-metil-butil)-amino, metil-(propil)-amino, metil-(butil)-amino, butil-(etil)-amino, dietil-amino, benzil-(metil)-amino, morfolin-4-ila, pirrolidin-1-ila, e azepan-1-ila, no qual citada piperdinila, 1,4-dixo-8-azaspiro[4,5]dec-8-ila, piperazinila, metil-(2-fenil-
20 etil)-amino, metil-(piridin-3-il-metil)-amino, (4-etil-benzil)-(metil)-amino, metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino, metil-(3-metil-butil)-amino, metil-(propil)-amino, metil-(butil)-amino, butil-(etil)-amino, dietil-amino, benzil-(metil)-amino, morfolin-4-ila, pirrolidin-1-ila, e azepan-1-ila estão
25 opcionalmente substituídas com um ou mais grupos selecionados de C_{6-10} arila, C_{2-9} heteroarila, C_{3-6} ciclo-alquila, C_{3-5} heterociclo-alquila, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquila, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquila, C_{3-5} heterociclo-alquil- C_{1-3} alquila, -CN, -SR, -OR, $-(CH_2)_mOR$, R , $-CO_2R$; $-SO_2R$; $-SO_2NR_2$, halogênio, $-NO_2$, $-NR_2$, $-(CH_2)_mNR_2$, e $-C(=O)-NR_2$.

Em outra modalidade particular, R^1 de fórmula I é selecionado

de 2-ciclo-pentil-etila, ciclo-propil-metila, metila, ciclo-hexila, ciclo-pentil-metila, cromanoila, etila, pentila, 2-fenil-etila, fenila, benzila, piridinila, piridinil-etila, 1-benzofuranila, benzotienila, furila, imidazolila, pirazolo[1,5-a]pirimidinila, pirazinila, 1,3-benzotiazolila, indolila, indazolila, tienila, 1,3-benzodioxinila, tetra-hidro-2H-piran-4-il-metila, 1-H-1,2,3,-benzotriazol-1-ila, 2-(tien-2-il)-etila, (1-benzofuran-4-il)-metila, 1,3-oxazolila, 1H-pirazol-1-ila, 2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-ila, 1,3-benzodioxol-5-ila, 2-oxo-2,3-di-hidro-2H-benzimidazolila, isoxazolila, imidazo[1,2,a]piridinila, 2-3-dioxo-2,3-di-hidro-1H-indol-1-ila, 3,4-di-hidro-2H-1,4-benzoxazinila; pirazolila, 1H-tetrazol-1-il-metila, e 3,4-di-hidro-2H-1,5-benzodioxepinila, opcionalmente substituída com 1H-pirozol-1-ila, fluoro, cloro, trifluorometila, metoxila, difluorometoxila, trifluorometoxila, 2-metóxi-etoxila, 2-etóxi-etoxila, t-butila, ciano, bromo, 1,3-oxazol-5-ila, 1H-imidazol-1-ila, (4-oxopiperidin-1-il)-carbonila, piridin-3-il-metila, [(butil-amino)-carbonil]-amino, 1,1,-dioxido-tio-morfolin-4-ila, amino-sulfonila, morfolin-4-ila, dietil-amino-metila, acetila, (3-oxo-2,3-di-hidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-metila, 1-oxo-indan-4-ila, dimetil-amino-metila, metila, pirrolidin-1-ila, etiltio, acetil-amino, dimetil-amino, 1H-pirrol-1-ila, etila, etoxila, fluoro-fenoxila, propila, fenila, metóxi-carbonila, diacetil-amino, (metil-sulfonil-amino)-metila, (ciclo-propil-sulfonil-amino)-metila, 1H-tetrazol-1-ila, pirazolila, metil-amino-carbonil-amino, dimetil-amino-carbonil-amino, e (metil-tio)-pirimidin-4-ila.

Em outra modalidade particular, R^2 e R^3 formula I juntos com o nitrogênio conectado nos mesmos formam um grupo selecionado de piperdinila, 1,4-dixo-8-azaspiro[4,5]dec-8-ila, piperazinila, metil-(2-fenil-etil)-amino, metil-(piridin-3-il-metil)-amino, (4-etil-benzil)-(metil)-amino, metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino, metil-(3-metil-butil)-amino, metil-(propil)-amino, metil-(butil)-amino, butil-(etil)-amino, dietil-amino, benzil-(metil)-amino, morfolin-4-ila, pirrolidin-1-ila, e azepan-1-ila, no qual citada piperdinila, 1,4-dixo-8-azaspiro[4,5]dec-8-ila, piperazinila, metil-(2-fenil-

etil)-amino, metil-(piridin-3-il-metil)-amino, (4-etil-benzil)-(metil)-amino, metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino, metil-(3-metil-butil)-amino, metil-(propil)-amino, metil-(butil)-amino, butil-(etil)-amino, dietil-amino, benzil-(metil)-amino, morfolin-4-ila, pirrolidin-1-ila, e azepan-1-ila estão
 5 opcionalmente substituídas com um ou mais grupos selecionados de fenila, benzila, metila, fluoro, trifluorometila, metoxila, alil-oxila, (2E)-but-2-en-1-iloxila, (alil-óxi)metila, metóxi-metila, etóxi-metila, propila, butila, pentila, hexila, ciclo-pentila, piridin-4-il-metila, etoxila, butoxila, 2-metóxi-etoxila, ciclo-hexila, e tienil-metila.

10 Em outra modalidade particular, R^2 e R^3 de fórmula I juntos com o nitrogênio conectado nos mesmos formam um grupo selecionado de piperdinila, na qual citada piperdinila está opcionalmente substituída com um ou mais grupos selecionados de fenila, benzila, metila, fluoro, trifluorometila, metoxila, alil-oxila, (2E)-but-2-en-1-il-oxila, (alil-óxi)-metila, metóxi-metila,
 15 etóxi-metila, propila, butila, pentila, hexila, ciclo-pentila, piridin-4-il-metila, etoxila, butoxila, 2-metóxi-etoxila, ciclo-hexila, e tienil-metila.

Em uma outra modalidade particular, os compostos são selecionados de

20 *trans*-(+/-)-4-fluoro-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida;

trans-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-6-(trifluorometil)-nicotinamida;

25 *trans*-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-4-(1*H*-pirazol-1-il)-benzamida;

trans-(+/-)-5-cloro-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-1-benzofuran-2-carboxamida;

trans-(+/-)-2-(4-metóxi-fenil)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-

ciclo-hexil]-acetamida;

trans-(+/-)-4-(difluorometóxi)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-

ciclo-hexil]-benzamida;

trans-(+/-)-4-(2-metóxi-etóxi)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-

5 ciclo-hexil]-benzamida;

trans-(+)-4-(2-metóxi-etóxi)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-

hexil]-benzamida;

trans-(-) 4-(2-metóxi-etóxi)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-

hexil]-benzamida;

10 *trans*-(+/-)-3-ciclo-pentil-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-

hexil]-propanamida;

trans-(+/-)-3-(4-cloro-fenil)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-

hexil]-propanamida;

trans-(+/-)-3-(2-metóxi-fenil)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-

15 ciclo-hexil]-propanamida;

trans-(+/-)-4-*terc*-butil-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-

benzamida;

trans-(+/-)-4-metóxi-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-

benzamida;

20 *trans*-(+/-)-4-ciano-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-

benzamida;

trans-(+/-)-4-bromo-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-

benzamida;

trans-(+/-)-4-cloro-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-

25 benzamida;

trans-(+/-)-6-(1*H*-imidazol-1-il)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-

ciclo-hexil]-nicotinamida;

trans-(+/-)-4-(1,3-oxazol-5-il)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-

ciclo-hexil]-benzamida;

trans-(+/-)-6-metóxi-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-nicotinamida;

trans-(+/-)-4-(1*H*-imidazol-1-il)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida;

5 *trans*-(+/-)-4-[(4-oxo-piperidin-1-il)-carbonil]-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida;

trans-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-2-piridin-3-il-acetamida;

10 *trans*-(+/-)-2-[[2-(butil-amino)-carbonil]-amino]-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida;

trans-(+/-)-4-(1,1-dióxido-tio-morfolin-4-il)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida;

trans-(+/-)-4-(amino-sulfonil)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida;

15 *trans*-(+/-)-2-morfolin-4-il-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]isonicotinamida;

trans-(+/-)-4-[(diel-amino)-metil]-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida;

20 *trans*-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

trans-(+/-)-4-acetil-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida;

trans-(+/-)-4-[(3-oxo-2,3-di-hidro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-il)-metil]-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida;

25 *trans*-(+/-)-1-oxo-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-indane-4-carboxamida;

trans-(+/-)-5-[(dimetil-amino)-metil]-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-2-furamida;

trans-(+/-)-1-metil-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-1*H*-

imidazol-4-carboxamida;

trans-(+/-)-2-(4-cloro-fenil)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-

hexil]-acetamida;

trans-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-6-

5 pirrolidin-1-il-nicotinamida;

trans-(+/-)-5-metil-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-7-

(trifluorometil)-pirazolo[1,5-*a*]-pirimidina-2-carboxamida;

trans-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-pirazina-2-

carboxamida;

10 *trans*-(+/-)-4-(etil-tio)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-

benzamida;

trans-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-1,3-

benzotiazol-6-carboxamida;

trans-(+/-)-4-(acetil-amino)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-

15 hexil]-benzamida;

trans-(+/-)-5-metóxi-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-

1*H*-indol-2-carboxamida;

trans-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]tiofeno-3-

carboxamida;

20 *trans*-(+/-)-2-fenil-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-

acetamida;

trans-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-4-

(trifluorometóxi)-benzamida;

trans-(+/-)-3-(2-cloro-fenil)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-

25 hexil]-propanamida;

trans-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-

pirazolo[1,5-*a*]-pirimidina-3-carboxamida;

trans-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-4-ciano

benzamida;

trans-(+/-)-3-(3-cloro-fenil)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-propanamida;

trans-(+/-)-6-fluoro-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-4*H*-1,3-benzodioxina-8-carboxamida;

5 *trans*-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-2-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-acetamida;

trans-(+/-)-4-cloro-2,5-difluoro-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida;

10 *trans*-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-1*H*-indol-6-carboxamida;

trans-(+/-)-3-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-propanamida;

trans-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-3-(2-tienil)-propanamida;

15 *trans*-(+/-)-2-(1-benzofuran-4-il)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-acetamida;

trans-(+/-)-4-(dimetil-amino)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida;

20 *trans*-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-3-piridin-3-ilpropanamida;

trans-(+/-)-4,6-dimetil-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-nicotinamida;

trans-(+/-)-3-(5-metil-2-furil)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;

25 *trans*-(+/-)-2-ciclo-propil-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-acetamida;

trans-(+/-)-5-metóxi-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-1-benzofuran-2-carboxamida;

trans-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-1*H*-indazol-

3-carboxamida;

trans-(+/-)-6-(etil-tio)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-

nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-4-(1*H*-

5 pirrol-1-il)-benzamida;

trans-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-1*H*-indol-4-

carboxamida;

trans-(+/-)-2-cloro-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-

benzamida;

10 *trans*-(+/-)-3-ciano-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-

benzamida;

trans-(+/-)-2-metil-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-5-

(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-carboxamida;

trans-(+/-)-3-cloro-4-metil-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-

15 hexil]-tiofeno-2-carboxamida;

trans-(+/-)-3-(5-metil-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-[2-(piperidin-1-il-

metil)-ciclo-hexil]-propanamida;

trans-(+/-)-3-metóxi-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-

benzamida;

20 *trans*-(+/-)-2-(2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-il)-*N*-[2-(piperidin-

1-il-metil)-ciclo-hexil]-acetamida;

trans-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-1,3-

benzodioxol-5-carboxamida;

trans-(+/-)-5-metil-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-

25 tiofeno-2-carboxamida;

trans-(+/-)-1-etil-5-metil-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-

hexil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

trans-(+/-)-5-etóxi-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-2-

furamida;

trans-(+/-)-3-(4-fluoro-fenóxi)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-propanamida;

trans-(+/-)-3-fluoro-4-metóxi-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida;

5 *trans*-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-4-propil-benzamida;

trans-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-hexanamida;

10 *trans*-(+/-)-4-butóxi-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida;

trans-(+/-)-4-cloro-2-fluoro-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida;

trans-(+/-)-2-oxo-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-2,3-di-hidro-1*H*-benzimidazol-5-carboxamida;

15 *trans*-(+/-)-2-(4-etóxi-fenil)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-acetamida;

trans-(+/-)-3-fenil-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-isoxazol-5-carboxamida;

20 *trans*-(+/-)-2-metóxi-5-metil-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida;

trans-(+/-)-4-metóxi-*N*-{2-[(4-fenil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-benzamida;

trans-(+/-)-*N*-[2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-il-metil)-ciclo-hexil]-4-metóxi-benzamida;

25 *trans*-(+/-)-*N*-{2-[(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-4-metóxi-benzamida;

trans-(+/-)-*N*-{2-[(4-fluoro-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-4-metóxi-benzamida;

trans-(+/-)-4-metóxi-*N*-(2-{[4-(trifluorometil)-piperidin-1-il]-

metil}-ciclo-hexil)-benzamida;

trans-(+/-)-4-metóxi-*N*-{2-[(4-metóxi-piperidin-1-il)-metil]-

ciclo-hexil}-benzamida;

trans-(+/-)-4-metóxi-*N*-(2-{[3-(trifluorometil)-piperidin-1-il]-

5 metil}-ciclo-hexil)-benzamida;

trans-(+/-)-4-metóxi-*N*-{2-[(3-fenil-piperidin-1-il)-metil]-

ciclo-hexil}-benzamida;

trans-(+/-)-*N*-[2-({3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-

ciclo-hexil]-4-metóxi-benzamida;

10 *trans*-(+/-)-*N*-[2-({3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-

ciclo-hexil]-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-(2-{[3-(metóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-

ciclo-hexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-(2-{[3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-

15 hexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-{2-[(3-pentil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-

6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-{2-[(3-pentil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-

4-(1*H*-pirazol-1-il)-benzamida;

20 *trans*-(+/-)-6-(1*H*-imidazol-1-il)-*N*-{2-[(3-pentil-piperidin-1-

il)-metil]-ciclo-hexil}-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-{2-[(3-pentil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-

6-pirrolidin-1-il)-nicotinamida;

trans (±) 6-(1*H*-imidazol-1-il)-*N*-(2-{[(3*R*)-3-pentil-piperidin-

25 1-il]-metil}-ciclo-hexil)-nicotinamida;

trans (±) 6-(1*H*-imidazol-1-il)-*N*-(2-{[(3*S*)-3-pentil-piperidin-

1-il]-metil}-ciclo-hexil)-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-{2-[(3-hexil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-

6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-{2-[(3-hexil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-{2-[(3-hexil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-4-(1*H*-pirazol-1-il)-benzamida;

5 *trans*-(+/-)-*N*-{2-[(3-hexil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-4-pirrolidin-1-il-benzamida;

trans-(+/-)-*N*-{2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

10 *trans*-(+/-)-*N*-{2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-4-pirrolidin-1-il-benzamida;

trans-(+/-)-*N*-{2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-{2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-4-(1*H*-pirazol-1-il)-benzamida;

15 *cis*-(+/-)-*N*-{2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-(2-{{4-(alil-óxi)-piperidin-1-il}-metil})-ciclo-hexil}-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

20 *trans*-(+/-)-*N*-[2-({4-[(2*E*)-but-2-en-1-il-óxi]-piperidin-1-il})-metil]-ciclo-hexil}-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-[2-({3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il})-metil]-ciclo-hexil}-6-pirrolidin-1-il-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-[2-({3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il})-metil]-ciclo-hexil}-4-(1*H*-pirazol-1-il)-benzamida;

25 *trans*-(+/-)-*N*-[2-({3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il})-metil]-ciclo-hexil}-6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotinamida;

trans-(±)-*N*-2-({3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il})-metil]-ciclo-hexil}-4-bromo-benzamida;

trans-(±)-*N*-2-({3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il})-metil)-

- ciclo-hexil]-3-(4-cloro-fenil)-propanamida
trans-(±)-N-[2-({3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-
 ciclo-hexil]-3-(2-metóxi-fenil)-propanamida
trans-(±)-N-[2-({3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-
 5 ciclo-hexil]-4-ciano-benzamida
trans-(±)-N-[2-({3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-
 ciclo-hexil]-4-fluoro-benzamida
trans-(±)-N-[2-({3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-
 ciclo-hexil]-4-cloro-benzamida
 10 *trans*-(±)-N-[2-({3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-
 ciclo-hexil]-4-[(dietil-amino)-metil]-benzamida
trans-(±)-N-[2-({3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-
 ciclo-hexil]-4-[(4-metil-piperazin-1-il)-metil]-benzamida;
trans (±)-[2-({(3*R*)-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-
 15 ciclo-hexil]-6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotinamida;
trans-(±)-[2-({(3*S*)-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-
 ciclo-hexil]-6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotinamida;
trans-(+/-)-N-{2-[(4-benzil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-
 6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;
 20 *trans*-(+/-)-N-{2-[(4-ciclo-pentil-piperazin-1-il)-metil]-ciclo-
 hexil}-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;
trans-(+/-)-N-(2-{[metil-(2-fenil-etil)-amino]-metil}-ciclo-
 hexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;
trans-(+/-)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-N-(2-{[4-(piridin-4-il-metil)-
 25 piperazin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-nicotinamida;
trans-(+/-)-N-(2-{[metil-(piridin-3-il-metil)-amino]-metil}-
 ciclo-hexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;
trans-(+/-)-N-(2-{[(4-etil-benzil)-(metil)-amino]-metil}-ciclo-
 hexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-(2-{[metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino]-metil}-ciclo-hexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-(2-{[metil-(3-metil-butil)-amino]-metil}-ciclo-hexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

5 *trans*-(+/-)-*N*-(2-{[metil-(propil)-amino]-metil}-ciclo-hexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-(2-{[benzil-(metil)-amino]-metil}-ciclo-hexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

10 *trans*-(+/-)-*N*-{2-[(4-propil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-(2-{[2-(metóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-(2-{[butil-(metil)-amino]-metil}-ciclo-hexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

15 *trans*-(+/-)-*N*-(2-{[butil-(etil)-amino]-metil}-ciclo-hexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

trans-(+/-)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2-{[2-(3-tienil-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-nicotinamida;

20 *trans*-(+/-)-*N*-{2-[(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-4-metóxi-benzamida;

trans-(+/-)-4-metóxi-*N*-{2-[(4-metil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-benzamida;

trans-(+/-)-4-(2-metóxi-etóxi)-*N*-{2-[(4-metil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-benzamida;

25 *trans*-(+/-)-4-metóxi-*N*-[2-(morfolin-4-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida;

cis-(+/-)-4-(2-etóxi-etóxi)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida;

cis-(+/-)-4-(2-etóxi-etóxi)-*N*-[2-(pirrolidin-1-il-metil)-ciclo-

hexil]-benzamida;

cis-(+/-)-*N*-{2-[(dietil-amino)-metil]-ciclo-hexil}-4-(2-etóxi-

etóxi)-benzamida;

trans-(+/-)-4-(2-etóxi-etóxi)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-

5 hexil]-benzamida;

trans-(+/-)-*N*-[2-(azepan-1-il-metil)-ciclo-hexil]-4-(2-etóxi-

etóxi)-benzamida;

trans-(+/-)-*N*-{2-[(dietil-amino)-metil]-ciclo-hexil}-4-(2-etóxi-

etóxi)-benzamida;

10 *trans*-(+/-)-*N*-(4-cloro-fenil)-*N'*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-
hexil]-uréia;

trans-(+/-)-*N*-(4-ciano-fenil)-*N'*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-

hexil]-uréia;

trans-(+/-)-*N*-(4-metóxi-fenil)-*N'*-[2-(piperidin-1-il-metil)-

15 ciclo-hexil]-uréia;

trans-(+/-)-2-metóxi-4-metil-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-

hexil]-benzeno-sulfonamida;

trans-(+/-)-3-({[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-amino}-

sulfonil)-tiofeno-2-carboxilato de metila;

20 *trans*-(+/-)-5-[2-(metil-tio)-pirimidin-4-il]-*N*-[2-(piperidin-1-il-
metil)-ciclo-hexil]-tiofeno-2-sulfonamida;

trans-(+/-)-1-(4-cloro-fenil)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-

hexil]-metanosulfonamida;

trans-(+/-)-*N*-{2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-4-

25 (1,3-oxazol-5-il)-benzamida;

trans-(+/-)-*N*-{2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-6-

(trifluorometil)-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-{2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-4-

(2-metóxi-etóxi)-benzamida;

trans-(+/-)-*N*-{2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-3-(4-cloro-fenil)-propanamida;

trans-(+/-)-*N*-{2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-4-(1*H*-imidazol-1-il)-benzamida;

5 *trans*-(+/-)-*N*-(2-{[3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-(2-{[3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-4-(1,3-oxazol-5-il)-benzamida;

10 *trans*-(+/-)-*N*-(2-{[3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-4-(1*H*-imidazol-1-il)-benzamida;

trans-(+/-)-*N*-2-{[3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-4-[[metil-sulfonil]-amino]-metil}-benzamida;

trans-(+/-)-*N*-(2-{[3-propil-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotinamida;

15 *trans*-(+/-)-4-(1*H*-imidazol-1-il)-*N*-{2-[(3-propil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-benzamida;

trans-(+/-)-*N*-(2-{[3-isobutil-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotinamida;

20 *trans*-(+/-)-4-(1*H*-imidazol-1-il)-*N*-{2-[(3-isobutil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-benzamida;

trans-(+/-)-4-bromo-*N*-{2-[(3-propil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-benzamida;

trans-(+/-)-3-(4-cloro-fenil)-*N*-{2-[(3-propil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-propanamida;

25 *trans*-(+/-)-4-bromo-*N*-{2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-benzamida;

trans-(+/-)-*N*-{2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-4-[[diethyl-amino)-metil]-benzamida;

trans-(+/-)-3-(4-cloro-fenil)-*N*-(2-{[3-(etóxi-metil)-piperidin-

1-il]-metil}-ciclo-hexil)-propanamida;

N-[(1*S*,2*R*)-2-({4-[(2*E*)-but-2-en-1-il-óxi]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

5 *N*-{(1*S*,2*R*)-2-[(4-butóxi-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

N-(1*S*,2*R*)-2-{[(3*R*)-3-(2-metóxi-etóxi)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-4-(1*H*-pirazol-1-il)-benzamida;

N-(1*R*,2*S*)-2-{[(3*R*)-3-(2-metóxi-etóxi)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-4-(1*H*-pirazol-1-il)-benzamida;

10 *N*-[(1*S*,2*R*)-2-({(3*R*)-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

N-[(1*R*,2*S*)-2-({(3*R*)-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

15 *N*-[(1*R*,2*S*)-2-({(3*R*)-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida

N-[(1*S*,2*R*)-2-({(3*R*)-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotinamida;

N-((1*S*,2*R*)-2-{[(3*R*)-3-etóxi-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-pirazina-2-carboxamida;

20 *N*-((1*S*,2*R*)-2-{[(3*R*)-3-etóxi-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-6-(etil-tio)-nicotinamida;

N-((1*S*,2*R*)-2-{[(3*R*)-3-etóxi-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-6-pirrolidin-1-il-nicotinamida;

25 *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(azepan-1-il-metil)-ciclo-hexil]-4-(1*H*-pirazol-1-il)-benzamida;

N-[(1*S*,2*R*)-2-(azepan-1-il-metil)-ciclo-hexil]-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

N-((1*S*,2*R*)-2-{[(3*R*)-3-(alil-óxi)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-4-(1*H*-pirazol-1-il)-benzamida;

N-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-4-(1*H*-pirrol-1-il)-benzamida;

N-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-4-(1*H*-pirrol-1-il)-benzamida;

5 *N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-6-pirrolidin-1-il-nicotinamida;

N-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-6-pirrolidin-1-il-nicotinamida;

10 *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-4-(1*H*-pirazol-1-il)-benzamida;

N-[(1*S*,2*R*)-2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

N-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(alil-óxi)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-4-(1*H*-pirrol-1-il)-benzamida;

15 *N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(alil-óxi)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-3-ciclo-pentil-propanamida;

N-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(alil-óxi)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

20 *N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3S)*-3-(alil-óxi)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

N-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3S)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-4-(2-metóxi-etóxi)-benzamida;

3-(4-cloro-fenil)-*N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3S)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-propanamida;

25 *N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3S)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-4-[[*(metil-sulfonil)*-amino]-metil]-benzamida;

4-[(diethyl-amino)-metil]-*N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3S)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-benzamida;

N-[(1*S*,2*R*)-2-({*(3R)*-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il})-metil]-

ciclo-hexil]-6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotinamida;

4-cloro-*N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-benzamida;

5 *N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-benzamida;

N-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-ciclo-hexano-carboxamida;

N-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-2-fenil-acetamida;

10 *N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-3-fenil-propanamida;

N-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-carboxamida;

15 2-ciclo-pentil-*N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-acetamida;

sal de cloridrato de 2-cloro-*N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-3-fluoro-isonicotinamida;

sal de cloridrato de (2*S*)-*N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-cromano-2-carboxamida;

20 sal de cloridrato de (2*R*)-*N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-cromano-2-carboxamida;

sal de cloridrato de *N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-4,6-dimetil-nicotinamida;

25 sal de cloridrato de *N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-2,7-dimetil-imidazo[1,2-*a*]-piridina-3-carboxamida;

sal de cloridrato de *N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-2-(3-metóxi-fenil)-acetamida;

sal de cloridrato de 2-(2,3-dioxo-2,3-di-hidro-1*H*-indol-1-il)-

N-((1S,2R)-2-[[3R)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-acetamida;

sal de cloridrato de N2-acetil-N1-((1S,2R)-2-[[3R)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-glicinamida;

5 sal de cloridrato de N-((1S,2R)-2-[[3R)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-2-(1H-tetrazol-1-il)-acetamida;

sal de cloridrato de N-((1S,2R)-2-[[3R)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-5,7-dimetil-pirazolo[1,5-a]-pirimidina-2-carboxamida;

10 sal de cloridrato de N-((1S,2R)-2-[[3R)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-3,4-di-hidro-2H-1,5-benzodioxepina-6-carboxamida;

sal de cloridrato de N-((1S,2R)-2-[[3R)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-4-metil-3,4-di-hidro-2H-1,4-benzoxazina-7-carboxamida;

sal de cloridrato de N-((1S,2R)-2-[[3R)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida;

sal de cloridrato de N-((1S,2R)-2-[[3R)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-4-(1H-tetrazol-1-il)-benzamida;

20 4-[(di-etil-amino)-metil]-N-((1S,2R)-2-[[3R)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-benzamida;

N-((1S,2R)-2-[[3R)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-4-(2-metóxi-etóxi)-benzamida;

25 N-((1S,2R)-2-[[3R)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-4-[[metil-sulfonil]-amino]-metil}-benzamida;

4-[(acetil-amino)-metil]-N-((1S,2R)-2-[[3R)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-benzamida;

4-[(diacetil-amino)-metil]-N-((1S,2R)-2-[[3R)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-benzamida;

N -((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-4-[[*(etil-sulfonil)*-amino]-metil]-benzamida;

4-[[*(ciclo-propil-sulfonil)*-amino]-metil]- N -((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-benzamida;

5 N -((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-4-([[*(metil-amino)*-carbonil]-amino]-metil)-benzamida;

4-([[*(dimetil-amino)*-carbonil]-amino]-metil)- N -((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-benzamida;

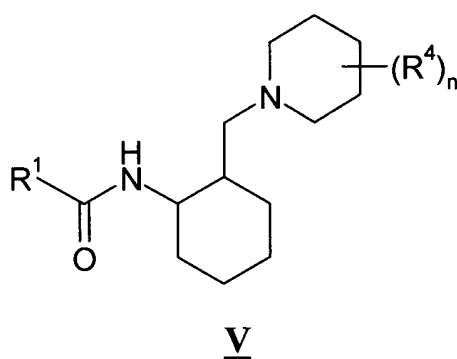
10 N -((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-4-[[*(isobutiril-amino)*-metil]-benzamida;

N -((1*S*,2*R*)-2-[[3-ciclo-hexil-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

N -((1*S*,2*R*)-2-[[3-fenil-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

15 e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Em outra modalidade, a invenção proporciona um composto de Fórmula V, um seu sal farmacêuticamente aceitável, diastereômero, enantiômero, ou mistura dos mesmos:



na qual

20 R^1 é selecionado de C_{6-10} arila, C_{2-9} heteroarila, C_{3-5} heterocicloalquila, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquila, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquila, C_{3-5} heterocicloalquil- C_{1-3} alquila, C_{3-6} cicloalquila, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alquila, e C_{1-6} alquila, no qual citada C_{6-10} arila, C_{2-9} heteroarila, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquila, C_{6-10} aril-O- C_{1-3} alquila,

C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquila, C_{3-6} ciclo-alquila, C_{3-6} ciclo-alquil- C_{1-3} alquila, e C_{1-6} alquila estão opcionalmente substituídas com um ou mais grupos selecionados de C_{6-10} arila, C_{1-9} heteroarila, C_{3-5} heterociclo-alquila, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquila, C_{6-10} aril-O- C_{1-3} alquila, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquila, C_{3-5} heterociclo-alquil- C_{1-3} alquila, -CN, -SR, -OR, -O(CH₂)_m-OR, R, -C(=O)-R, -CO₂R, -SO₂R, -SO₂NR₂, halogênio, -NO₂, -NR₂, -(CH₂)_mNR₂, -(CH₂)_mNHC(=O)-NR₂, -NHC(=O)-R, -N[C(=O)R]₂, -(CH₂)_mNHC(=O)-R, -(CH₂)_mN[C(=O)-R]₂, -(CH₂)_mNHS(=O)₂-R, e -C(=O)-NR₂; e

R^4 é selecionado de C_{6-10} arila, C_{2-9} heteroarila, C_{3-6} ciclo-alquila, C_{3-5} heterociclo-alquila, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquila, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquila, C_{3-5} heterociclo-alquil- C_{1-3} alquila, -CN, -SR, -OR, -(CH₂)_mOR, -O(CH₂)_mOR, -O(CH₂)_mNR₂, -(CH₂)_mO(CH₂)_nOR, -(CH₂)_mO(CH₂)_nNR₂, R, -CO₂R; -SO₂R; -SO₂NR₂, halogênio, -NO₂, -NR₂, -(CH₂)_mNR₂, e -C(=O)-NR₂;

cada R é independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{1-6} alquila halogenada;

com a condição de que

R^1 não é 4-amino-5-cloro-2-alcoxil-fenila, 4-amino-5-cloro-2-ciclo-alcoxil-fenila, 4-amino-5-cloro-2-ciclo-alquil-alcoxila-fenila, 4-butóxi-fenila, 3-butóxi-fenila, 4-pentil-óxi-fenila, 4-isobutóxi-fenila, 4-benzioloxi-fenila e 7-(2,3-di-hidro)-benzofuranila.

Em uma modalidade particular, R^1 de fórmula V é selecionado de C_{6-10} arila, C_{2-9} heteroarila, C_{3-5} heterociclo-alquila, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquila, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquila, C_{3-5} heterociclo-alquil- C_{1-3} alquila, C_{3-6} ciclo-alquila, C_{3-6} ciclo-alquil- C_{1-3} alquila, e C_{3-6} alquila, no qual citada C_{6-10} arila, C_{2-9} heteroarila, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquila, C_{6-10} aril-O- C_{1-3} alquila, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquila, C_{3-6} ciclo-alquila, C_{3-6} ciclo-alquil- C_{1-3} alquila, e C_{3-6} alquila estão opcionalmente substituídas com um ou mais grupos selecionados de 1H-pirazol-1-ila, fluoro, cloro, trifluorometila, metoxila, difluorometoxila, trifluorometoxila, 2-metóxi-etoxila, 2-etóxi-etoxila, t-butila, ciano, bromo,

1,3-oxazol-5-ila, 1H-imidazol-1-ila, (4-oxo-piperidin-1-il)-carbonila, piridin-3-il-metila, [(butil-amino)-carbonil]-amino, 1,1,-dióxido-tio-morfolin-4-ila, amino-sulfonila, morfolin-4-ila, dietil-amino-metila, acetila, (3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-metila, 1-oxo-indan-4-ila, dimetil-amino-metila, metila, pirrolidin-1-ila, etil-tio, acetil-amino, dimetil-amino, 1H-pirrol-1-ila, etila, etoxila, fluoro-fenoxila, propila, fenila, metóxi-carbonila, diacetil-amino, (metil-sulfonil-amino)-metila, (ciclo-propil-sulfonil-amino)-metila, 1H-tetrazol-1-ila, pirazolila, metil-amino-carbonil-amino, dimetil-amino-carbonil-amino, e (metil-tio)-pirimidin-4-ila.

10 Em outra modalidade particular, R¹ de fórmula V é selecionado de 2-ciclo-pentil-etila, ciclo-propil-metila, etila, metila, ciclohexila, ciclo-pentil-metila, cromanoila, pentila, 2-fenil-etila, fenila, benzila, piridinila, piridinil-etila, 1-benzofuranila, benzotienila, furila, imidazolila, pirazolo[1,5-a]-pirimidinila, pirazinila, 1,3-benzotiazolila, indolila, indazolila,
 15 tienila, 1,3-benzodioxinila, tetra-hidro-2H-piran-4-il-metila, 1-H-1,2,3-benzotriazol-1-ila, 2-(tien-2-il)-etila, (1-benzofuran-4-il)-metila, 1,3-oxazolila, 1H-pirazol-1-ila, 2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-ila, 1,3-benzodioxol-5-ila, 2-oxo-2,3-di-hidro-2H-benzimidazolila, isoxazolila, imidazo[1,2,a]-piridinila, 2-3-dioxo-2,3-di-hidro-1H-indol-1-ila, 3,4-di-hidro-2H-1,4-benzoxazinila;
 20 pirazolila, 1H-tetrazol-1-il-metila, e 3,4-di-hidro-2H-1,5-benzodioxepinila, que estão opcionalmente substituídas com um ou mais grupos selecionados de C₆₋₁₀arila, C₂₋₉heteroarila, C₃₋₅heterociclo-alquila, C₆₋₁₀aril-C₁₋₃alquila, C₆₋₁₀aril-O-C₁₋₃alquila, C₂₋₉heteroaril-C₁₋₃alquila, C₃₋₅heterociclo-alquil-C₁₋₃alquila,-CN,-SR,-OR,-O(CH₂)_m-OR, R,-C(=O)-R,-
 25 CO₂R,-SO₂R,-SO₂NR₂, halogênio,-NO₂,-NR₂,-(CH₂)_mNR₂,-(CH₂)_mNHC(=O)-NR₂,-NHC(=O)-R,-(CH₂)_mNHC(=O)-R,-(CH₂)_mN[C(=O)-R]₂,-N[C(=O)R]₂,-(CH₂)_mNS(=O)₂-R, e-C(=O)-NR₂.

Em outra modalidade particular, R¹ de fórmula V é selecionado de 2-ciclo-pentil-etila, ciclo-propil-metila, etila, metila, ciclo-

hexila, ciclo-pentil-metila, cromanoila, pentila, 2-fenil-etila, fenila, benzila, piridinila, piridinil-etila, 1-benzofuranila, benzotienila, furila, imidazolila, pirazolo[1,5-a]-pirimidinila, pirazinila, 1,3-benzotiazolila, indolila, indazolila, tienila, 1,3-benzodioxinila, tetra-hidro-2H-piran-4-il-metila, 1-H-1,2,3,-
 5 benzotriazol-1-ila, 2-(tien-2-il)-etila, (1-benzofuran-4-il)-metila, 1,3-oxazolila, 1H-pirazol-1-ila, 2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-ila, 1,3-benzodioxol-5-ila, 2-oxo-2,3-di-hidro-2H-benzimidazolila, isoxazolila, imidazo[1,2,a]-piridinila, 2-3-dioxo-2,3-di-hidro-1H-indol-1-ila, 3,4-di-hidro-2H-1,4-benzoxazinila; pirazolila, 1H-tetrazol-1-il-metila, e 3,4-di-hidro-2H-1,5-
 10 benzodioxepinila, que estão opcionalmente substituídas com um ou mais grupos selecionados de 1H-pirazol-1-ila, fluoro, cloro, trifluorometila, metoxila, difluorometoxila, trifluorometoxila, 2-metóxi-etoxila, 2-etóxi-etoxila, t-butila, ciano, bromo, 1,3-oxazol-5-ila, 1H-imidazol-1-ila, (4-oxo-piperidin-1-il)-carbonila, piridin-3-il-metila, [(butil-amino)-carbonil]-amino,
 15 1,1,-dióxido-tio-morfolin-4-ila, amino-sulfonila, morfolin-4-ila, dietil-amino-metila, acetila, (3-oxo-2,3-di-hidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-metila, 1-oxo-indan-4-ila, dimetil-amino-metila, metila, pirrolidin-1-ila, etil-tio, acetil-amino, dimetil-amino, 1H-pirrol-1-ila, etila, etoxila, fluoro-fenoxila, propila, fenila, metóxi-carbonila, diacetil-amino, (metil-sulfonil-amino)-metila, (ciclo-propil-sulfonil-amino)-metila, 1H-tetrazol-1-ila, pirazolila, metil-amino-carbonil-amino, dimetil-amino-carbonil-amino, e (metil-tio)-pirimidin-4-ila.

Em outra modalidade particular, R^4 de fórmula V é selecionado de fenila, benzila, metila, fluoro, trifluorometila, metoxila, alil-oxila, (2E)-but-2-en-1-il-oxila, (alil-óxi)-metila, metóxi-metila, etóxi-metila,
 25 propila, butila, pentila, hexila, ciclo-pentila, piridin-4-il-metila, etoxila, butoxila, 2-metóxi-etoxila, ciclo-hexila, e tienil-metila.

Em uma outra modalidade, os dois substituintes no anel ciclo-hexila de fórmula I ou V estão em posições trans.

Será entendido que quando compostos da presente invenção

contêm um ou mais centros quirais, os compostos da invenção podem existir em, e serem isolados como, formas enantioméricas ou diastereoméricas, ou como uma mistura racêmica. A presente invenção inclui quaisquer possíveis enantiômeros, diastereômeros, racematos ou suas misturas, de um composto de Fórmula I ou V. As formas opticamente ativas do composto da invenção podem ser preparadas, por exemplo, por separação cromatográfica quiral de um racemato, por síntese a partir de materiais opticamente ativos ou por síntese assimétrica baseada nos procedimentos descritos adiante.

Também será reconhecido que certos compostos da presente invenção podem existir como isômeros geométricos, por exemplo isômeros E e Z de alquenos. A presente invenção inclui qualquer isômero geométrico de um composto de Fórmula I ou V. Também será adicionalmente entendido que a presente invenção inclui tautômeros dos compostos de Fórmula I ou V.

Também será entendido que certos compostos da presente invenção podem existir nas formas solvatadas, por exemplo hidratadas, bem como não-solvatadas. Será adicionalmente entendido que a presente invenção inclui todas as tais formas solvatadas dos compostos de Fórmula I ou V.

Dentro do escopo da invenção também estão os sais dos compostos de Fórmula I ou V. Geralmente, sais farmacologicamente aceitáveis de compostos da presente invenção podem ser obtidos usando procedimentos padrão bem conhecidos na arte, por exemplo, pela reação de um composto suficientemente básico, por exemplo uma alquil-amina com um ácido adequado, por exemplo, HCl ou ácido acético, para dar um ânion fisiologicamente aceitável. Também pode ser possível preparar um correspondente sal de metal alcalino (tal como de sódio, potássio, ou lítio) ou um sal de metal alcalino-terroso (tal como de cálcio) pelo tratamento de um composto da presente invenção possuindo um próton ácido adequado, tal como um ácido carboxílico ou um fenol com um equivalente de um hidróxido ou alcóxido (tal como o metóxido ou o etóxido) de metal alcalino ou de metal

alcalino-terroso, ou uma amina orgânica adequadamente básica (tal como colina ou meglumina) em um meio aquoso, seguido por técnicas de purificação convencionais.

5 Em uma modalidade, o composto de Fórmula I ou V acima pode ser convertido em um seu solvato ou sal farmacologicamente aceitável, particularmente, um sal de adição de ácido tal como cloridrato, bromidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartarato, citrato, metano-sulfonato ou *p*-tolueno-sulfonato.

10 Agora temos verificado que os compostos da invenção possuem atividade como fármacos, em particular como agonistas de receptores M1. Mais particularmente, os compostos da invenção exibem atividade seletiva como agonista dos receptores M1 e são úteis em terapia, especialmente para alívio de várias condições dolorosas tais como dor crônica, dor neuropática, dor aguda, dor de câncer, dor causada por artrite reumatóide, enxaqueca, dor visceral etc. Esta lista contudo não deve ser interpretada como
15 exaustiva. Adicionalmente, compostos da presente invenção são úteis em outros estados doentes nos quais disfunção de receptores M1 está presente ou implicada. Ademais, os compostos da invenção podem ser usados para tratar câncer, esclerose múltipla, mal de Parkinson, coreia de Huntington, esquizofrenia, mal de Alzheimer, distúrbios de ansiedade, depressão,
20 obesidade, distúrbios gastrointestinais e distúrbios cardíacos.

Em uma modalidade particular, os compostos podem ser usados para tratar esquizofrenia ou mal de Alzheimer.

25 Em outra modalidade, os compostos podem ser usados para tratar dor.

Em outra modalidade particular, os compostos podem ser usados para tratar dor neuropática.

Compostos da invenção são úteis como imunomoduladores, especialmente para doenças autoimunes, tais como artrite, para enxertos de

pele, transplantes de órgãos e necessidades cirúrgicas similares, para doenças de colágeno, várias alergias, para uso como agentes anti-tumor e agentes anti-virais.

5 Compostos da invenção são úteis em estados doentes onde degeneração ou disfunção de receptores M1 está presente ou implicada naquele paradigma. Este pode envolver o uso de versões isotopicamente marcadas dos compostos da invenção em técnicas diagnósticas e aplicações de imagem tal como tomografia de emissão de pósitron (PET).

10 Compostos da invenção são úteis para o tratamento de diarreia, depressão, ansiedade e distúrbios relacionados com estresse tais como distúrbios de estresse pós-traumático, distúrbio de pânico, distúrbio de ansiedade generalizada, fobia social, e distúrbio compulsivo obsessivo, incontinência urinária, ejaculação precoce, várias doenças mentais, tosse, edema pulmonar, vários distúrbios gastrointestinais, e.g. constipação,
15 distúrbios gastrointestinais funcionais tais como Síndrome do Intestino Irritável e Dispepsia Funcional, mal de Parkinson e outros distúrbios motores, lesão cerebral traumática, derrame cerebral, cardioproteção após infarto do miocárdio, obesidade, lesão espinhal e dependência de droga, incluindo o tratamento de abuso de álcool, nicotina, opióide e outra droga e para
20 distúrbios do sistema nervoso simpático por exemplo hipertensão.

Compostos da invenção são úteis como um agente analgésico para uso durante anestesia e cuidado anestésico monitorado. Combinações de agentes de propriedades diferentes são muitas vezes usadas para alcançar um equilíbrio de efeitos necessários para manter o estado anestésico (e.g.
25 amnésia, analgesia, relaxação muscular e sedação). Incluídos nesta combinação estão anestésicos, hipnóticos, ansiolíticos, bloqueadores neuromusculares e opióides.

Também dentro do escopo da invenção está o uso de qualquer um dos compostos de acordo com a Fórmula I ou V acima, para a manufatura

de medicamento para o tratamento de qualquer uma das condições mencionadas acima.

Um outro aspecto da invenção é um método para o tratamento de um indivíduo sofrendo de qualquer uma das condições mencionadas acima, pelo qual uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a Fórmula I ou V acima, é administrada a um paciente em necessidade de tal tratamento.

Assim, a invenção proporciona um composto de Fórmula I ou V ou seu solvato ou sal farmacologicamente aceitável, como definido aqui acima para uso em terapia.

Em um outro aspecto, a presente invenção proporciona o uso de um composto de Fórmula I ou V ou de um seu solvato ou sal farmacologicamente aceitável, como definido aqui acima na manufatura de um medicamento para uso em terapia.

No contexto do presente relatório descritivo, o termo "terapia" também inclui "profilaxia" a não ser que haja indicações específicas do contrário. O termo "terapêutico" e "terapeuticamente" deve ser entendido correspondentemente. O termo "terapia" dentro do contexto da presente invenção adicionalmente inclui administrar uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção, para mitigar quer um estado doentio pré-existente, agudo ou crônico, quer uma condição recorrente. Esta definição também inclui terapias profiláticas para prevenção de condições recorrentes e terapia continuada para distúrbios crônicos.

Os compostos da presente invenção são úteis em terapia, especialmente para a terapia de várias condições dolorosas incluindo, mas não limitadas a: dor aguda, dor crônica, dor neuropática, dor dorsal, dor de câncer, e dor visceral. Em uma modalidade particular, os compostos são úteis em terapia para dor neuropática. Em uma terapia ainda mais particular, os compostos são úteis em terapia para dor crônica neuropática.

Em uso para terapia em um animal de sangue quente tal como um humano, o composto da invenção pode ser administrado na forma de composição farmacêutica convencional por qualquer rota incluindo oral, intramuscular, subcutânea, tópica, intranasal, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, epidural, intratecal, transdermal, intracerebroventricular e por injeção nas articulações

Em uma modalidade da invenção, a rota de administração pode ser oral, intravenosa ou intramuscular.

A dosagem dependerá da rota de administração, da severidade da doença, da idade e do peso do paciente e de outros fatores normalmente considerados pelo médico atendente, quando se determinam o regime individual e o nível de dosagem mais apropriados para um paciente particular.

Para preparar composições farmacêuticas a partir dos compostos desta invenção, veículos farmacêuticamente aceitáveis inertes podem ser quer sólidos quer líquidos. Preparações na forma sólida incluem pós, tabletes, grânulos dispersáveis, cápsulas, cachets, e supositórios.

Um veículo sólido pode ser uma ou mais substâncias, que também podem atuar como diluentes, agentes aromatizantes, lubrificantes, agentes de suspensão, aglutinantes, ou agentes desintegrantes de tablete; também pode ser um material encapsulante.

Em pós, o veículo é um sólido finamente dividido, que está em uma mistura com o composto finamente dividido da invenção, ou o componente ativo. Em tabletes, o componente ativo é misturado com o veículo possuindo as propriedades de ligação necessárias em proporções adequadas e compactado na forma e no tamanho desejados.

Para preparar composições de supositório, uma cera de fusão baixa tal como uma mistura de glicérides de ácido graxo e manteiga de cacau é primeiro fundida e o ingrediente ativo é dispersado nela por exemplo, por agitação. A mistura homogênea fundida é então derramada em moldes de

tamanho conveniente e permitida esfriar e solidificar.

Veículos adequados são carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, lactose, açúcar, dextrina, amido, tragacanto, metil-celulose, sódio-carbóxi-metil-celulose, uma cera de fusão baixa, manteiga de cacau, e
5 semelhante.

O termo composição também é intencionado para incluir a formulação do componente ativo com material encapsulante como um veículo proporcionando uma cápsula no qual o componente ativo (com ou sem outros veículos) é circundado por um veículo que está portanto em associação com
10 ele. Similarmente, cachets estão incluídos.

Tabletes, pós, cachets, e cápsulas podem ser usados como formas de dosagem sólidas adequadas para administração oral.

Composições na forma líquida incluem soluções, e emulsões. Por exemplo, soluções aquosas ou em propileno-glicol / água estéreis dos
15 compostos ativos podem ser preparações líquidas adequadas para administração parenteral. Composições líquidas também podem ser formuladas em solução aquosa de poli(etileno-glicol).

Soluções aquosas para administração oral podem ser preparadas por dissolução do componente ativo em água e adição de
20 colorantes, agentes aromatizantes, estabilizadores, e agentes espessantes adequados conforme desejado. Suspensões aquosas para uso oral podem ser preparadas por dispersão do componente ativo finamente dividido em água juntamente com um material viscoso tal como gomas sintéticas naturais, resinas, metil-celulose, sódio-carbóxi-metil-celulose, e outros agentes de
25 suspensão conhecidos na arte de formulação farmacêutica.

Dependendo do modo de ação, a composição farmacêutica preferivelmente incluirá de 0,05% a 99%p (por cento em peso), mais preferivelmente de 0,10 a 50%p, de composto da invenção, todas as percentagens em peso sendo baseadas na composição total.

Uma quantidade terapeuticamente eficaz para a prática da presente invenção pode ser determinada pelo uso de critérios conhecidos incluindo a idade, o peso e a resposta do paciente individual, e interpretados dentro do contexto da doença que está sendo tratada ou que está sendo prevenida, por uma pessoa ordinariamente experiente na arte.

Dentro do escopo da invenção está o uso de qualquer composto de fórmula I ou V como definida acima para a manufatura de medicamento.

Também dentro do escopo da invenção está o uso de qualquer composto de fórmula I ou V para a manufatura de medicamento para a terapia de dor.

Adicionalmente é proporcionado o uso de qualquer composto de acordo com Fórmula I ou V para a manufatura de medicamento para a terapia de várias condições dolorosas incluindo, mas não limitadas a: dor aguda, dor crônica, dor neuropática, dor dorsal, dor de câncer, e dor visceral.

Um outro aspecto da invenção é um método para terapia de um indivíduo sofrendo de qualquer uma das condições mencionadas acima, pelo qual uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a Fórmula I ou V acima, é administrada a um paciente em necessidade de tal terapia.

Adicionalmente, é proporcionada uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou V ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em associação com um veículo farmacêuticamente aceitável.

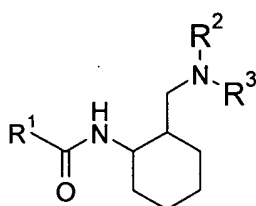
Particularmente, é proporcionada uma composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou V ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em associação com um veículo farmacêuticamente aceitável para terapia, mais particularmente para terapia de dor.

Ademais, é proporcionada uma composição farmacêutica

compreendendo um composto de Fórmula I ou V ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em associação com um veículo farmacêuticamente aceitável para uso em qualquer uma das condições mencionadas acima.

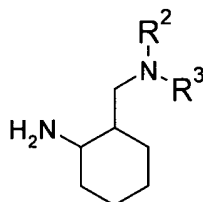
5 Em um outro aspecto, a presente invenção proporciona a method of preparing os compostos da presente invenção.

Em uma modalidade, a invenção proporciona um processo para preparar um composto de Fórmula II, compreendendo:



II

10 reagir um composto de Fórmula III com um composto de R¹-COCl ou R¹-COOH,

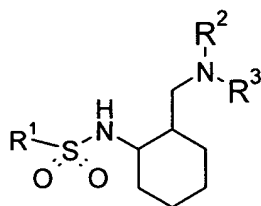


III

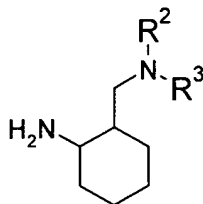
no qual R¹, R², e R³ são definidos como aqueles de fórmula I ou V.

15 Opcionalmente, a etapa de reagir um composto de Fórmula III com um composto de R¹-COCl ou R¹-COOH é realizada na presença de uma base, tal como diisopropil-etilamina, ou trietil-amina, opcionalmente na presença de catalisador tal como HATU.

Em outra modalidade, a invenção proporciona um processo para preparar um composto de Fórmula IV, compreendendo:

**IV**

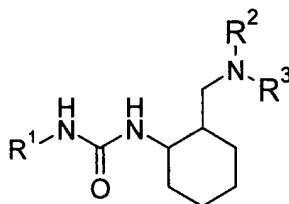
reagir um composto de Fórmula III com um composto de R^1SO_2Cl ,

**III**

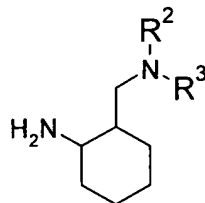
no qual R^1 , R^2 , e R^3 são definidos como aqueles de fórmula I ou V.

5 Opcionalmente, a etapa de reagir um composto de Fórmula III com um composto de R^1SO_2Cl é realizada na presença de uma base, tal como diisopropil-etilamina, ou trietil-amina.

Em outra modalidade, a invenção proporciona um processo para preparar um composto de Fórmula VI, compreendendo

**VI**

10 reagir um composto de Fórmula III com R^1NCO ,

**III**

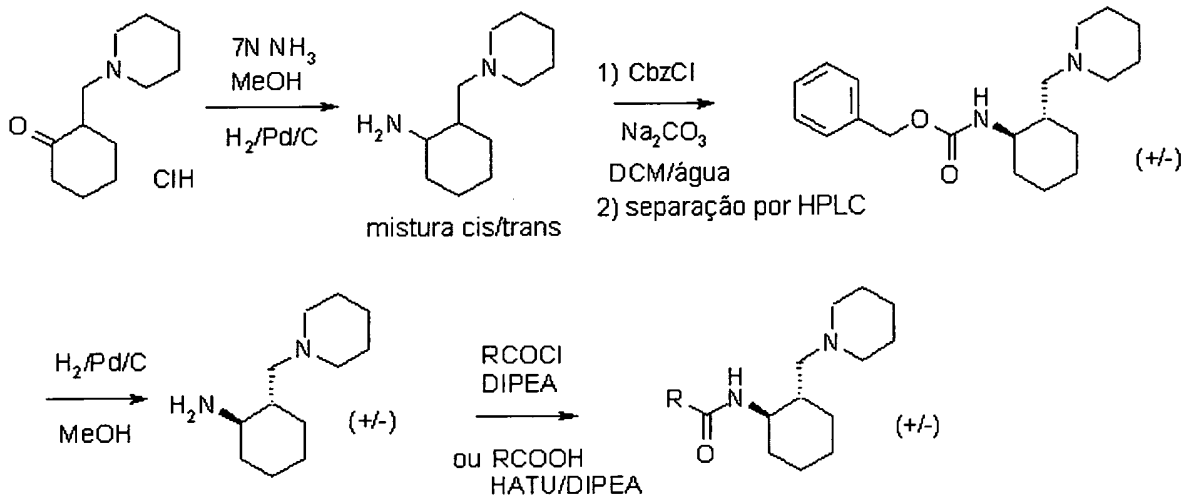
no qual R^1 , R^2 , e R^3 são definidos como aqueles de fórmula I

ou V.

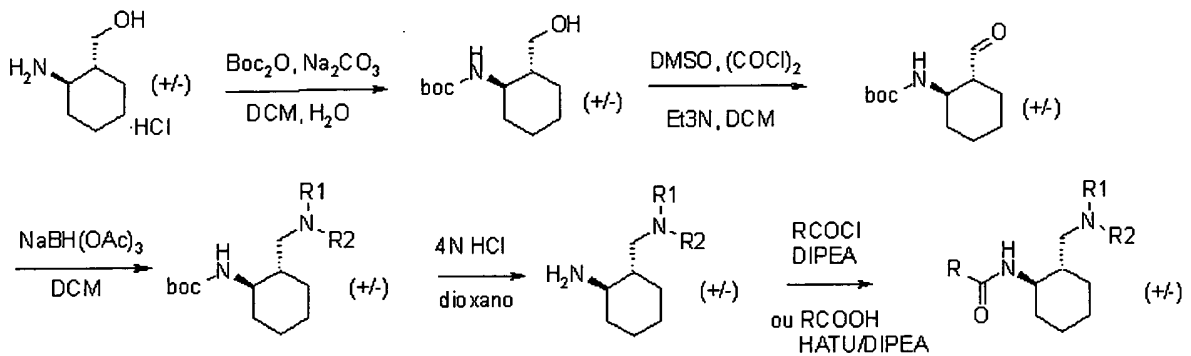
Compostos da presente invenção também podem ser preparados de acordo com as rotas de síntese como mostradas em Esquemas 1-17.

5

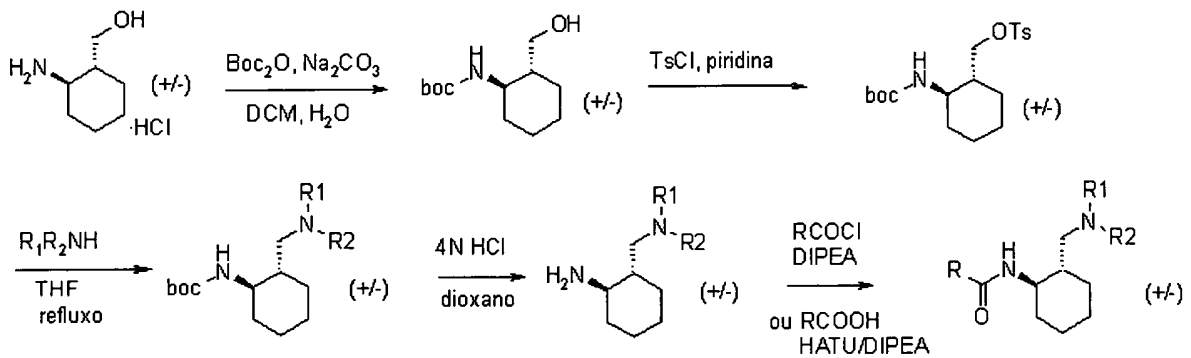
Esquema 1. (Exemplos 1-88)



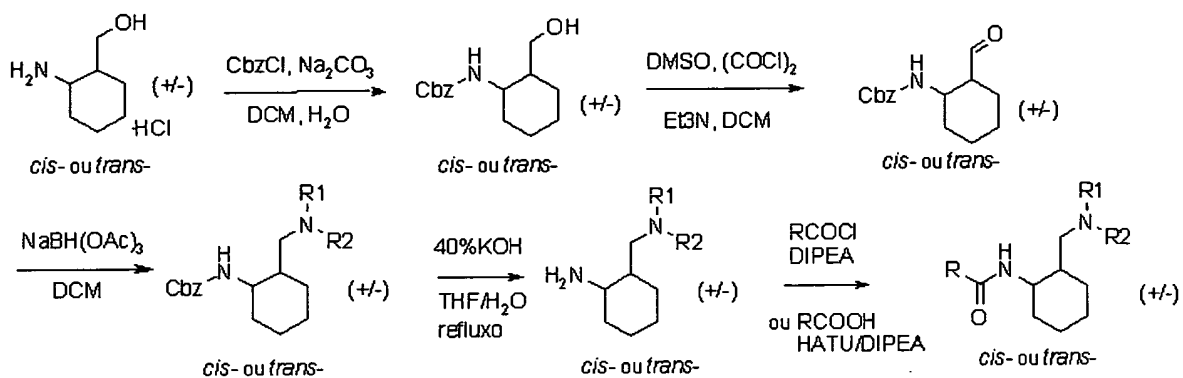
Esquema 2. (Exemplos 89-96)



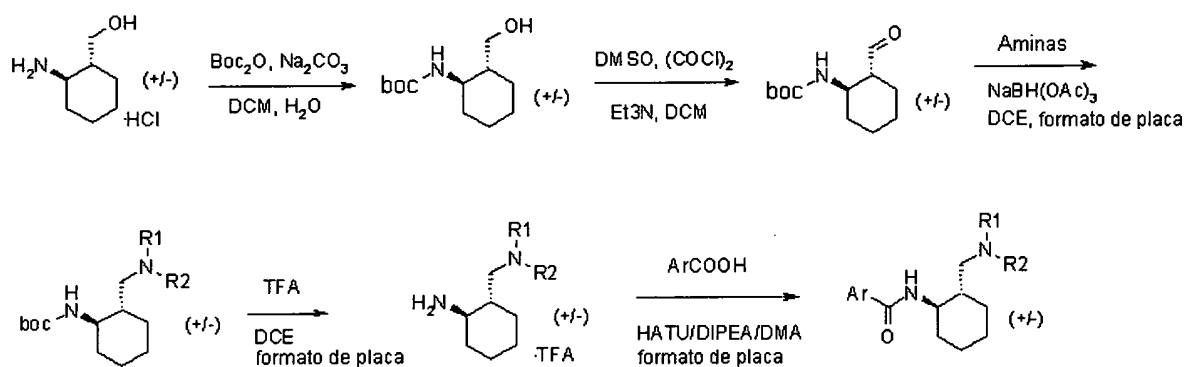
Esquema 3. Exemplos 146-149)



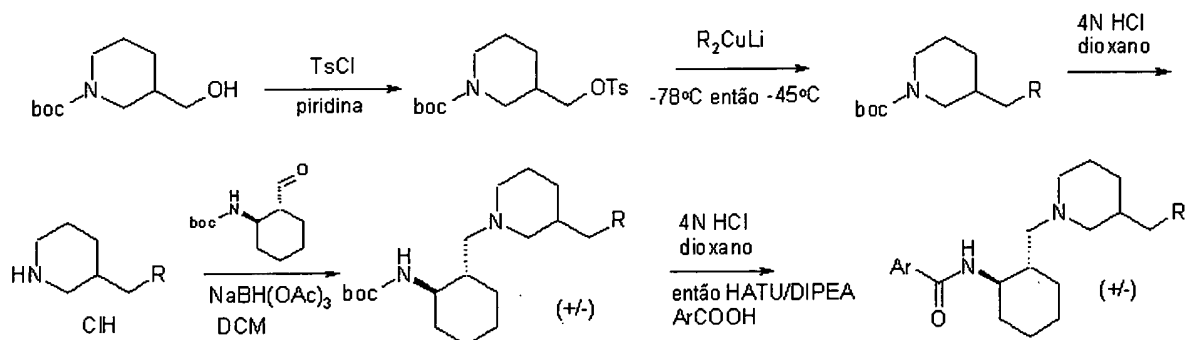
Esquema 4. (Exemplos 150-155)



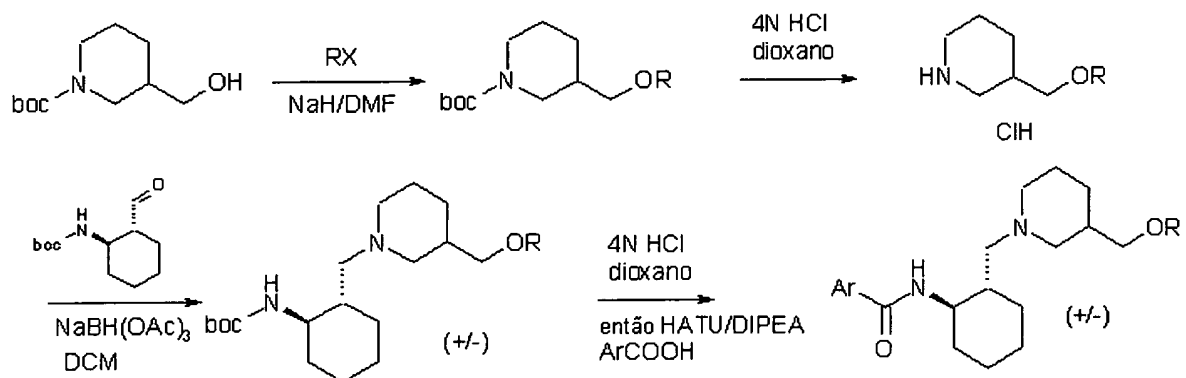
Esquema 5. (Exemplos 131-145, 192, 193)



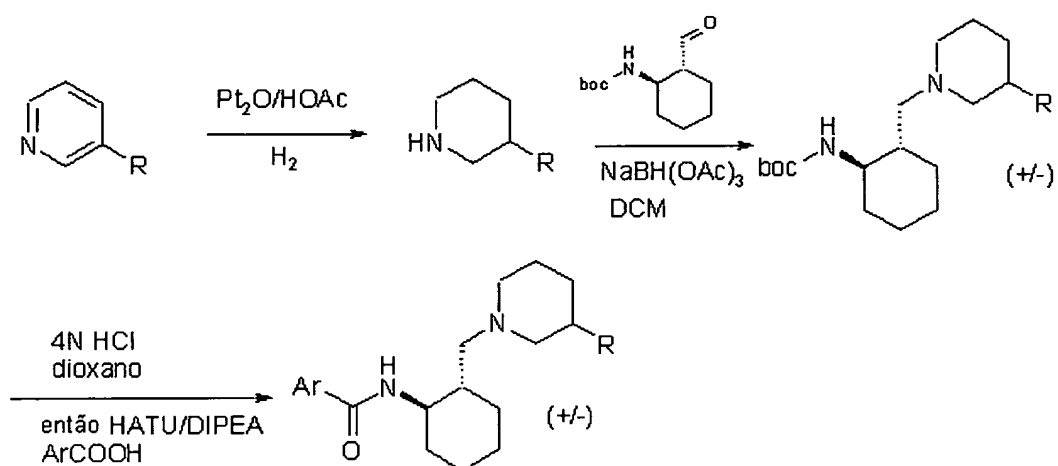
Esquema 6. (Exemplos 101-106)



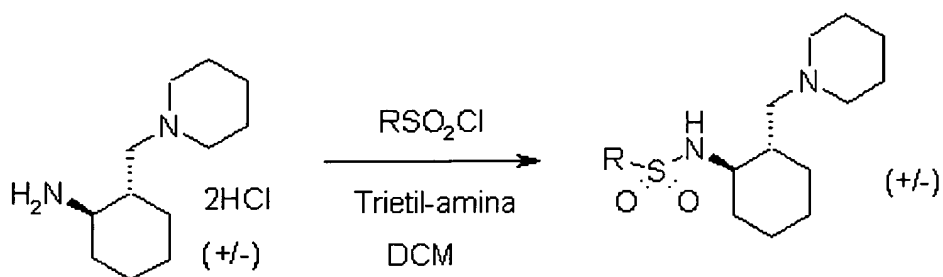
Esquema 7. (Exemplos 97-100 e 118-128, 168-170, 180)



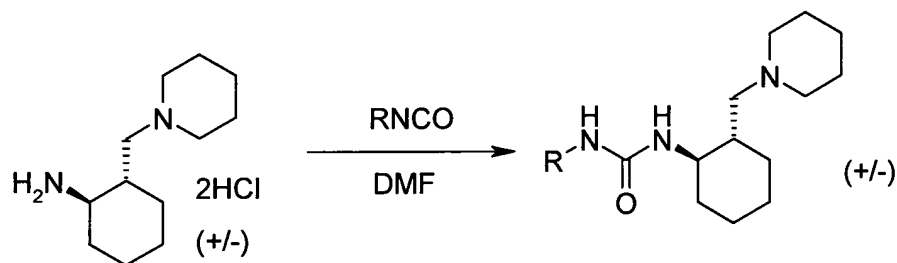
Esquema 8. (Exemplos 107-115, 163-167, 172-179)



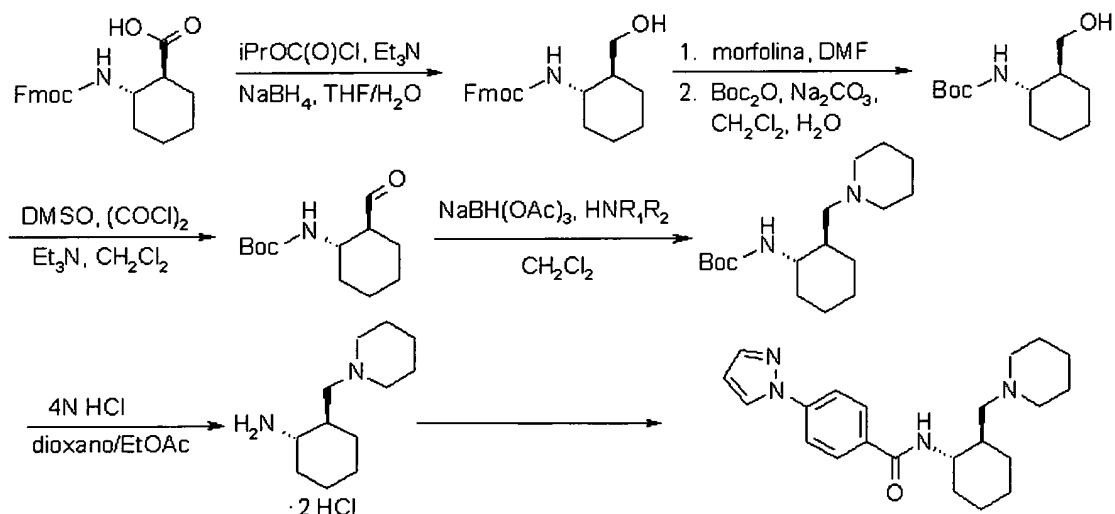
Esquema 9. (Exemplos 159-162)



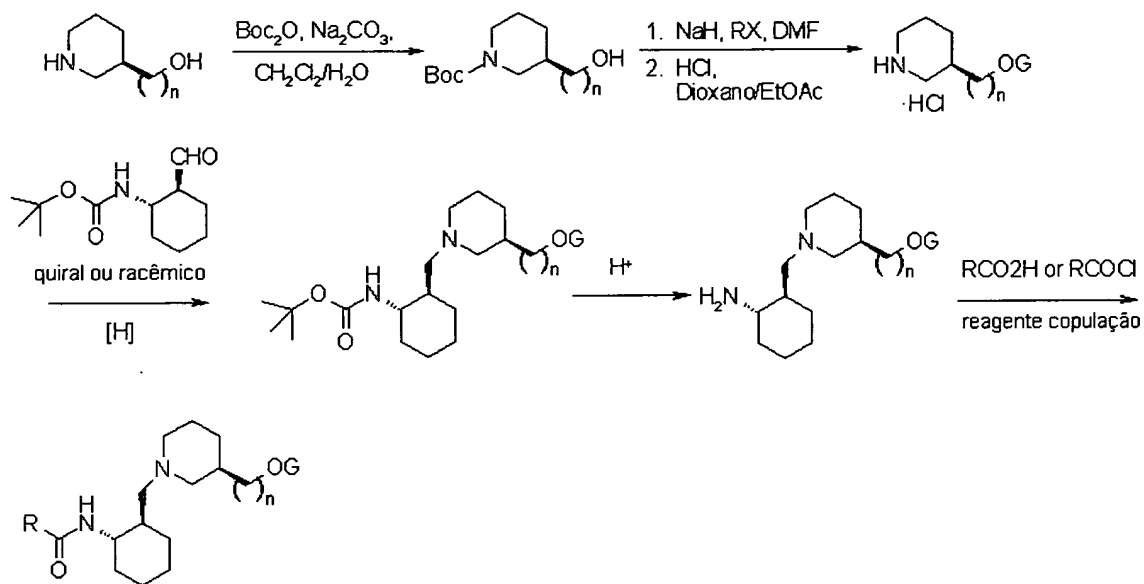
Esquema 10. (Exemplos 156-158)



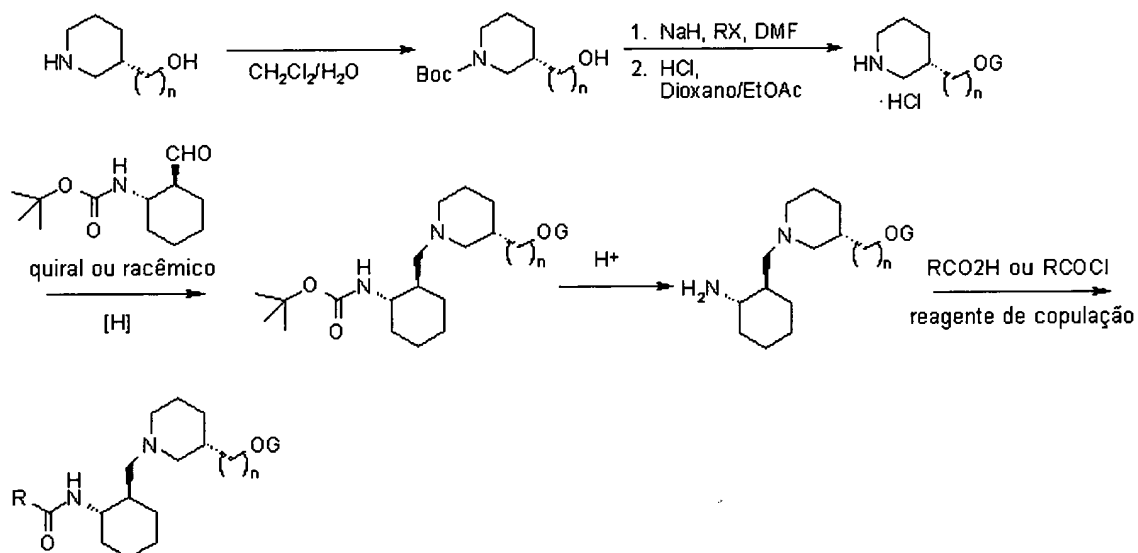
Esquema 11 (Exemplo 200)



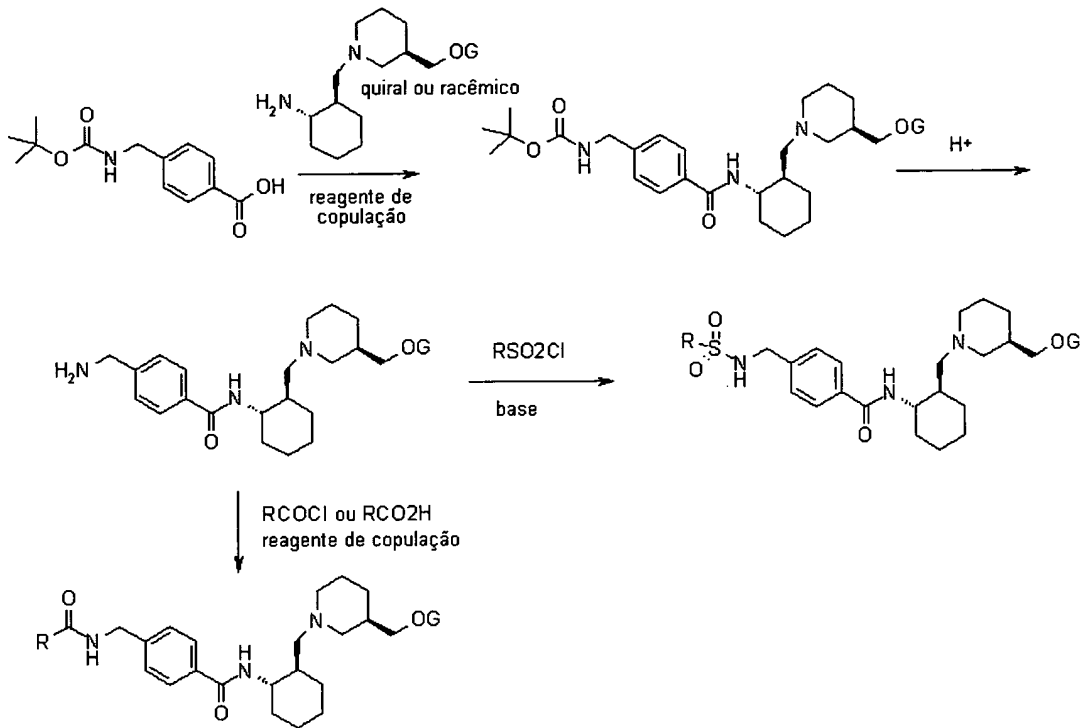
Esquema 12 (Exemplo 129, 183-191, 194-198, 201-203, 209-231).



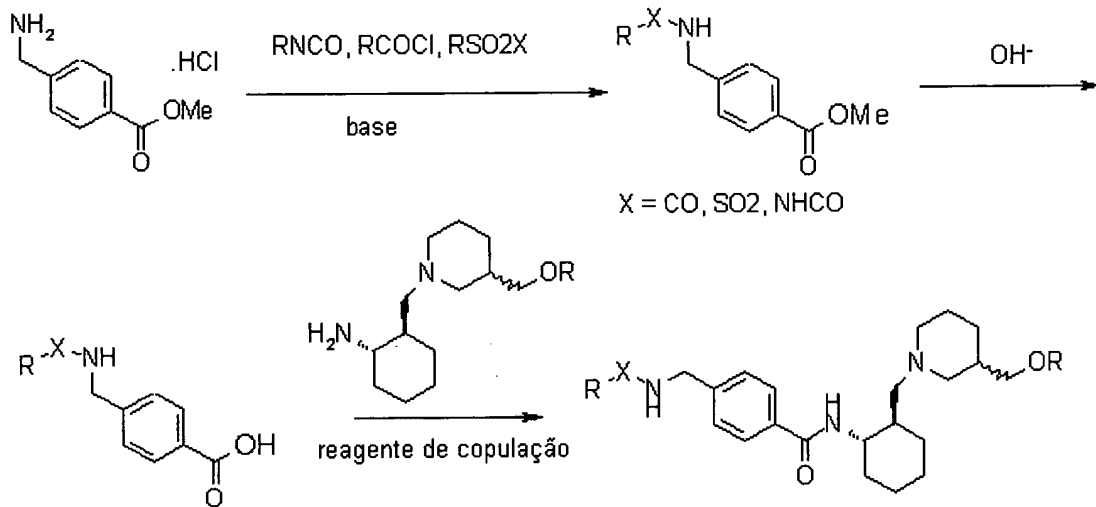
Esquema 13 (Exemplo 130, 204-206, 208)



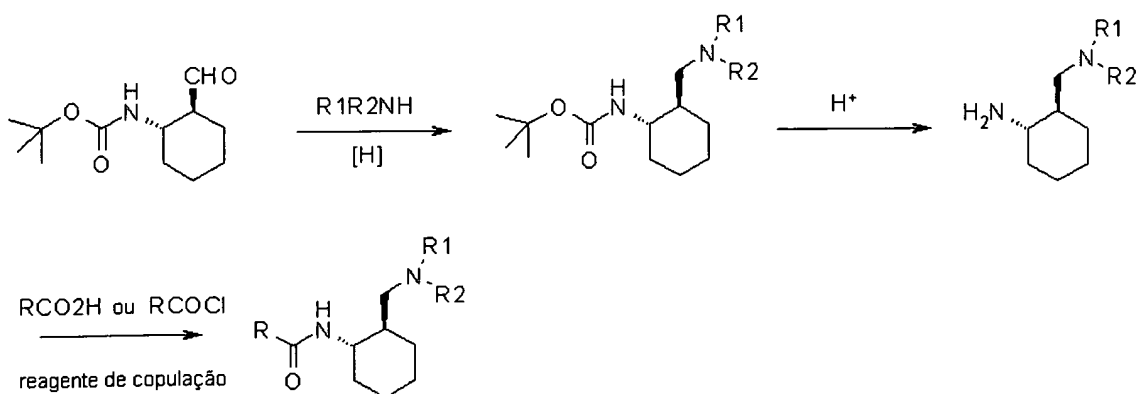
Esquema 14 (Exemplo 171, 232-235)



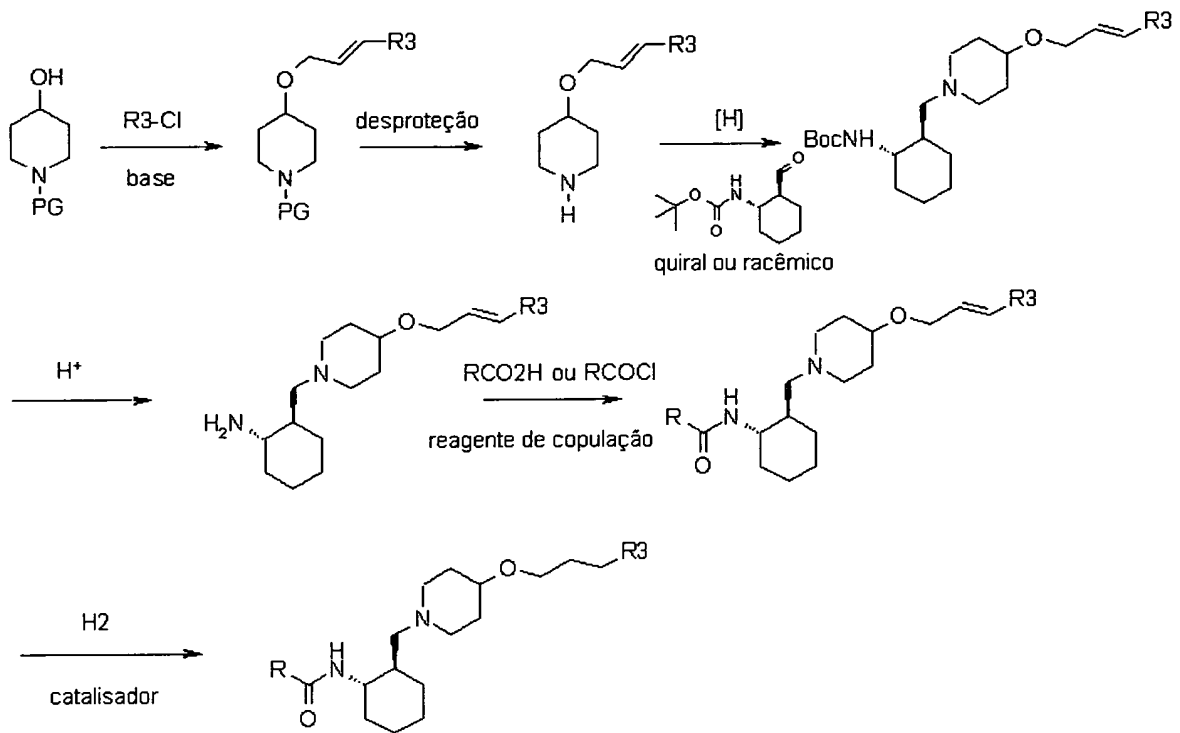
Esquema 15 (Exemplo 207, 236-239)



Esquema 16 (Exemplo 240, 241)



Esquema 17 (Exemplo 116, 117, 181, 182)



Avaliação biológica

Ensaio FLIPR™ de mobilização de cálcio em M1 de humano, M1 de rato, M3 de humano e M5 de humano

- 5 A atividade de composto na presente invenção (EC_{50} ou IC_{50}) foi medida usando um ensaio de imagem baseado em placa 384 que monitora liberação de Ca^{2+} intracelular induzida por droga em células inteiras. Ativação de receptores hM1 (subtipo 1 de receptor Muscarínico de humano 1, acesso em banco de genes de NM_000738), rM1 (subtipo 1 de receptor Muscarínico de rato, acesso em banco de genes de NM_080773), hM3 (subtipo 3 de receptor Muscarínico de humano, acesso em banco de genes de NM_000740NM_000740) e hM5 (subtipo 5 de receptor Muscarínico de humano, acesso em banco de genes de NM_0121258) expressados em células CHO (células de ovário de hamster chinês, ATCC) foi quantificada em um
- 10 instrumento Molecular Devices FLIPR II™ como um aumento em sinal fluorescente. Inibição de hM3 e hM5 pelos compostos foi determinada pelo decréscimo em sinal fluorescente em resposta à ativação de acetil-colina 2 nM.

Células CHO foram plaqueadas em placa revestida de polilisina preta-384 (Costar) a 8.000 células/cavidade/50 μ l por 24 horas ou 4000 células/cavidade por 48 horas em uma incubadora umidificada (5% de CO₂ e 37°C) em meio DMEM/F12 sem agente de seleção. Antes do experimento o meio de cultura celular foi removido das placas por inversão. Uma solução de carregamento de 30 μ l de solução salina equilibrada de Hank, Hepes 10 mM e Probenicid 2,5 mM em pH 7,4 (Cat no. 311-520-VL, Wisent) com corante indicador de cálcio 2 μ M (FLUO-3AM, Molecular Probes F14202) foi adicionada em cada cavidade. As placas foram incubadas a 37°C por 60 minutos antes do início do experimento. A incubação foi terminada por lavagem das células quatro vezes em tampão de ensaio, deixando 25 μ l de tampão por cavidade. Placas de células foram então transferidas para o FLIPR, prontas para adições de composto.

No dia de experimento, acetil-colina e compostos foram diluídos em faixa de concentração tripla (diluição serial de 10 pontos) para adição pelo instrumento FLIPR. Para todos os ensaios de cálcio, uma leitura de linha base foi tomada por 30 segundos seguido pela adição de 12,5 μ l (25 μ l para hM1 e rM1) de compostos, resultando em um volume de cavidade total de 37,5 μ l (50 μ l para hM1 e rM1). Dados foram coletados a cada 1,6 segundos por 300 segundos. Para hM3 e hM5 um adicional de 12,5 μ l de acetil-colina (2 nM final) foi adicionado em 300 segundos. Após esta adição de acetil-colina (produzindo um volume final de 50 μ l), o FLIPR continuou a coletar dados a cada 2 segundos por 240 segundos. A emissão de fluorescência foi lida usando filtro 1 (emissão a 520-545 nm) pelo FLIPR em câmera CCD acoplada.

Dados de saída de mobilização de cálcio foram calculados como a unidade de fluorescência relativa (RFU) máxima menos o valor mínimo para a janela de leitura de ambos o composto e o agonista (exceto para hM1 e rM1 usando apenas a RFU máxima). Dados foram analisados

usando ajustes sigmoidais de programa de ajuste de curva não-linear (XLfit version 5.0.6 de ID Business Solutions Limited, Guildford, UK). Todos os valores de EC50 e IC50 são relatados como médias geométricas de 'n' experimentos independentes. Usando os ensaios mencionados acima, as IC50 e EC50 para receptores hM1, ratM1, hM3 e hM5 de humano para a maioria dos compostos são medidas dentro da faixa de 1→30.000 nM. O E_{max} (efeito máximo, inibição de antagonista ou agonismo) para receptores hM1 de humano, ratoM1, hM3 e hM5 para a maioria dos compostos é medido dentro da faixa de 0-110 %.

10 Ligação de GTPγS em receptor hM2

Membranas produzidas de células de ovário de hamster chinês (CHO) expressando o receptor M2 de humano clonado (subtipo 2 de receptor Muscarínico de humano, acesso em banco de genes de NM_000739), foram obtidas de Perkin-Elmer (RBHM2M). As membranas foram descongeladas a 15 37 °C, passadas 3 vezes através de uma agulha de ponta cega de calibre 23, diluídas no tampão de ligação de GTPγS (Hepes 50 mM, NaOH 20 mM, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM, MgCl₂ 5 mM, pH 7,4, DTT 100μM). Os EC₅₀, IC₅₀ e E_{max} dos compostos da invenção foram avaliados das curvas de resposta à dose de 10 pontos (faixa de concentração tripla) feitas em 60μl em placa de 20 superfície de ligação não-específica de 384 cavidades (Corning). Dez microlitros da placa de curvas de resposta à dose (concentração 5X) foram transferidos para outra placa de 384 cavidades contendo o seguinte: 10μg de membranas de hM2, 500μg de glóbulos Flashblue (Perkin-Elmer) e GDP em um volume de 25μl. Um adicional de 15μl contendo 3,3X (55.000 dpm) de 25 GTPγ³⁵S (0,4 nM final) foi adicionado nas cavidades resultando em um volume de cavidade total de 50μl. Ligação de GTPγ³⁵S estimulada basal e máxima foi determinada na ausência e na presença de 30 μM de agonista de acetil-colina. A mistura de membranas/glóbulos foi pré-incubada por 15 minutos na temperatura ambiente com GDP 25 μM antes da distribuição em

placas (12,5 μM final). O reverso da estimulação induzida por acetil-colina (2 μM final) de ligação de $\text{GTP}\gamma^{35}\text{S}$ foi usado para ensaiar as propriedades de antagonista (IC_{50}) dos compostos. As placas foram incubadas por 60 minutos na temperatura ambiente com agitação, então foram centrifugadas a 2.000rpm por 5 minutos. A radioatividade (cpm) foi contada em um Trilux (Perkin-Elmer).

Valores de EC_{50} , IC_{50} e E_{max} foram obtidos usando ajustes sigmoidais do programa de ajuste de curva não-linear (XLfit version 5.0.6 de ID Business Solutions Limited, Guildford, UK) de ligação de $\text{GTP}\gamma^{35}\text{S}$ estimulada-percentual vs. log (ligante molar).

Todos os valores de EC_{50} e IC_{50} são relatados como médias geométricas de 'n' experimentos independentes. Baseado nos ensaios acima, as EC_{50} para receptores M2 de humano para a maioria dos compostos da invenção são medidas dentro da faixa de cerca de entre 200 e >30.000 nM. O E_{max} (efeito máximo, inibição de antagonista ou agonismo) sobre receptores M2 de humano para a maioria dos compostos da invenção foi medido dentro da faixa de cerca de 0-120 %. A IC_{50} foi a concentração do composto da invenção no qual inibição de 50% de estimulação de ligação de $\text{GTP}\gamma^{35}\text{S}$ acetil-colina tem sido observada. A IC_{50} para receptores M2 de humano para a maioria dos compostos da invenção foi medida dentro da faixa de entre 40 e >90.000 nM.

Ligação de $\text{GTP}\gamma\text{S}$ em receptor hM4

Membranas produzidas de células de ovário de hamster chinês (CHO) expressando o receptor M4 de humano clonado (subtipo 4 de receptor Muscarínico de humano, acesso em banco de genes de NM_000741), foram obtidas de Perkin-Elmer (RBHM4M). As membranas foram descongeladas a 37 °C, passadas 3 vezes através de uma agulha de ponta cega de calibre 23, diluídas no tampão de ligação de $\text{GTP}\gamma\text{S}$ (Hepes 50 mM, NaOH 20 mM, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM, MgCl_2 5 mM, pH 7,4, DTT 100 μM). Os EC_{50} ,

IC₅₀ e E_{max} dos compostos da invenção foram avaliados das curvas de resposta à dose de 10 pontos (faixa de concentração tripla) feitas em 60µl em placa de superfície de ligação não-específica de 384 cavidades (Corning). Dez microlitros da placa de curvas de resposta à dose (concentração 5X) foram transferidos para outra placa de 384 cavidades contendo o seguinte: 10µg de membranas de hM4, 500µg de glóbulos Flashblue (Perkin-Elmer) e GDP em um volume de 25µl. Um adicional de 15µl contendo 3,3X (55.000 dpm) de GTPγ³⁵S (0,4 nM final) foi adicionado nas cavidades resultando em um volume de cavidade total de 50µl. Ligação de GTPγ³⁵S estimulada basal e máxima foi determinada na ausência e na presença de 30 µM de agonista de acetil-colina. A mistura de membranas/glóbulos foi pré-incubada por 15 minutos na temperatura ambiente com GDP 40 µM antes da distribuição em placas (20 µM final). O reverso da estimulação induzida por acetil-colina (10µM final) de ligação de GTPγ³⁵S foi usado para ensaiar as propriedades de antagonista (IC₅₀) dos compostos. As placas foram incubadas por 60 minutos na temperatura ambiente com agitação, então foram centrifugadas a 2.000rpm por 5 minutos. A radioatividade (cpm) foi contada em um Trilux (Perkin-Elmer).

Valores de EC₅₀, IC₅₀ e E_{max} foram obtidos usando ajustes sigmoidais do programa de ajuste de curva não-linear (XLfit version 5.0.6 de ID Business Solutions Limited, Guildford, UK) de ligação de GTPγ³⁵S estimulada-percentage vs. log (ligante molar).

Todos os valores de EC₅₀ e IC₅₀ são relatados como médias geométricas de 'n' experimentos independentes. Baseado nos ensaios acima, as EC₅₀ para receptores M4 de humano para a maioria dos compostos da invenção são medidas dentro da faixa de cerca de entre 300 e >30.000 nM. O E_{max} (efeito máximo, inibição de antagonista ou agonismo) sobre receptores M4 de humano para a maioria dos compostos da invenção foi medido dentro da faixa de cerca de 0-120 %. A IC₅₀ foi a concentração do composto da

invenção no qual inibição de 50% de estimulação de ligação de $GTP\gamma^{35}S$ acetil-colina tem sido observada. A IC_{50} para receptores M4 de humano para a maioria dos compostos da invenção foi medida dentro da faixa de entre 3.000 e >30.000 nM.

5 Certos compostos da invenção foram testados usando um ou mais dos ensaios acima. Alguns dos resultados estão sumariados em Tabela 1 abaixo.

Tabela 1. Certas propriedades biológicas para certos compostos da invenção

Composto	EC50 de hM1 (nM)	Emáx de hM1 (%)	EC50 de hM2 (nM)	Emáx de hM2 (%)
trans-(+/-)-N-[2-[(3-butil-1-piperidil)-metil]-ciclo-hexil]-3-(4-cloro-fenil)-propanamida	174	86	1233	38
trans-(+/-)-N-[2-[[3-(etóxi-metil)-1-piperidil]-metil]-ciclo-hexil]-4-1,3-oxazol-5-il-benzamida	17	97	5481	25
trans-(+/-)-N-{2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-4-[(diethyl-amino)-metil]-benzamida	103	94	165	2
trans-(±)-N-[2-({3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-4-[(4-metil-piperazin-1-il)-metil]-benzamida	49	80	390	19
N-[(1S,2R)-2-({(3R)-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-6-(1H-imidazol-1-il)-nicotinamida	5	95	216	22
N-[(1S,2R)-2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-6-(1H-pirazol-1-il)-nicotinamida	26	82	>30000	0
(N-((1S,2R)-2-{{(3R)-3-etóxi-piperidin-1-il}-metil}-ciclo-hexil)-pirazina-2-carboxamida	1504	76	Não testado	Não testado
N-((1S,2R)-2-{{(3R)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il}-metil}-ciclo-hexil)-6-pirrolidin-1-il-nicotinamida	41	91	107	60
N-[(1S,2R)-2-(azepan-1-il-metil)-ciclo-hexil]-4-(1H-pirazol-1-il)-benzamida	130	70	>30000	>12

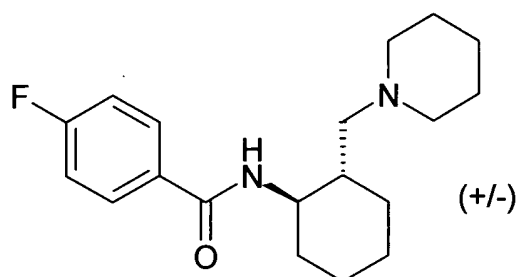
N-((1S,2R)-2-{{(3R)-3-(alil-óxi)-piperidin-1-il}-metil}-ciclo-hexil)-6-(1H-pirazol-1-il)-nicotinamida	33	97	4446	50
N-((1S,2R)-2-{{(3R)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il}-metil}-ciclo-hexil)-4-{{(metil-sulfonil)-amino}-metil}-benzamida	20	95	1344	34
4-[(diacetil-amino)-metil]-N-((1S,2R)-2-{{(3R)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il}-metil}-ciclo-hexil)-benzamida	103	91	3305	18
N-((1S,2R)-2-{{(3R)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il}-metil}-ciclo-hexil)-benzamida	119	74	1905	34
N-((1S,2R)-2-{{(3R)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il}-metil}-ciclo-hexil)-ciclo-hexano-carboxamida	157	75	1075	30
N-((1S,2R)-2-{{(3R)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il}-metil}-ciclo-hexil)-cromano-2-carboxamida	55	98	570	54
N-((1S,2R)-2-{{(3R)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il}-metil}-ciclo-hexil)-4,6-dimetil-nicotinamida	504	54	Não testado	Não testado
N ² -acetil-N ¹ -((1S,2R)-2-{{(3R)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il}-metil}-ciclo-hexil)-glicinamida	322	91	Não testado	Não testado
N-((1S,2R)-2-{{(3R)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il}-metil}-ciclo-hexil)-5,7-dimetil-pirazolo[1,5-a]-pirimidina-2-carboxamid	22	82	>30000	0
N-((1S,2R)-2-{{(3R)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il}-metil}-ciclo-hexil)-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-7-carboxamida	152	85	>30000	0
N-((1S,2R)-2-{{(3R)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il}-metil}-ciclo-hexil)-4-(1H-tetrazol-1-il)-benzamida	9	95	1211	27
N-[(1S,2R)-2-[(3-fenil-1-piperidil)-metil]-ciclo-hexil]-6-pirazol-1-il-piridina-3-carboxamida	393.3	105.1	Não testado	Não testado
4-[(ciclo-propil-sulfonil-amino)-metil]-N-[(1S,2R)-2-	11	102	1431	40

[[[(3R)-3-(etóxi-metil)-1-piperidil]-metil]-ciclo-hexil]-benzamida				
--	--	--	--	--

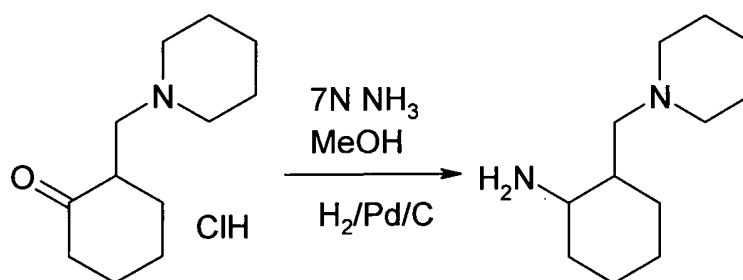
EXEMPLOS

A invenção será adicionalmente descrita com mais detalhe pelos seguintes Exemplos que descrevem métodos por meio dos quais os compostos da presente invenção podem ser preparados, purificados, analisados e biologicamente testados, e que não devem ser entendidos como limitando a invenção.

Exemplo 1. *trans*-(+/-)-4-fluoro-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida

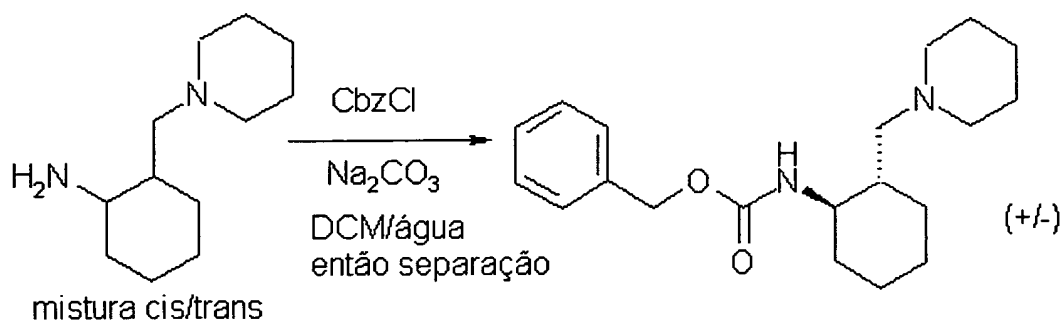


Etapa A. A preparação de [2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-amina



Em uma solução de cloridrato de 2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexanona (5,0 g, 21,6 mmol) em NH_3 7N em MeOH (50 mL) foi adicionado Pd 10% / C (0,5 g) e a mistura foi hidrogenada a 276 kPa durante a noite. Filtração de catalisador e concentração de MeOH deu uma mistura *cis/trans* de [2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-amina (3,94 g, 93%), que foi usada sem purificação adicional.

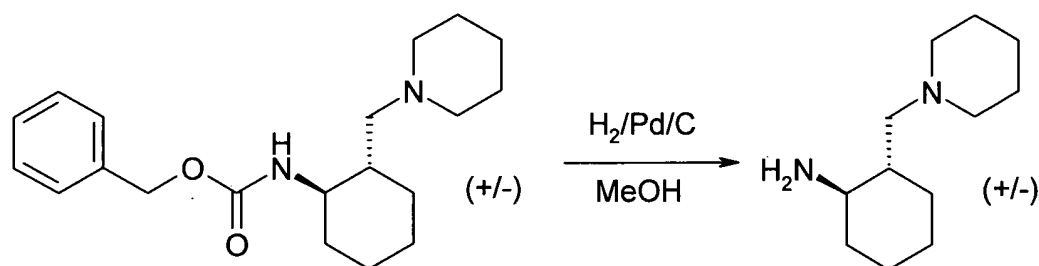
Etapa B. A preparação de *trans*-(+/-)-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-carbamato de benzila



Em uma solução de [2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-amina (bruta de Etapa A, 3,94 g, 20,1 mmol) em diclorometano (80 mL) foi adicionada uma solução de Na_2CO_3 (4,0 g) em água (100 mL), então cloroformiato de benzila (3,44 g, 20,1 mmol) foi adicionado lentamente em 5 min.

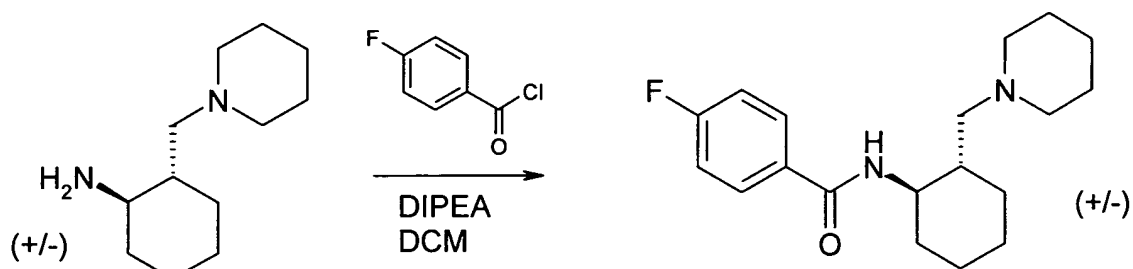
- 5 A mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 1 h. A fase orgânica foi separada, lavada com água (50 mL) e salmoura (50 mL), seca sobre Na_2SO_4 , obteve-se o produto bruto como mistura *cis/trans* (razão ~ 1:3, 6,3 g), que foi separada pelo uso de HPLC em fase reversa para dar *trans*-(+/-)-isômero 4,8 g (54%) como seu sal de TFA. MS (M+1): 331,1.

- 10 Etapa C. A preparação de *trans*-(+/-)-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-amina



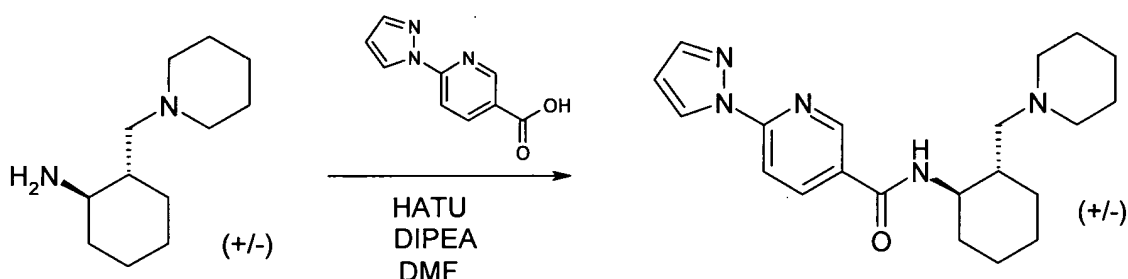
- 15 Em uma solução de sal de TFA de *trans*-(+/-)-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-carbamato de benzila (8,85 g, 20,0 mmol) em MeOH (50 mL) foi adicionado Pd 10% / C (1,0 g) e a mistura foi hidrogenada a 276 kPa por 6h. Filtração de catalisador e concentração de MeOH deu *trans*-(+/-)-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-amina como seu sal de TFA (6,18 g, 99%), que foi usada sem purificação adicional.

Etapa D. A preparação de *trans*-(+/-)-4-fluoro-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida



Na solução de *trans*-(+/-)-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-amina (0,4 mmol) em DCM seco (5 mL) foi adicionado cloreto de 4-fluorobenzoila (0,5 mmol) seguido por diisopropil-etil-amina (1,0 mmol), a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 h, e a reação foi extinta com água (5 mL). DCM (10 mL) foi adicionado e lavado com NaHCO₃ saturado (5 mL) e salmoura (10 mL), seco sobre Na₂SO₄. O produto bruto foi purificado com HPLC em fase reversa para dar *trans*-(+/-)-4-fluoro-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida (84 mg, 49%) como seu sal de TFA. MS (M+1): 319,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D₄): δppm 1,17-1,30 (m, 1 H), 1,31-1,41 (m, 2 H), 1,41-1,57 (m, 2 H), 1,71-1,88 (m, 6 H), 1,91-2,00 (m, 2 H), 2,02-2,11 (m, 1 H), 2,72-2,85 (m, 1 H), 2,91-3,05 (m, 2 H), 3,11-3,23 (m, 1 H), 3,37-3,47 (m, 1 H), 3,53-3,61 (m, 1 H), 3,65-3,79 (m, 2 H), 7,18 (t, J=8,79 Hz, 2 H), 7,84-7,95 (m, 2 H).

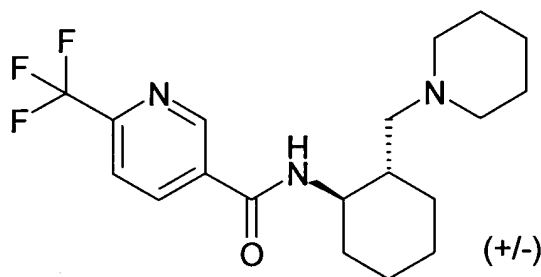
Exemplo 2. *trans*-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida



Na solução de cloridrato de *trans*-(+/-)-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-amina (116 mg, 0,5 mmol) em DMF seco (5 mL) foi adicionado 6-(1*H*-pirazol-1-il)-ácido nicotínico (113 mg, 0,6 mmol) seguido por HATU (228 mg, 0,6 mmol) e diisopropil-etil-amina (0,18 mL, 1,0 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 h, e a reação foi extinta

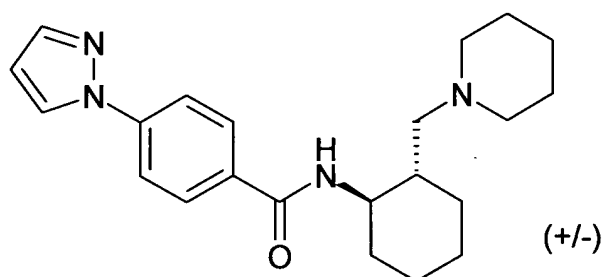
com água (5 mL). O solvente foi removido in vacuo. DCM (15 mL) foi adicionado e lavado com NaHCO₃ saturado (10 mL) e salmoura (10 mL), seca sobre Na₂SO₄. O produto bruto foi purificado com HPLC em fase reversa para dar *trans*-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida (156 mg, 71%) como seu sal de HCl. MS (M+1): 368,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 1,20-1,62 (m, 5 H), 1,72-1,93 (m, 7 H), 1,95-2,15 (m, 3 H), 2,76-2,90 (m, 1 H), 2,94-3,06 (m, 2 H), 3,16-3,24 (m, 1 H), 3,39-3,50 (m, 1 H), 3,59 (d, J=11,33 Hz, 1 H), 3,74-3,85 (m, 1 H), 6,55 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 8,01 (d, J=8,59 Hz, 1 H), 8,38 (dd, J=8,59, 2,34 Hz, 1 H), 8,64 (d, J=2,54 Hz, 1 H), 8,91 (d, J=1,95 Hz, 1 H).

Exemplo 3. *trans*-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-6-(trifluorometil)-nicotinamida



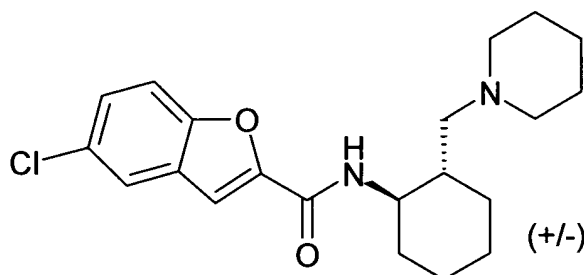
Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 2, obteve-se *trans*-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-6-(trifluorometil)-nicotinamida (143 mg, 65%) como seu sal de HCl. MS (M+1): 370,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 1,17-1,62 (m, 5 H), 1,71-1,93 (m, 8 H), 1,95-2,11 (m, 2 H), 2,81 (s, 1 H), 2,94-3,08 (m, 2 H), 3,15-3,24 (m, 1 H), 3,39-3,49 (m, 1 H), 3,54-3,63 (m, 1 H), 3,75-3,86 (m, 1 H), 7,93 (d, J=8,20 Hz, 1 H), 8,44 (dd, J=8,20, 1,47 Hz, 1 H), 9,12 (s, 1 H).

Exemplo 4. *trans*-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-4-(1*H*-pirazol-1-il)-benzamida



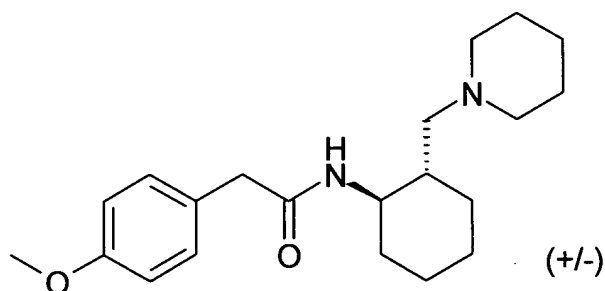
Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 2, obteve-se *trans*-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-4-(1*H*-pirazol-1-il)-benzamida (121 mg, 66%) como sua base livre. MS (M+1): 367,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 0,99-1,18 (m, 1 H), 1,26-1,46 (m, 4 H), 1,47-1,62 (m, 4 H), 1,65-1,83 (m, 3 H), 1,94 (d, J=12,69 Hz, 1 H), 2,06-2,23 (m, 2 H), 2,31-2,53 (m, 6 H), 3,54-3,64 (m, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,83-7,89 (m, 2 H), 7,91-7,98 (m, 2 H), 8,31 (d, J=2,34 Hz, 1 H).

Exemplo 5. *trans*-(+/-)-5-cloro-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-1-benzofuran-2-carboxamida



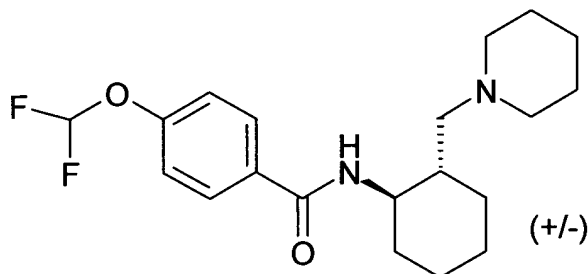
10 Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 2, obteve-se *trans*-(+/-)-5-cloro-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-1-benzofuran-2-carboxamida (93 mg, 62%) como sua base livre. MS (M+1): 375,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 1,01-1,15 (m, 1 H) 1,25-1,38 (m, 3 H), 1,39-1,49 (m, 2 H), 1,50-1,63 (m, 4 H), 1,66-1,80 (m, 3 H), 1,86 (d, J=13,28
15 Hz, 1 H), 2,12 (dd, J=12,79, 5,18 Hz, 1 H), 2,21 (d, J=11,33 Hz, 1 H), 2,27-2,52 (m, 5 H), 3,47-3,59 (m, 1 H), 7,37-7,46 (m, 2 H), 7,48-7,55 (m, 1 H), 7,73 (d, J=1,95 Hz, 1 H).

Exemplo 6. *trans*-(+/-)-2-(4-metóxi-fenil)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-acetamida



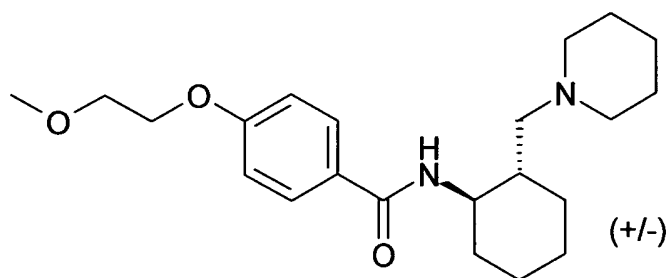
Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 2, obteve-se *trans*-(+/-)-2-(4-metóxi-fenil)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-acetamida (94 mg, 68%) como sua base livre. MS (M+1): 345,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 0,90-1,05 (m, 1 H), 1,13-1,31 (m, 3 H), 1,33-1,46 (m, 3 H), 1,46-1,58 (m, 4 H), 1,61-1,76 (m, 2 H), 1,82-1,91 (m, 1 H), 1,92-2,04 (m, 2 H), 2,07-2,19 (m, 3 H), 2,21-2,36 (m, 2 H), 3,31-3,36 (m, 1 H), 3,37 (s, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 6,84 (d, J=8,59 Hz, 2 H), 7,21 (d, J=8,59 Hz, 2 H).

Exemplo 7. *trans*-(+/-)-4-(difluorometóxi)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida



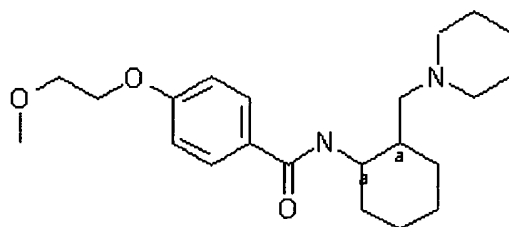
Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 2, obteve-se *trans*-(+/-)-4-(difluorometóxi)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida (163 mg, 67%) como seu sal de HCl. MS (M+1): 367,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 1,00-1,15 (m, 1 H), 1,24-1,45 (m, 5 H), 1,44-1,59 (m, 4 H), 1,58-1,69 (m, 1 H), 1,69-1,82 (m, 2 H), 1,93 (d, J=13,09 Hz, 1 H), 2,05-2,18 (m, 2 H), 2,28-2,46 (m, 5 H), 3,49-3,61 (m, 1 H), 6,92 (t, J=73,63 Hz, 1 H), 7,20 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 7,85 (d, J=8,79 Hz, 2 H).

Exemplo 8. *trans*-(+/-)-4-(2-metóxi-etóxi)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida



Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 2, obteve-se *trans*-(+/-)-4-(2-metóxi-etóxi)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida (194 mg, 47%) como seu sal de HCl. MS (M+1): 375,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 1,17-1,60 (m, 5 H), 1,70-1,96 (m, 8 H), 2,00-2,17 (m, 2 H), 2,81 (t, J=11,13 Hz, 1 H), 2,88-3,03 (m, 2 H), 3,13 (d, J=12,50 Hz, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,41 (d, J=11,71 Hz, 1 H), 3,56 (d, J=11,71 Hz, 1 H), 3,68-3,79 (m, 3 H), 4,10-4,20 (m, 2 H), 6,99 (d, J=8,59 Hz, 2 H), 7,87 (d, J=8,59 Hz, 2 H).

Exemplo 9. *trans*-(+)-4-(2-metóxi-etóxi)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida (Isômero 1)

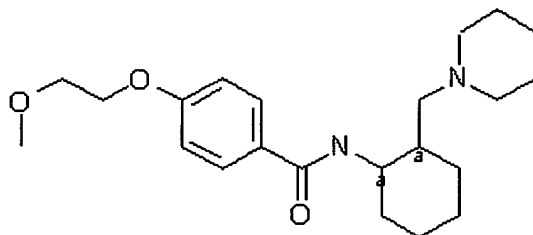


a = absoluto desconhecido

ISÔMERO 1

O produto racêmico de Exemplo 8 (98 mg, sal de HCl) foi separado por coluna AD quiral (IPA 15% em Hexanos) para dar *trans*-(+)-4-(2-metóxi-etóxi)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida (27 mg, 31%) como sua base livre. $[\alpha]_D^{20} +35,3$ (c2,0, MeOH). MS (M+1): 375,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 1,17-1,60 (m, 5 H), 1,70-1,96 (m, 8 H), 2,00-2,17 (m, 2 H), 2,81 (t, J=11,13 Hz, 1 H), 2,88-3,03 (m, 2 H), 3,13 (d, J=12,50 Hz, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,41 (d, J=11,71 Hz, 1 H), 3,56 (d, J=11,71 Hz, 1 H), 3,68-3,79 (m, 3 H), 4,10-4,20 (m, 2 H), 6,99 (d, J=8,59 Hz, 2 H), 7,87 (d, J=8,59 Hz, 2 H).

Exemplo 10. *trans*-(-) 4-(2-metóxi-etóxi)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida (Isômero 1)

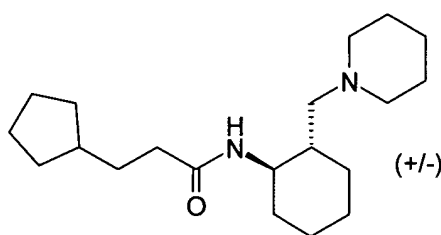


a = absoluto desconhecido

ISÔMERO 2

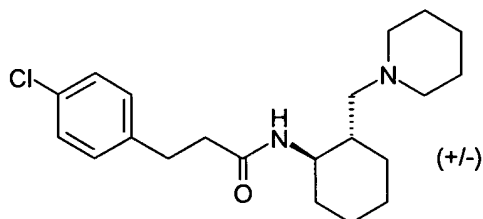
O produto racêmico de Exemplo 8 (98 mg, sal de HCl) foi separado por coluna AD quiral (IPA 15% em Hexanos) para dar *trans*-(-)-4-(2-metóxi-etóxi)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida (29 mg, 33%) como sua base livre. $[\alpha]_D^{20} -31,5$ (c2,0, MeOH). MS (M+1): 375,3. ^1H RMN (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 1,17-1,60 (m, 5 H), 1,70-1,96 (m, 8 H), 2,00-2,17 (m, 2 H), 2,81 (t, $J=11,13$ Hz, 1 H), 2,88-3,03 (m, 2 H), 3,13 (d, $J=12,50$ Hz, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,41 (d, $J=11,71$ Hz, 1 H), 3,56 (d, $J=11,71$ Hz, 1 H), 3,68-3,79 (m, 3 H), 4,10-4,20 (m, 2 H), 6,99 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H), 7,87 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H).

Exemplo 11. *trans*-(+/-)-3-ciclo-pentil-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-propanamida



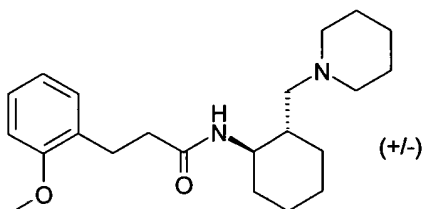
Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 2, obteve-se *trans*-(+/-)-3-ciclo-pentil-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-propanamida (117 mg, 82%) como seu sal de HCl. MS (M+1): 321,3; ^1H RMN (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 1,09-1,41 (m, 5 H), 1,46-1,66 (m, 7 H), 1,71-2,02 (m, 14 H), 2,19-2,26 (m, 2 H), 2,76-2,85 (td, $J=12,35, 3,03$ Hz, 1 H), 2,92 (dd, $J=13,48, 9,57$ Hz, 1 H), 2,97 (td, $J=11,91, 3,91$ Hz, 1 H), 3,06 (dd, $J=13,28, 2,93$ Hz, 1 H), 3,39-3,45 (m, $J=12,50$ Hz, 1 H), 3,47-3,59 (m, 2 H).

Exemplo 12. *trans*-(+/-)-3-(4-cloro-fenil)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-propanamida



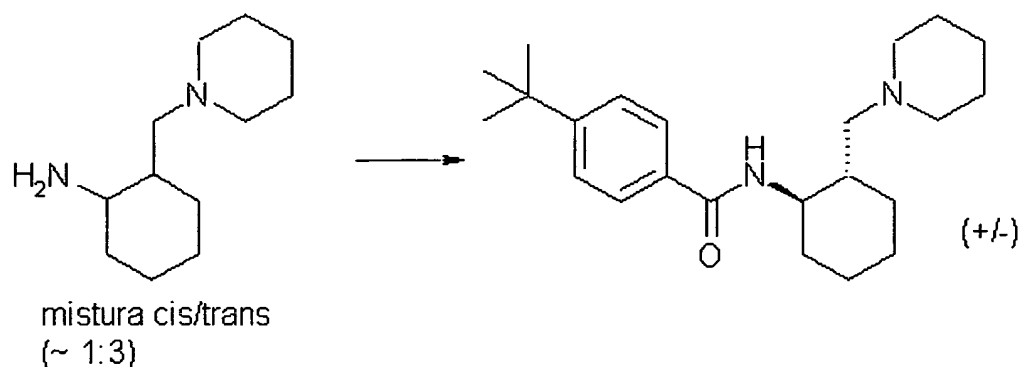
Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 2, obteve-se *trans*-(+/-)-3-(4-cloro-fenil)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-propanamida (76 mg, 46%) como seu sal de HCl. MS (M+1): 363,1; ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 1,09-1,36 (m, 4 H), 1,45-1,56 (m, 1 H), 1,62-1,94 (m, 10 H), 2,48 (td, *J*=12,69, 2,93 Hz, 1 H), 2,52 (t, *J*=7,23 Hz, 2 H), 2,66-2,75 (m, 2 H), 2,79 (dd, *J*=13,28, 9,57 Hz, 1 H), 2,84-2,98 (m, 2 H), 3,30-3,35 (m, *J*=13,09 Hz, 1 H), 3,40-3,48 (m, 2 H), 7,22 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H), 7,29 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H).

Exemplo 13. *trans*-(+/-)-3-(2-metóxi-fenil)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-propanamida



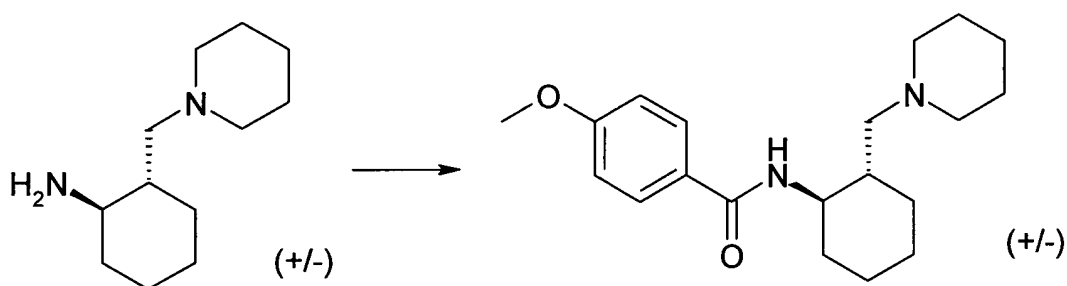
Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 2, obteve-se *trans*-(+/-)-3-(4-cloro-fenil)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-propanamida (109 mg, 69%) como seu sal de HCl. MS (M+1): 359,3; ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 1,10-1,35 (m, 4 H), 1,43-1,52 (m, 1 H), 1,64-1,89 (m, 9 H), 1,94-2,01 (m, 1 H), 2,43-2,58 (m, 3 H), 2,77-2,83 (m, 3 H), 2,84-2,97 (m, 2 H), 3,30-3,35 (m, 1 H), 3,40-3,49 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 6,84 (td, *J*=7,37, 1,07 Hz, 1 H), 6,92 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H), 7,13 (dd, *J*=7,42, 1,56 Hz, 1 H), 7,19 (td, *J*=7,81, 1,76 Hz, 1 H).

Exemplo 14. *trans*-(+/-)-4-*terc*-butil-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida



Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 2, mas usada mistura *cis/trans* de [2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-amina (razão ~ 1:3, 0,35 mmol). Após o mesmo procedimento, o produto bruto foi purificado com HPLC em fase reversa para dar *trans*-(+/-)-4-*terc*-butil-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida (34 mg, 21%) como seu sal de TFA. MS (M+1): 357,0. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 1,32 (s, 9 H), 1,30-1,59 (m, 6 H), 1,67-1,89 (m, 6 H), 1,90-2,01 (m, 2 H), 2,03-2,08 (m, 1 H), 2,72-2,84 (m, 1 H), 2,90-3,04 (m, 2 H), 3,06-3,19 (m, 1 H), 3,40 (d, J=12,01 Hz, 1 H), 3,57 (d, J=12,01 Hz, 1 H), 3,70-3,81 (m, 1 H), 7,50 (d, J=8,40 Hz, 2 H), 7,77 (d, J=8,40 Hz, 2 H).

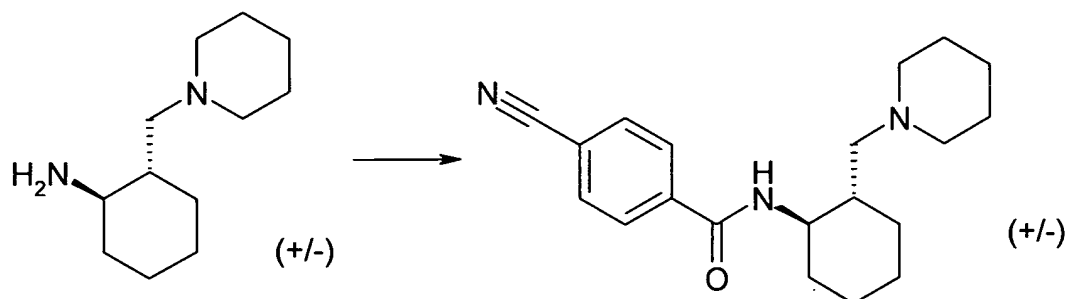
Exemplo 15. *trans*-(+/-)-4-metóxi-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida



Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 1 (etapa D), obteve-se *trans*-(+/-)-4-metóxi-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida (134 mg, 82%) como seu sal de HCl. MS (M+1): 331,2. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 1,17-1,59 (m, 5 H), 1,68-1,89 (m, 7 H), 1,90-1,99 (m, 2 H), 2,05 (d, J=12,30 Hz, 1 H), 2,73-2,84 (m, 1 H), 2,93-3,04 (m, 2 H), 3,13 (dd, J=13,28, 2,73 Hz, 1 H), 3,40 (d, J=12,30 Hz, 1 H), 3,58 (d, J=12,30 Hz, 1 H), 3,71-3,80 (m, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 6,98 (d, J=8,89 Hz, 2 H),

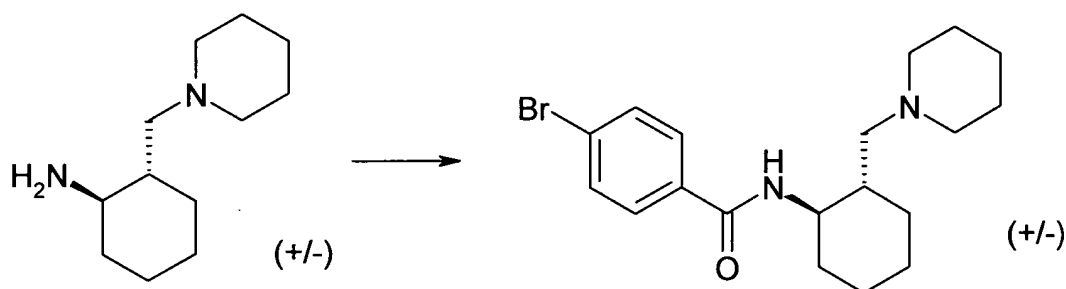
7,81 (d, J=8,89 Hz, 2 H).

Exemplo 16. *trans*-(+/-)-4-ciano-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida



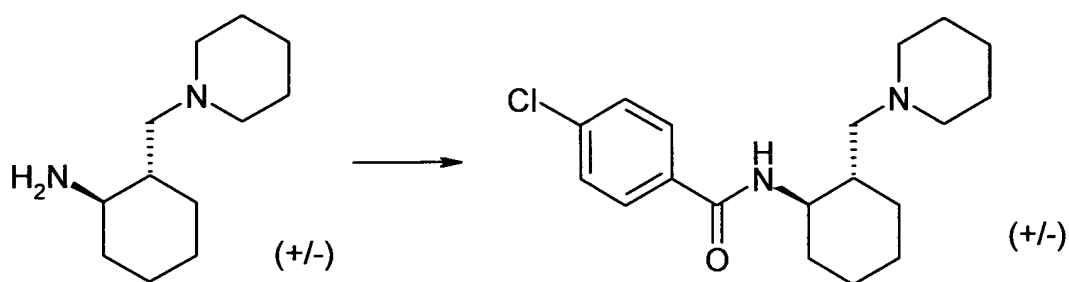
Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 1 (etapa D),
 5 obteve-se *trans*-(+/-)-4-ciano-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-
 benzamida (198 mg, 74%) como seu sal de HCl. MS (M+1): 326,0. ¹H RMN
 (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 1,18-1,59 (m, 5 H), 1,71-2,00 (m, 8 H),
 2,01-2,18 (m, 2 H), 2,76-2,90 (m, 1 H), 2,92-3,07 (m, 2 H), 3,17 (d, J=11,91
 10 Hz, 1 H), 3,44 (d, J=12,11 Hz, 1 H), 3,58 (d, J=12,11 Hz, 1 H), 3,71-3,84 (m,
 1 H), 7,84 (d, J=8,20 Hz, 2 H), 8,04 (d, J=8,20 Hz, 2 H).

Exemplo 17. *trans*-(+/-)-4-bromo-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida



Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 1 (etapa D),
 obteve-se *trans*-(+/-)-4-bromo-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-
 15 benzamida (123 mg, 74%) como seu sal de HCl. MS (M+1): 379,0. ¹H RMN
 (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 1,15-1,61 (m, 6 H), 1,73-1,92 (m, 6 H),
 1,93-2,18 (m, 3 H), 2,70-2,88 (m, 1 H), 2,95-3,06 (m, 2 H), 3,16 (dd, J=13,28,
 2,73 Hz, 1 H), 3,55-3,70 (m, 2 H), 3,72-3,84 (m, 1 H), 7,66 (d, J=8,59 Hz, 2
 H), 7,78 (d, J=8,59 Hz, 2 H).

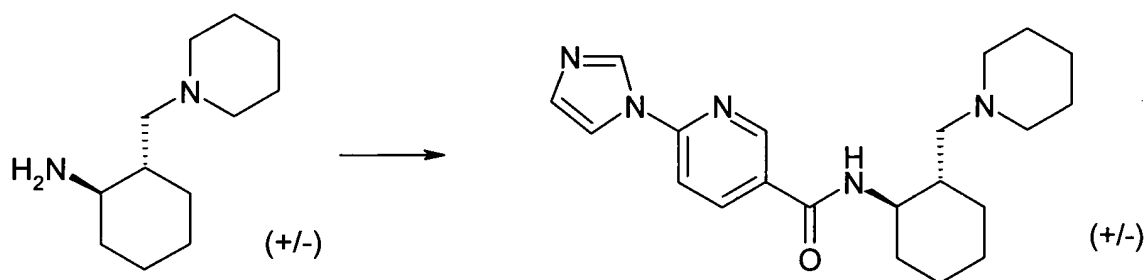
Exemplo 18. *trans*-(+/-)-4-cloro-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida



Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 1 (etapa D),
obteve-se *trans*-(+/-)-4-cloro-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-

5 benzamida (93 mg, 42%) como seu sal de HCl. MS (M+1): 335,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 1,23-1,60 (m, 6 H), 1,73-1,92 (m, 7 H), 1,93-2,12 (m, 2 H), 2,74-2,89 (m, 1 H), 2,94-3,08 (m, 2 H), 3,16 (dd, J=13,28, 2,73 Hz, 1 H), 3,38-3,50 (m, 1 H), 3,56-3,64 (m, 1 H), 3,72-3,83 (m, 1 H), 7,50 (d, J=8,59 Hz, 2 H), 7,85 (d, J=8,59 Hz, 2 H).

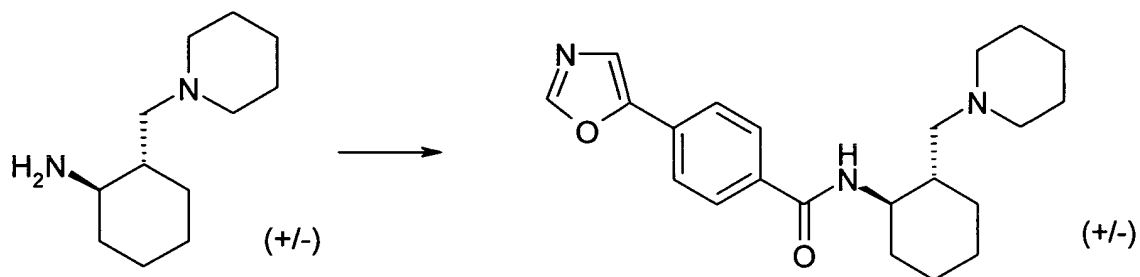
10 **Exemplo 19. *trans*-(+/-)-6-(1*H*-imidazol-1-il)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-nicotinamida**



Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 2, obteve-se
trans-(+/-)-6-(1*H*-imidazol-1-il)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-

15 nicotinamida (94 mg, 51%) como sólidos brancos. MS (M+1): 368,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 0,99-1,18 (m, 1 H), 1,26-1,45 (m, 4 H), 1,45-1,62 (m, 4 H), 1,61-1,70 (m, 1 H), 1,70-1,82 (m, 2 H), 1,90-1,99 (m, 1 H), 2,07-2,17 (m, 2 H), 2,23-2,49 (m, 6 H), 3,54-3,66 (m, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,80 (d, J=8,59 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,34 (dd, J=8,50, 2,25 Hz, 1 H), 8,60 (d, 1 H), 8,91 (d, J=1,95 Hz, 1 H).

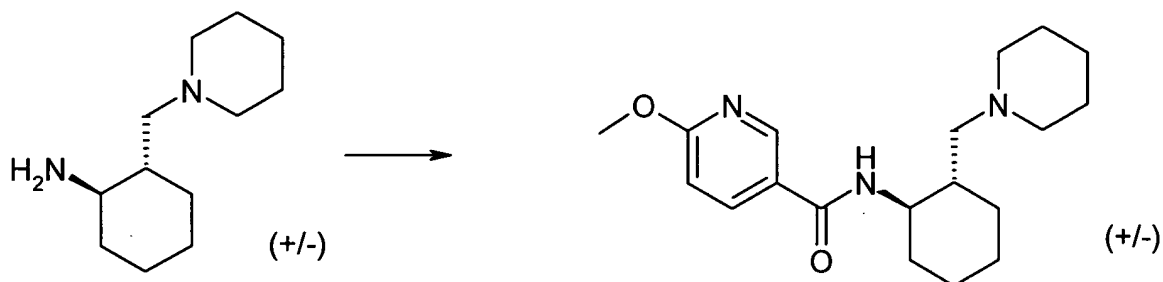
Exemplo 20. *trans*-(+/-)-4-(1,3-oxazol-5-il)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida



Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 2, obteve-se *trans*-(+/-)-4-(1,3-oxazol-5-il)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-

5 benzamida (123 mg, 67%) como sólidos brancos. MS (M+1): 368,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 1,02-1,19 (m, 1 H), 1,24-1,44 (m, 4 H), 1,44-1,60 (m, 4 H), 1,61-1,71 (m, 1 H), 1,71-1,82 (m, 2 H), 1,88-1,99 (m, 1 H), 2,07-2,18 (m, 2 H), 2,24-2,48 (m, 6 H), 3,51-3,63 (m, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,77-7,85 (m, 2 H), 7,88-7,94 (m, 2 H), 8,29 (s, 1 H).

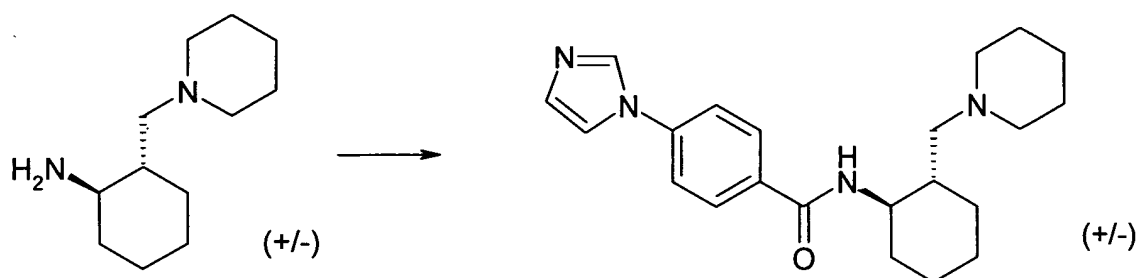
10 **Exemplo 21. *trans*-(+/-)-6-metóxi-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-nicotinamida**



Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 2, obteve-se *trans*-(+/-)-6-metóxi-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-nicotinamida (56

15 mg, 42%) como sólidos brancos. MS (M+1): 332,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 0,96-1,19 (m, 1 H), 1,27-1,41 (m, 3 H), 1,43-1,51 (m, 2 H), 1,54-1,68 (m, 4 H), 1,70-1,85 (m, 3 H), 1,90-2,09 (m, 2 H), 2,30-2,46 (m, 1 H), 2,50-2,81 (m, 5 H), 3,56-3,67 (m, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 6,84 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 8,07 (dd, J=8,69, 2,44 Hz, 1 H), 8,62 (d, J=2,34 Hz, 1 H).

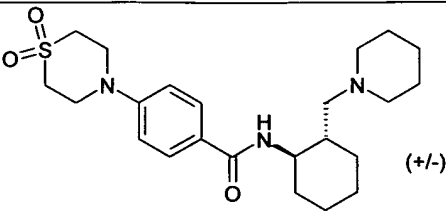
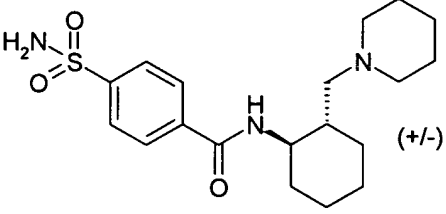
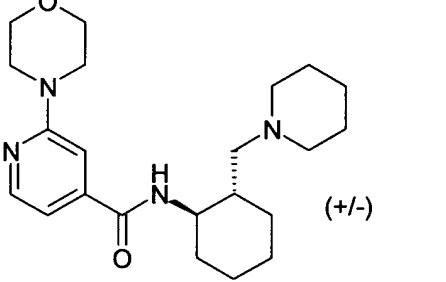
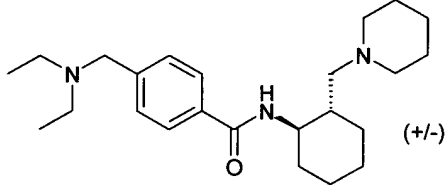
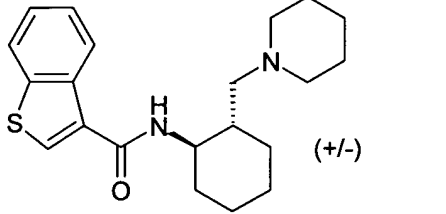
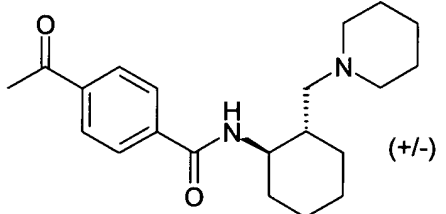
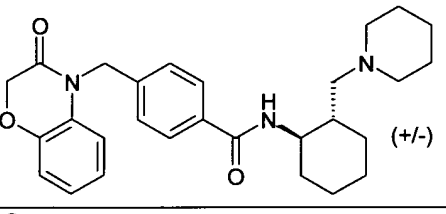
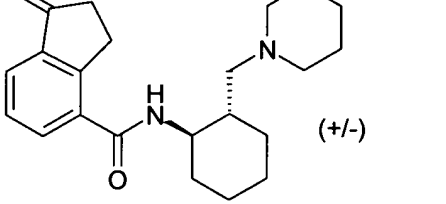
Exemplo 22. *trans*-(+/-)-4-(1*H*-imidazol-1-il)-*N*-[2-

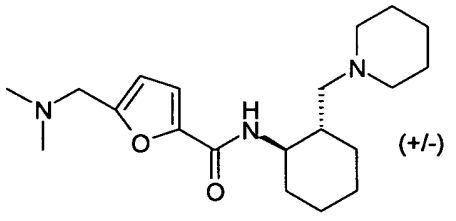
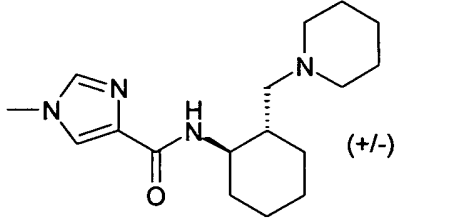
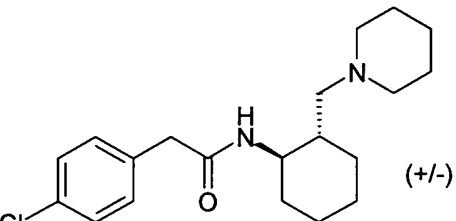
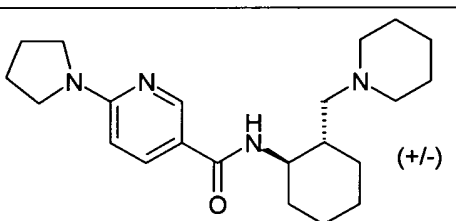
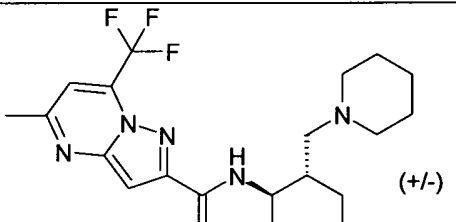
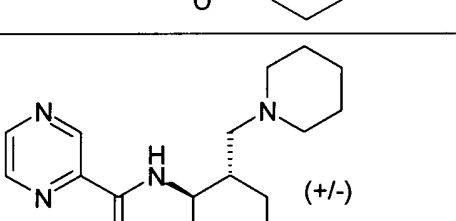
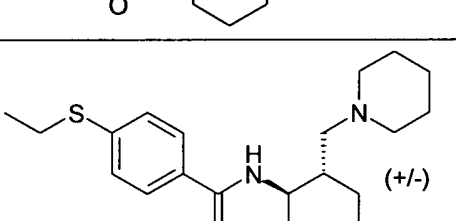
(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida

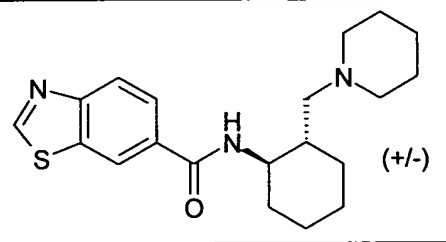
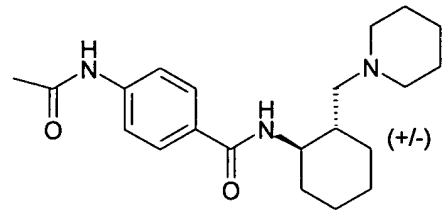
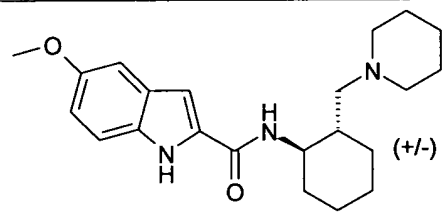
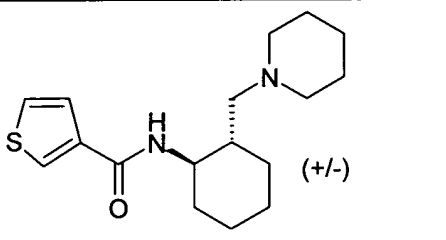
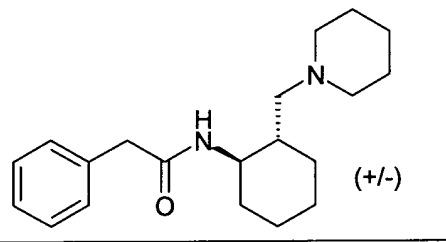
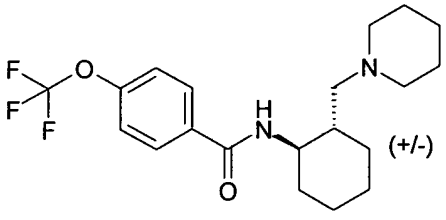
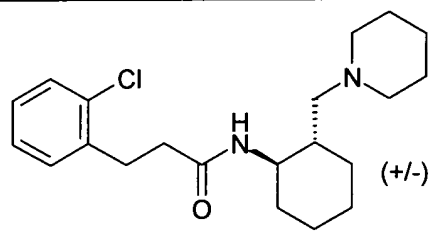
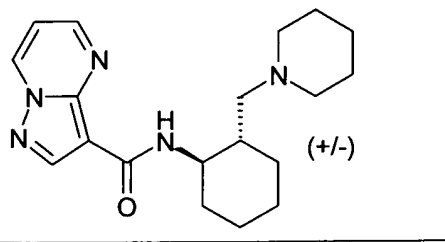
Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 2, obteve-se *trans*-(+/-)-4-(1*H*-imidazol-1-il)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida (56 mg, 42%) como sólidos brancos. MS (M+1): 367,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 1,00-1,23 (m, 1 H), 1,24-1,50 (m, 6 H), 1,50-1,66 (m, 5 H), 1,66-1,86 (m, 3 H), 1,89-2,22 (m, 2 H), 2,28-2,77 (m, 4 H), 3,51-3,70 (m, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,60-7,73 (m, 3 H), 7,98 (d, *J*=8,79 Hz, 2 H), 8,25 (s, 1 H).

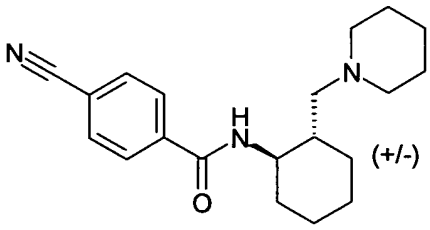
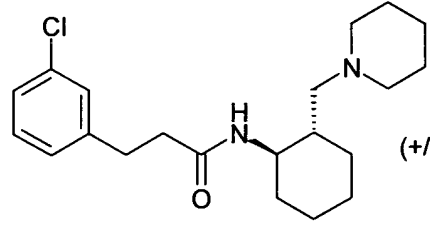
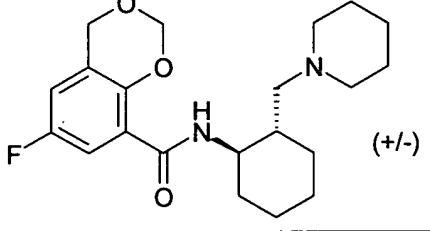
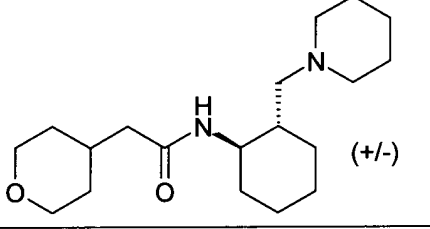
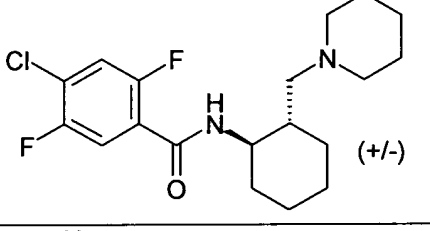
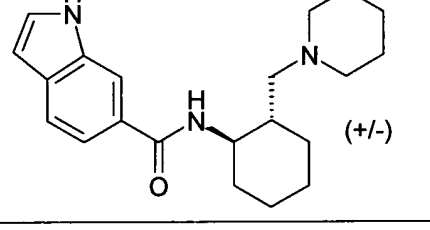
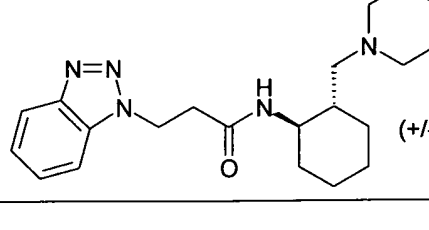
Exemplos 23-88: Compostos listados na seguinte tabela foram preparados como descrito em Exemplo 2:

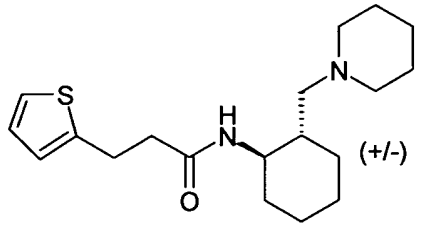
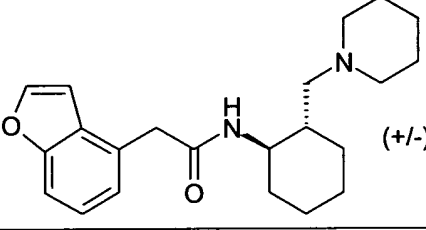
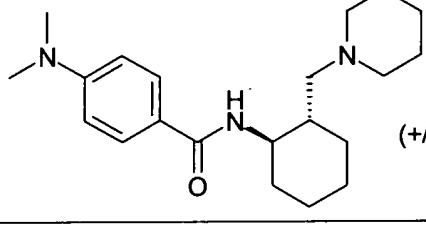
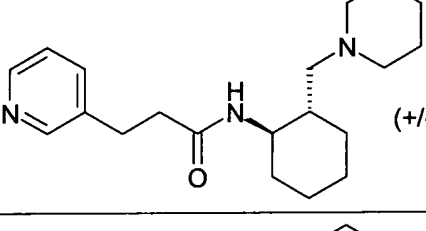
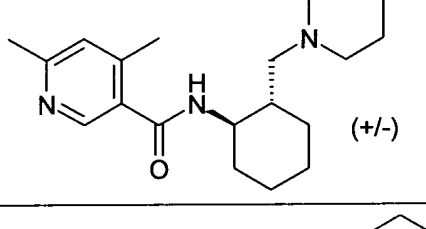
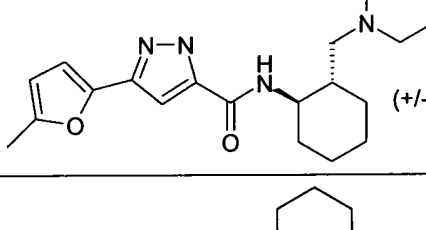
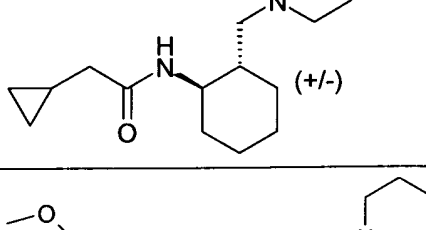
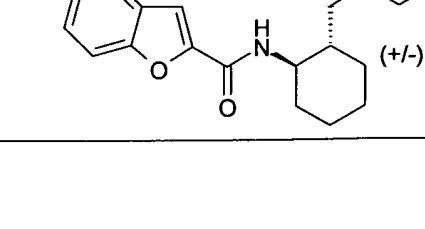
Ex. No.	Estrutura	Nome	MS (M+1)	Tempo de retenção (min)
23		<i>trans</i> -(+/-)-4-[(4-oxo-piperidin-1-il)-carbonil]- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida	426,42	1,37
24		<i>trans</i> -(+/-)- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-2-piridin-3-il-acetamida	315,97	1,17
25		<i>trans</i> -(+/-)-2-[[butil-amino)-carbonil]-amino]- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida	414,96	1,98

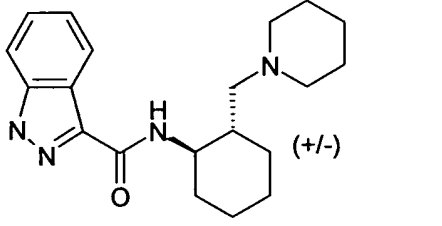
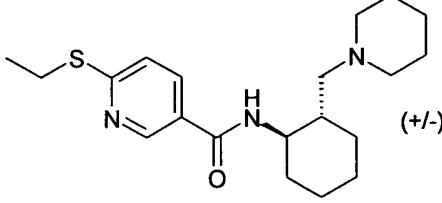
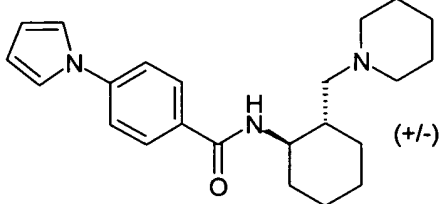
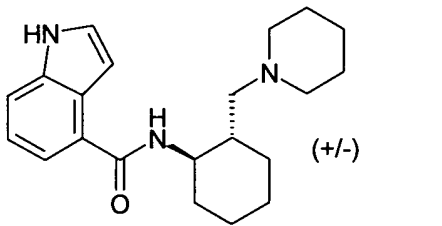
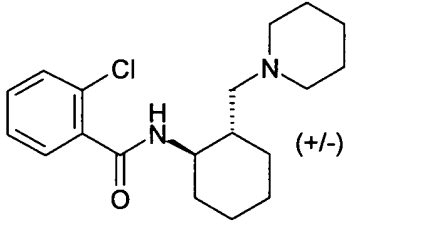
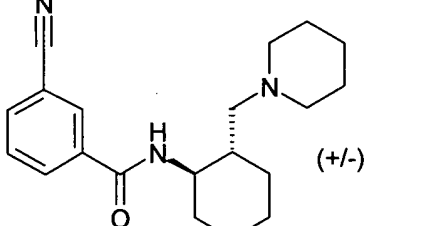
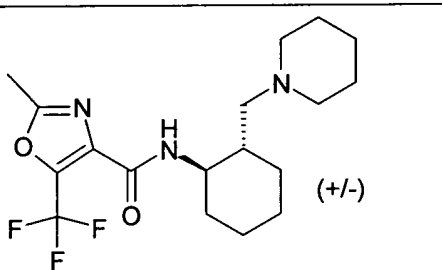
26		<i>trans</i> -(+/-)-4-(1,1-dióxido-tio-morfolin-4-il)- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida	433,88	1,46
27		<i>trans</i> -(+/-)-4-(amino-sulfonil)- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida	379,91	1,33
28		<i>trans</i> -(+/-)-2-morfolin-4-il- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-isonicotinamida	386,95	1,54
29		<i>trans</i> -(+/-)-4-[(diethyl-amino)-metil]- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida	386	1,94
30		<i>trans</i> -(+/-)- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-1-benzotiofeno-3-carboxamida	356,91	1,97
31		<i>trans</i> -(+/-)-4-acetil- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida	342,95	1,62
32		<i>trans</i> -(+/-)-4-[(3-oxo-2,3-di-hidro-4 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-4-il)-metil]- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida	461,89	1,85
33		<i>trans</i> -(+/-)-1-oxo- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-indano-4-carboxamida	354,94	1,55

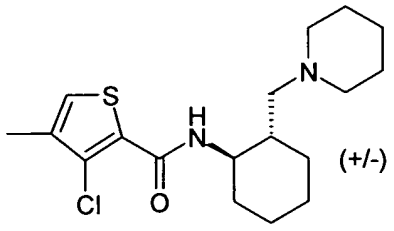
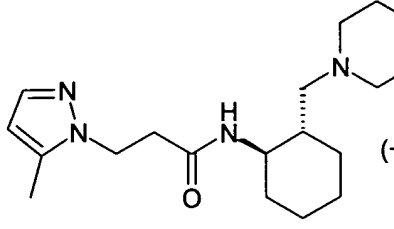
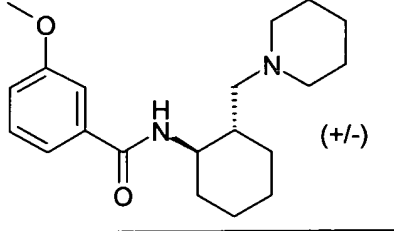
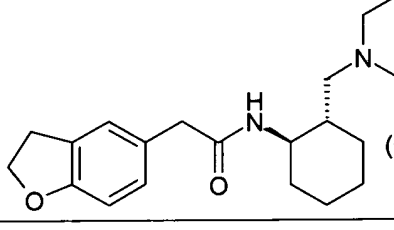
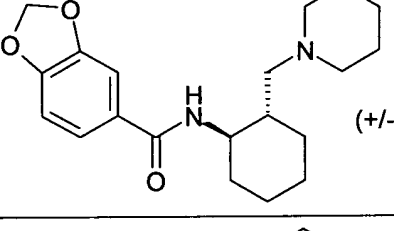
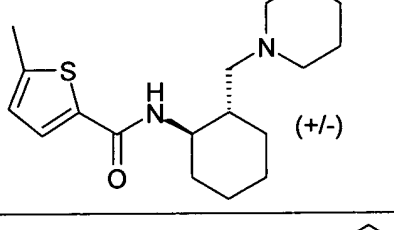
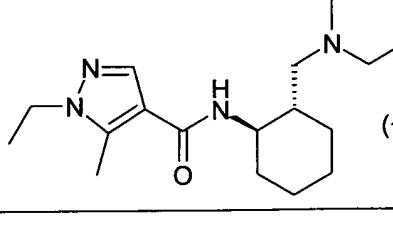
34		<i>trans</i> -(+/-)-5-[(dimetil-amino)-metil]- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-2-furamida	348,01	1,43
35		<i>trans</i> -(+/-)-1-metil- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxamida	304,98	1,15
36		<i>trans</i> -(+/-)-2-(4-cloro-fenil)- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-acetamida	348,92	1,68
37		<i>trans</i> -(+/-)- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-6-pirrolidin-1-il-nicotinamida	371	1,61
38		<i>trans</i> -(+/-)-5-metil- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-7-(trifluorometil)-pirazolo[1,5- <i>a</i>]-pirimidina-2-carboxamida	424,44	1,79
39		<i>trans</i> -(+/-)- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-pirazina-2-carboxamida	303,02	1,46
40		<i>trans</i> -(+/-)-4-(etil-tio)- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida	360,94	1,99

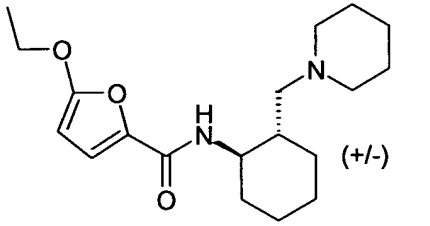
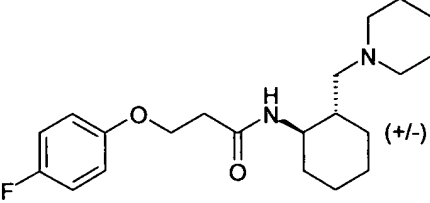
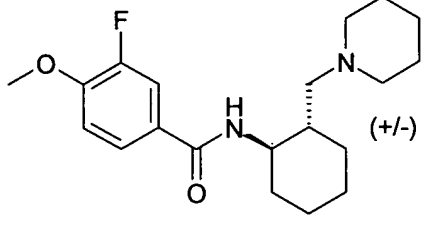
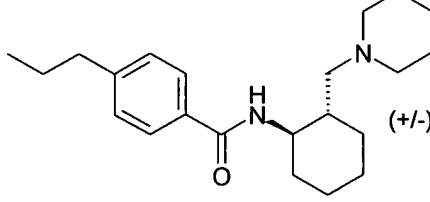
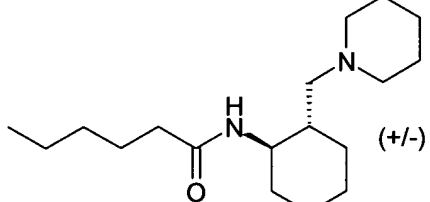
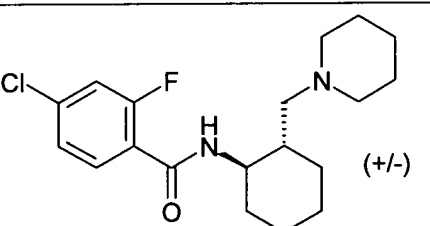
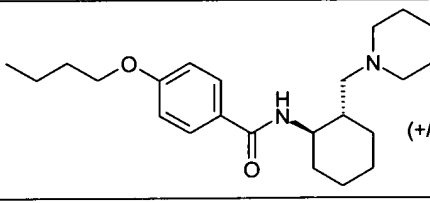
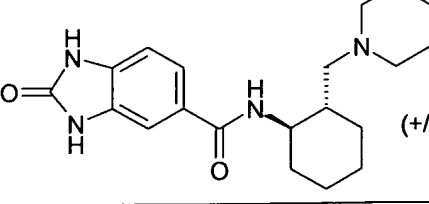
41		<i>trans-(+/-)-N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-1,3-benzotiazol-6-carboxamida	357,96	1,6
42		<i>trans-(+/-)-4</i> -(acetil-amino)-- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida	357,96	1,36
43		<i>trans-(+/-)-5</i> -metóxi- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamida	370	1,75
44		<i>trans-(+/-)-N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-tiofeno-3-carboxamida	306,97	1,58
45		<i>trans-(+/-)-2</i> -fenil- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-acetamida	314,98	1,53
46		<i>trans-(+/-)-N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-4-(trifluorometóxi)-benzamida	384,87	2,04
47		<i>trans-(+/-)-3</i> -(2-cloro-fenil)- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-propanamida	362,9	1,82
48		<i>trans-(+/-)-N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-pirazolo[1,5- <i>a</i>]-pirimidina-3-carboxamida	341,93	1,32

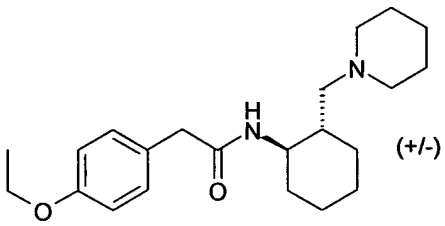
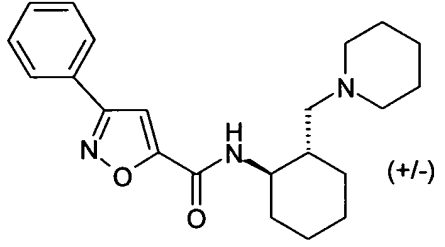
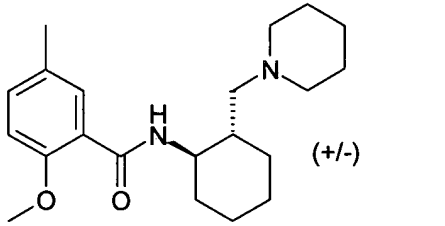
49		<i>trans</i> -(+/-)- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-4-ciano benzamida	324,93	1,86
50		<i>trans</i> -(+/-)-3-(3-clorofenil)- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-propanamida	362,89	1,81
51		<i>trans</i> -(+/-)-6-fluoro- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-4 <i>H</i> -1,3-benzodioxina-8-carboxamida	376,88	1,67
52		<i>trans</i> -(+/-)- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-2-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-acetamida	322,97	1,24
53		<i>trans</i> -(+/-)-4-cloro-2,5-difluoro- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida	370,84	2,05
54		<i>trans</i> -(+/-)- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-1 <i>H</i> -indol-6-carboxamida	339,92	1,68
55		<i>trans</i> -(+/-)-3-(1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol-1-il)- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-propanamida	369,97	1,34

56		<i>trans-(+/-)-N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-3-(2-tienil)-propanamida	334,95	1,62
57		<i>trans-(+/-)-2</i> -(1-benzofuran-4-il)- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-acetamida	354,92	1,62
58		<i>trans-(+/-)-4</i> -(dimetil-amino)- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida	343,97	1,75
59		<i>trans-(+/-)-N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-3-piridin-3-il-propanamida	329,99	1,21
60		<i>trans-(+/-)-4,6</i> -dimetil- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-nicotinamida	329,94	1,39
61		<i>trans-(+/-)-3</i> -(5-metil-2-furil)- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida	370,89	1,66
62		<i>trans-(+/-)-2</i> -ciclo-propil- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-acetamida	279,01	1,37
63		<i>trans-(+/-)-5</i> -metóxi- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-1-benzofuran-2-carboxamida	370,89	2,02

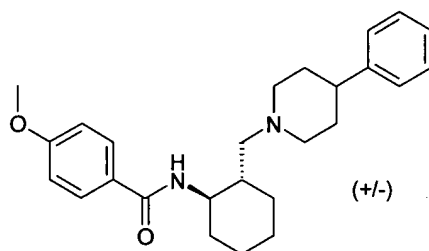
64		<i>trans-(+/-)-N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-1 <i>H</i> -indazol-3-carboxamida	340,91	1,57
65		<i>trans-(+/-)-6</i> -(etil-tio)- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-nicotinamida	361,92	1,85
66		<i>trans-(+/-)-N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-4-(1 <i>H</i> -pirrol-1-il)-benzamida	365,93	1,94
67		<i>trans-(+/-)-N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-1 <i>H</i> -indol-4-carboxamida	339,91	1,61
68		<i>trans-(+/-)-2</i> -cloro- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida	334,87	1,74
69		<i>trans-(+/-)-3</i> -ciano- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida	325,92	1,73
70		<i>trans-(+/-)-2</i> -metil- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-5-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-carboxamida	373,86	1,95

71		<i>trans</i> -(+/-)-3-cloro-4-metil- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-tiofeno-2-carboxamida	354,82	2,04
72		<i>trans</i> -(+/-)-3-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-propanamida	332,95	1,27
73		<i>trans</i> -(+/-)-3-metóxi- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida	330,92	1,74
74		<i>trans</i> -(+/-)-2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-acetamida	356,96	1,48
75		<i>trans</i> -(+/-)- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-1,3-benzodioxol-5-carboxamida	344,93	1,69
76		<i>trans</i> -(+/-)-5-metil- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-tiofeno-2-carboxamida	320,89	1,76
77		<i>trans</i> -(+/-)-1-etil-5-metil- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	332,94	1,34

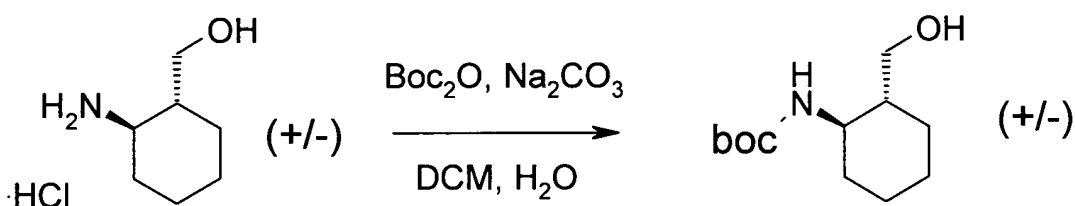
78		<i>trans</i> -(+/-)-5-etóxi- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-2-furamida	334,95	1,77
79		<i>trans</i> -(+/-)-3-(4-fluorofenóxi)- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-propanamida	362,95	1,66
80		<i>trans</i> -(+/-)-3-fluoro-4-metóxi- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida	348,93	1,76
81		<i>trans</i> -(+/-)- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-4-propilbenzamida	342,96	2,12
82		<i>trans</i> -(+/-)- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-hexanamida	295,04	1,68
83		<i>trans</i> -(+/-)-4-cloro-2-fluoro- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida	352,85	1,96
84		<i>trans</i> -(+/-)-4-butóxi- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida	372,94	2,15
85		<i>trans</i> -(+/-)-2-oxo- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-carboxamida	356,9	1,24

86		<i>trans</i> -(+/-)-2-(4-etóxi-fenil)- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-acetamida	358,98	1,62
87		<i>trans</i> -(+/-)-3-fenil- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-isoxazol-5-carboxamida	367,88	2,10
88		<i>trans</i> -(+/-)-2-metóxi-5-metil- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida	344,92	1,73

Exemplo 89. *trans*-(+/-)-4-metóxi-*N*-{2-[(4-fenil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-benzamida



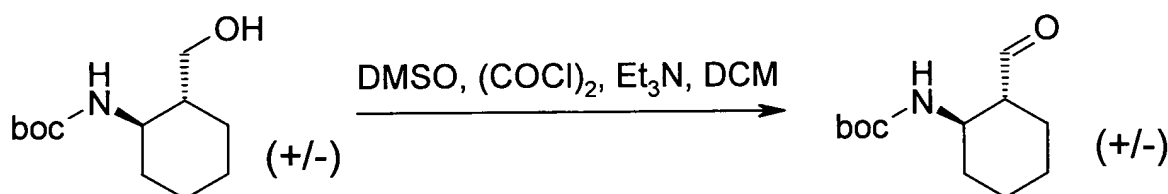
Etapa A. A preparação de *trans*-(+/-)-[2-(hidróxi-metil)-ciclo-hexil]-carbamato de *tert*-butila



5 Uma solução de carbonato de sódio (1,26 g, 12,2 mmol) em água (20 mL) foi adicionada em uma suspensão de sal de cloridrato de *trans*-(+/-)-[2-amino-ciclo-hexil]-metanol (1,00 g, 6,10 mmol) em diclorometano (25 mL). A reação foi agitada na temperatura ambiente por 2 dias. A solução foi diluída com água (20 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi
10 extraída com diclorometano (2x75mL). As fases orgânicas foram lavadas com

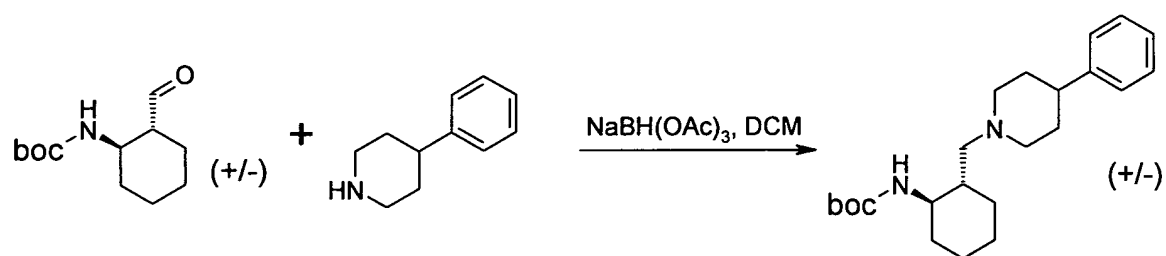
salmoura, secas sobre Na_2SO_4 , filtradas, e concentradas em vácuo. Um sólido branco foi obtido (1,45g). O produto foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

5 Etapa B. A preparação de *trans*-(+/-)-[2-formil-ciclo-hexil]-
carbamato de *terc*-butila



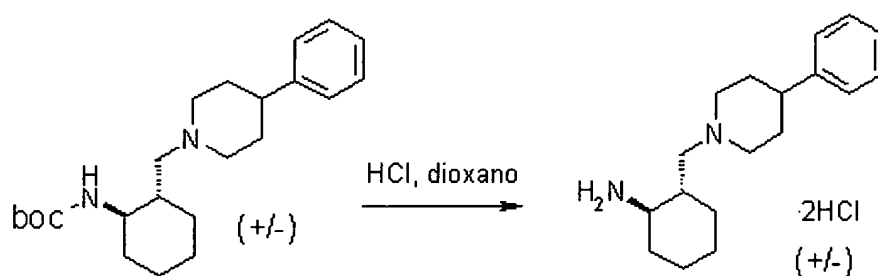
Uma solução 2M de cloreto de oxalila em diclorometano (4,57 mL, 9,14 mmol) foi esfriada para -78°C sob nitrogênio e adicionada em uma solução de dimetil-sulfóxido (1,30 mL, 18,3 mmol) em diclorometano (6 mL) a -78°C sob nitrogênio via cânula. Após 10 minutos, uma solução do produto de etapa A (*trans*-(+/-)-[2-(hidróxi-metil)-ciclo-hexil]-carbamato de *terc*-butila, 6,10 mmol) em diclorometano (6 mL) a -78°C sob nitrogênio foi adicionada na mistura reacional via cânula. A mistura foi agitada a -78°C sob nitrogênio por 10 minutos e então trietil-amina (3,40 mL, 24,4 mmol) foi adicionada em gotas. A reação foi agitada a -78°C sob nitrogênio por 20 minutos, então foi permitida aquecer para 0°C durante 1 hora. A reação foi extinta com água (25 mL) e diluída com diclorometano (50 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2x75mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com cloreto de amônio aquoso saturado, salmoura, secas sobre Na_2SO_4 , filtradas, e concentradas em vácuo. Um sólido amarelo foi obtido (1,34g, 97%). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D): δ ppm 1,12-1,27 (m, 2 H), 1,29-1,52 (m, 2 H), 1,40 (s, 9 H), 1,70-1,82 (m, 3 H), 1,96-2,10 (m, 2 H), 3,68-3,80 (m, 1 H), 4,42-4,49 (m, 1 H), 9,56 (d, $J=4,10$ Hz, 1 H).

25 Etapa C. A preparação de *trans*-(+/-)-{2-[(4-fenil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-carbamato de *terc*-butila



4-Fenil-piperidina (97 mg, 0,60 mmol) foi adicionada em uma solução de *trans*-(+/-)-[2-formil-ciclo-hexil]-carbamato de *tert*-butila (114 mg, 0,50 mmol) em diclorometano (4 mL). A reação foi agitada na temperatura ambiente por 30 minutos, e então triacetóxi-boro-hidreto de sódio (212 mg, 1,00 mmol) foi adicionado na mistura reacional. A reação foi agitada na temperatura ambiente por 12 horas, e então esfriada para 0°C. Água (1 mL) foi adicionada em gotas. Uma solução de hidróxido de sódio 1N (10 mL) e diclorometano (30 mL) foram adicionados na mistura. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2x15mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas em vácuo. Óleo amarelo foi obtido (200 mg). O produto foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

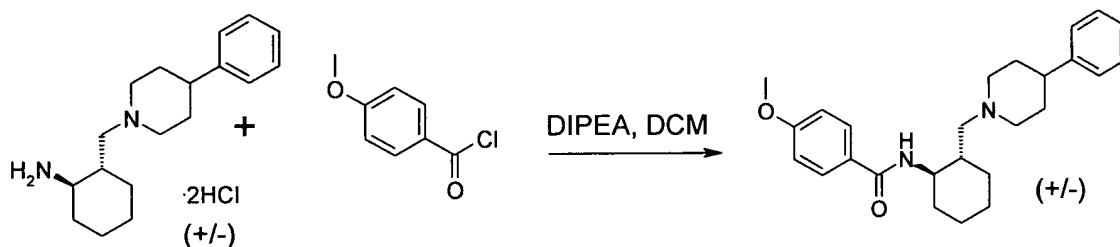
Etapa D. A preparação de sal de cloridrato de *trans*-(+/-)-{2-[(4-fenil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}amina



Uma solução 4N de ácido clodrídrico em dioxano (2,0 mL, 8,0 mmol) foi adicionada em uma solução de produto bruto de etapa C *trans*-(+/-)-{2-[(4-fenil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-carbamato de *tert*-butila (0,50 mmol) em dioxano (5 mL). A reação foi agitada na temperatura ambiente por 3 dias. A mistura foi concentrada em vácuo. O produto foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

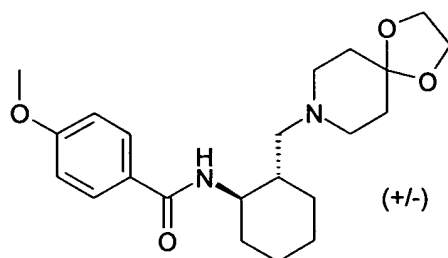
MS (M+1): 273,2.

Etapa E. A preparação de *trans*-(+/-)-4-metóxi-*N*-{2-[(4-fenil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-benzamida



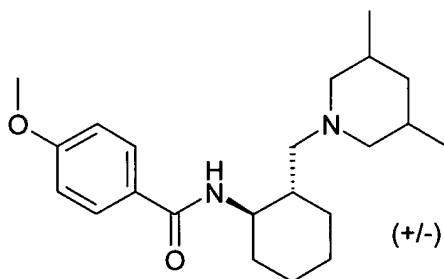
Cloreto de 4-metóxi-benzoila (94 mg, 0,55 mmol) foi
 5 adicionado em uma solução de produto bruto de etapa D sal de cloridrato de
trans-(+/-)-{2-[(4-fenil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-amina (0,50 mmol)
 e diisopropil-etil-amina (0,348 mL, 2,0 mmol) em diclorometano (3 mL). A
 reação foi agitada na temperatura ambiente por 12 horas. A mistura reacional
 foi diluída com diclorometano. A solução foi lavada com bicarbonato de sódio
 10 aquoso saturado, salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada, e concentrada em
 vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC em fase reversa. As frações puras
 combinadas foram concentradas em vácuo. O resíduo foi dissolvido em
 dioxano (2 mL) e uma solução 4N de ácido clodrítrico em dioxano (0,5 mL,
 2,0 mmol) foi adicionado. A solução foi concentrada em vácuo. O produto foi
 15 liofilizado. O sal de HCl do composto título foi obtido como um sólido branco
 em um rendimento de 68% sobre as 3 etapas (149 mg). MS (M+1): 407,3; ¹H
 RMN (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 1,23-1,61 (m, 4 H), 1,83 (dd, 2 H),
 1,92-2,17 (m, 7 H), 2,84 (tt, *J*=11,69, 4,44, 4,20 Hz, 1 H), 2,99 (td, *J*=12,35,
 4,20 Hz, 1 H), 3,07 (dd, *J*=13,28, 9,37 Hz, 1 H), 3,14-3,23 (m, 2 H), 3,53-3,60
 20 (m, 1 H), 3,71-3,76 (m, 1 H), 3,79 (td, *J*=10,94, 3,91 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H),
 6,99 (d, *J*=8,98 Hz, 2 H), 7,12-7,25 (m, 3 H), 7,26-7,33 (m, 2 H), 7,86 (d,
J=8,98 Hz, 2 H).

Exemplo 90. *trans*-(+/-)-*N*-[2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-il-metil)-ciclo-hexil]-4-metóxi-benzamida



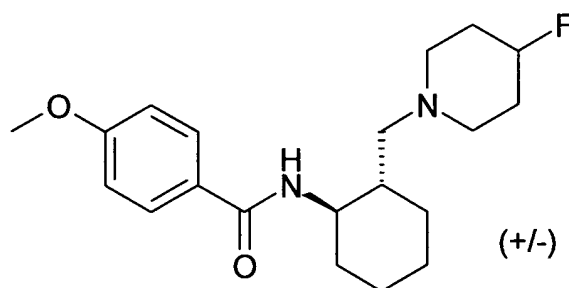
Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 89 (etapas C a E), o sal de HCl do composto título foi obtido como um sólido branco em um rendimento de 24% sobre as 3 etapas (50 mg). MS (M+1): 389,3; ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 1,21-1,58 (m, 4 H), 1,75-2,17 (m, 9 H), 2,99-3,08 (m, 1 H), 3,15-3,25 (m, 1 H), 3,45-3,53 (m, 1 H), 3,58-3,80 (m, 4 H), 3,83 (s, 3 H), 3,92-3,98 (m, 4 H), 6,98 (d, *J*=8,79 Hz, 2 H), 7,84 (d, *J*=8,98 Hz, 2 H).

Exemplo 91. *trans*-(+/-)-*N*-{2-[(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-4-metóxi-benzamida



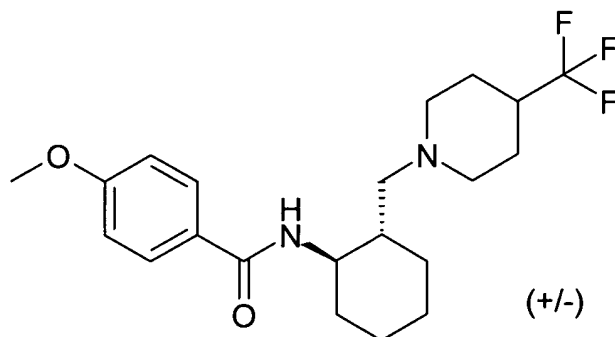
10 Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 89 (etapas C a E), o sal de HCl do composto título foi obtido como um sólido branco em um rendimento de 43% sobre as 3 etapas (84 mg). MS (M+1): 359,3; ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 0,82 (q, *J*=12,43 Hz, 1 H), 0,89-0,97 (m, 6 H), 1,15-1,66 (m, 5 H), 1,75-2,13 (m, 7 H), 2,33 (t, *J*=12,21 Hz, 1 H), 2,55 (t, *J*=12,11 Hz, 1 H), 3,01 (s, 1 H), 3,09-3,15 (m, 1 H), 3,30-3,39 (m, 1 H), 3,48 (s, *J*=11,91 Hz, 1 H), 3,75 (td, *J*=10,89, 4,00 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 6,98 (d, *J*=8,79 Hz, 2 H), 7,84 (s, 2 H).

Exemplo 92. *trans*-(+/-)-*N*-{2-[(4-fluoro-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-4-metóxi-benzamida



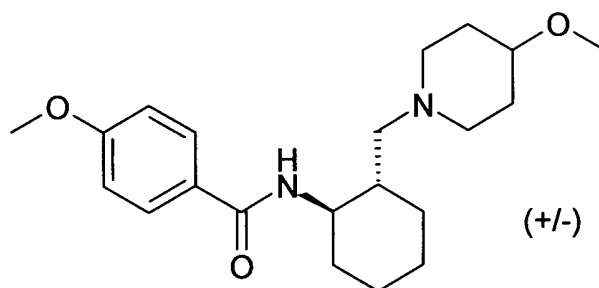
Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 89 (etapas C a E), o composto título foi obtido como um sólido branco em um rendimento de 59% sobre as 3 etapas (51 mg). MS (M+1): 349,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 0,99-1,17 (m, 1 H), 1,23-1,45 (m, 3 H), 1,58-1,87 (m, 7 H), 1,91-2,00 (m, 1 H), 2,03-2,11 (m, 1 H), 2,17 (dd, J=12,79, 6,54 Hz, 1 H), 2,26-2,40 (m, 2 H), 2,44 (dd, J=12,69, 5,47 Hz, 1 H), 2,49-2,62 (m, 2 H), 3,54-3,64 (m, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 4,49-4,68 (m, 1 H), 6,98 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 7,78 (d, J=8,79 Hz, 2 H).

Exemplo 93. *trans*-(+/-)-4-metóxi-N-(2-[[4-(trifluorometil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-benzamida



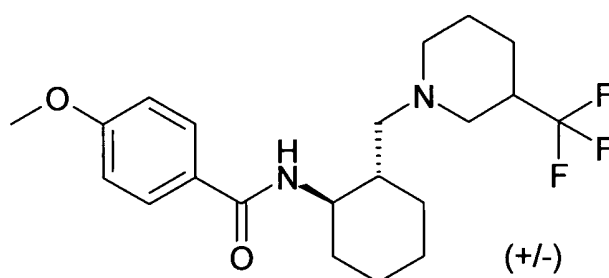
Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 89 (etapas C a E), o composto título foi obtido como um sólido branco em um rendimento de 48% sobre as 3 etapas (48 mg). MS (M+1): 399,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 1,20-1,64 (m, 4 H), 1,74-1,91 (m, 3 H), 1,92-2,05 (m, 3 H), 2,06-2,20 (m, 3 H), 2,49-2,69 (m, 1 H), 2,94 (t, J=12,50 Hz, 1 H), 3,05-3,20 (m, 3 H), 3,60 (d, J=11,13 Hz, 1 H), 3,73-3,82 (m, 2 H), 3,83-3,87 (m, 3 H), 7,00 (d, J=8,40 Hz, 2 H), 7,88 (d, J=8,40 Hz, 2 H).

Exemplo 94. *trans*-(+/-)-4-metóxi-N-{2-[[4-metóxi-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil}-benzamida



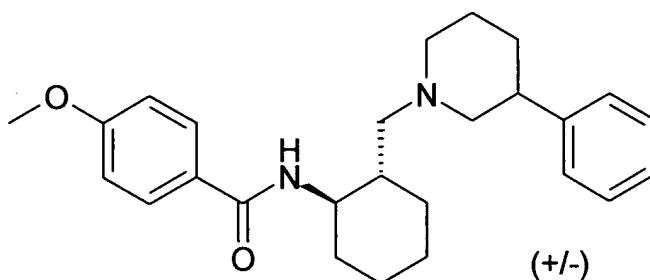
Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 89 (etapas C a E), o composto título foi obtido como um sólido branco em um rendimento de 58% sobre as 3 etapas (52 mg). MS (M+1): 361,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 0,98-1,17 (m, 1 H), 1,22-1,48 (m, 4 H), 1,51-1,68 (m, 2 H), 1,70-1,99 (m, 5 H), 2,04-2,19 (m, 4 H), 2,42 (dd, J=12,69, 5,47 Hz, 1 H), 2,62-2,82 (m, 2 H), 3,15-3,26 (m, 1 H), 3,30 (s, 3H), 3,51-3,61 (m, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 6,98 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 7,78 (d, J=8,79 Hz, 2 H).

Exemplo 95. *trans*-(+/-)-4-metóxi-N-(2-{[3-(trifluorometil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-benzamida



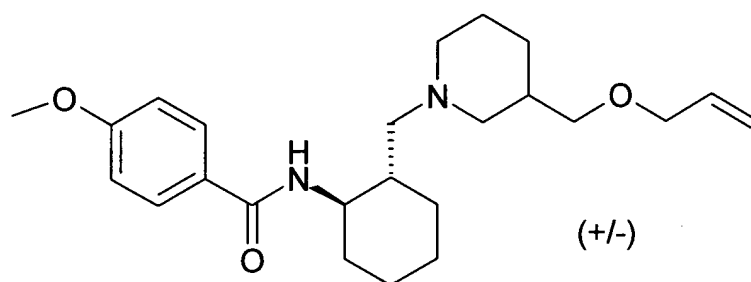
10 Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 89 (etapas C a E), o composto título foi obtido como um sólido branco em um rendimento de 73% sobre as 3 etapas (58 mg). MS (M+1): 399,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 1,21-1,65 (m, 6 H), 1,76-1,91 (m, 3 H), 1,90-2,15 (m, 5 H), 2,76-2,88 (m, 1 H), 2,95-3,18 (m, 2 H), 3,19-3,26 (m, 1 H), 3,45-
15 3,67 (m, 1 H), 3,66-3,81 (m, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 6,98 (d, J=8,89 Hz, 2 H), 7,80 (dd, J=8,89, 2,34 Hz, 2 H).

Exemplo 96. *trans*-(+/-)-4-metóxi-N-{2-[(3-fenil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-benzamida

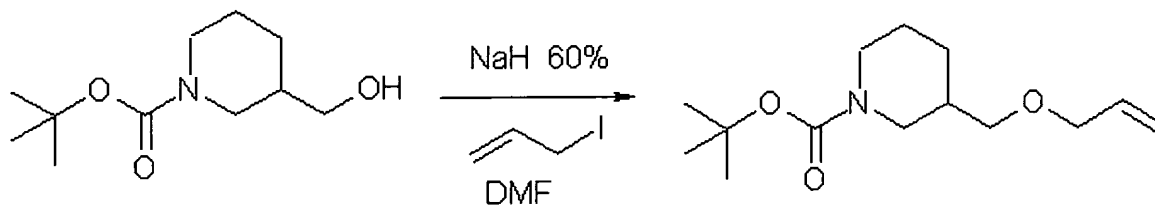


Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 89 (etapas C a E), o composto título foi obtido como um sólido branco em um rendimento de 77% sobre as 3 etapas (63 mg). MS (M+1): 407,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 1,21-1,58 (m, 5 H) 1,66-1,86 (m, 3 H) 1,86-2,03 (m, 5 H) 2,03-2,15 (m, 1 H) 2,79-2,98 (m, 1 H) 3,00-3,12 (m, 2 H) 3,13-3,24 (m, 2 H) 3,66-3,80 (m, 2 H) 3,83 (d, J=0,98 Hz, 3 H) 6,91-7,00 (m, 2 H) 7,19-7,35 (m, 5 H) 7,73 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 7,80 (d, J=8,79 Hz, 1 H).

Exemplo 97. *trans*-(+/-)-N-[2-({3-[(alil-óxi)-metil]}-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil]-4-metóxi-benzamida



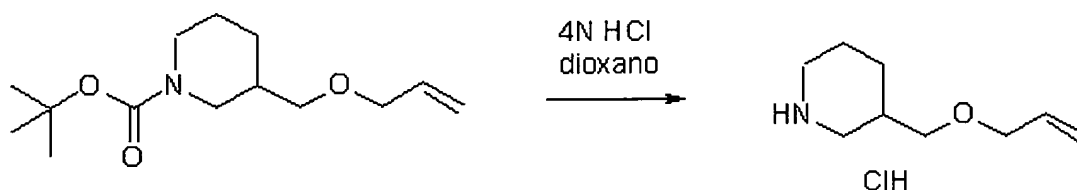
10 Etapa A: A preparação de 3-[(alil-óxi)-metil]-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila



15 Em uma solução de 3-(hidróxi-metil)-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (0,86 g, 4,0 mmol) em DMF seca (15 mL) foi adicionado NaH (60% , 0,24 g, 6,0 mmol) a 0°C sob nitrogênio e a suspensão foi agitada na temperatura ambiente por 30 min. Iodeto de alila (1,51 g, 9,0 mmol) foi adicionado na mistura reacional e agitado durante a noite na temperatura

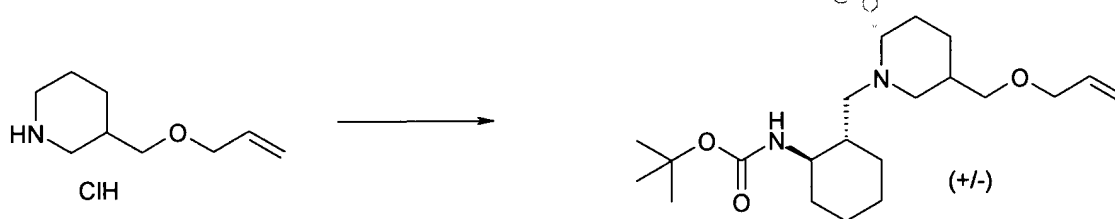
ambiente. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi dissolvido em diclorometano (50 mL), lavado com água (30 mL), seco sobre Na₂SO₄. Remoção do solvente deu o produto bruto, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

5 Etapa B: A preparação de cloridrato de 3-[(alil-óxi)-metil]-piperidina



O 3-[(alil-óxi)-metil]-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila bruto de etapa A foi agitado em HCl 4 N em dioxano (10 mL) na temperatura ambiente por 4 h. O solvente foi removido em vácuo e no resíduo foi
10 adicionado dietil-éter para formar sólido, filtrado para dar cloridrato de 3-[(alil-óxi)-metil]-piperidina como pós amarelos (0,62 g, 81% para duas etapas).

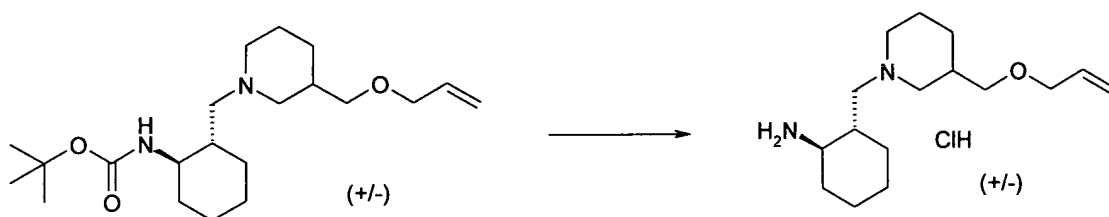
Etapa C: A preparação de *trans*-(+/-)-[2-({3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-carbamato de *terc*-butila



15 Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 89 (etapas C), cloridrato de 3-[(alil-óxi)-metil]-piperidina (0,25 mmol) foi adicionado em uma solução de *trans*-(+/-)-[2-formil-ciclo-hexil]-carbamato de *terc*-butila (57 mg, 0,25 mmol) em diclorometano (4 mL). A reação foi agitada na temperatura ambiente por 30 minutos, e então triacetóxi-boro-hidreto de sódio
20 (106 mg, 0,5 mmol) foi adicionado na mistura reacional. A reação foi agitada na temperatura ambiente por 12 horas, e então esfriada para 0°C. Após o mesmo procedimento, o óleo amarelo foi usado diretamente na etapa seguinte

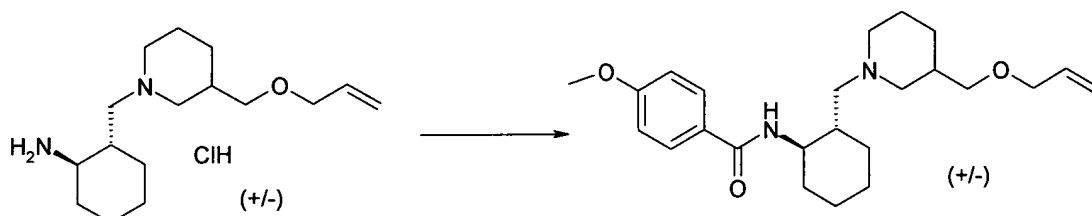
sem purificação adicional.

Etapa D: A preparação de cloridrato de *trans*-(+/-)-2-({3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-amina



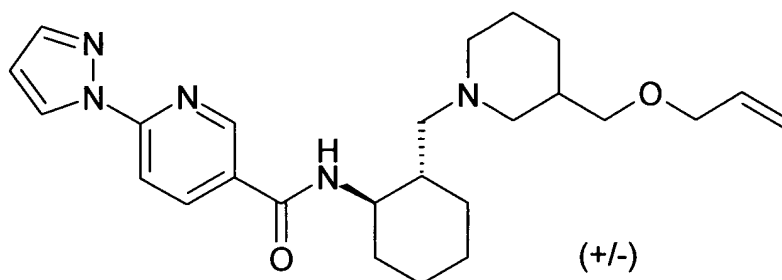
Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 89 (etapas D),
5 o sal de HCl foi obtido e usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Etapa E: A preparação de *trans*-(+/-)-*N*-[2-({3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-4-metóxi-benzamida



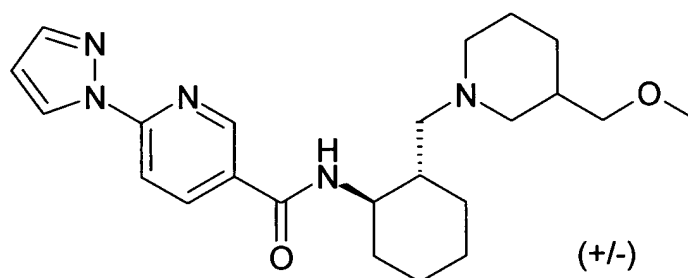
Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 1 (etapa D), o
sal de TFA do composto título foi obtido como um sólido branco em um
10 rendimento de 37% sobre as 3 etapas (48 mg). MS ($M+1$): 401,3. ^1H RMN
(400 MHz, METANOL- D_4): δ ppm 1,22-1,60 (m, 5 H), 1,74-1,87 (m, 4 H),
1,90-2,01 (m, 3 H), 2,02-2,23 (m, 2 H), 2,55-2,97 (m, 2 H), 3,00-3,08 (m, 1
H), 3,11-3,18 (m, 1 H), 3,22-3,27 (m, 1 H), 3,36-3,52 (m, 2 H), 3,59-3,68 (m,
15 H), 3,71-3,80 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,88-3,98 (m, 2 H), 5,07-5,29 (m, 2
H), 5,78-5,94 (m, 1 H), 6,98 (d, $J=8,79$ Hz, 2 H), 7,81 (d, $J=8,79$ Hz, 2 H).

Exemplo 98. *trans*-(+/-)-*N*-[2-({3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida

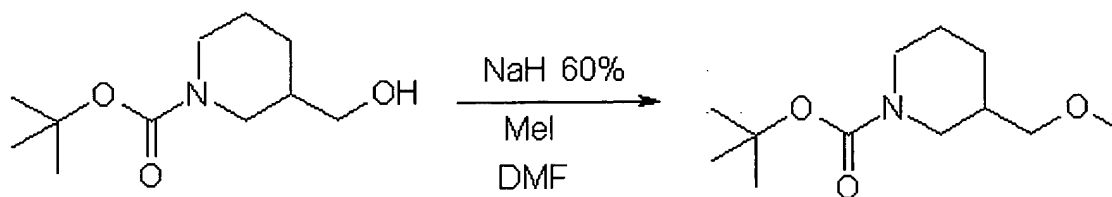


Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 2, o composto título foi obtido como um sólido branco em um rendimento de 29% sobre as 3 etapas (32 mg). MS (M+1): 438,0. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 0,83-1,00 (m, 1 H), 1,01-1,17 (m, 1 H), 1,25-1,43 (m, 4 H), 1,53-1,79 (m, 6 H), 1,77-1,99 (m, 3 H), 2,04-2,19 (m, 2 H), 2,34-2,47 (m, 1 H), 2,68-3,04 (m, 2 H), 3,07-3,26 (m, 2 H), 3,55-3,66 (m, 1 H), 3,78 (d, J=5,47 Hz, 1 H), 3,88-3,94 (m, 1 H), 4,98-5,28 (m, 2 H), 5,61-5,98 (m, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1 H), 8,26-8,34 (m, 1 H), 8,63 (d, J=2,15 Hz, 1 H), 8,85 (d, J=1,76 Hz, 1 H).

10 **Exemplo 99. *trans*-(+/-)-*N*-(2-{[3-(metóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida**



Etapa A: A preparação de 3-[(metóxi)-metil]-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila

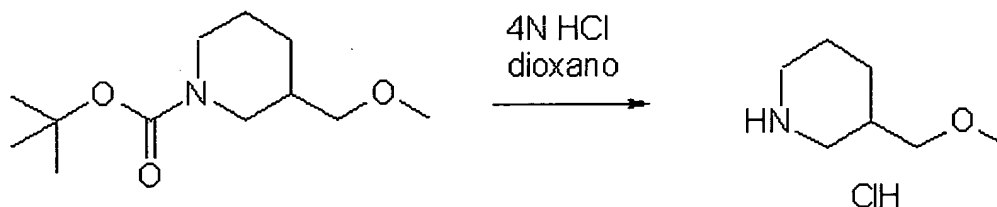


15 Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 97 (etapa A): em uma solução de 3-(hidróxi-metil)-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (1,72 g, 8,0 mmol) em DMF seca (30 mL) foi adicionado NaH (60% , 0,48 g, 12,0 mmol) a 0°C sob nitrogênio e a suspensão foi agitada na temperatura ambiente por 30 min. Iodeto de metila (12,0 mmol) foi adicionado na mistura reacional e agitado durante a noite na temperatura ambiente. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi dissolvido em diclorometano (80 mL), lavado com água (50 mL), seco sobre Na₂SO₄. Remoção do solvente deu o

20

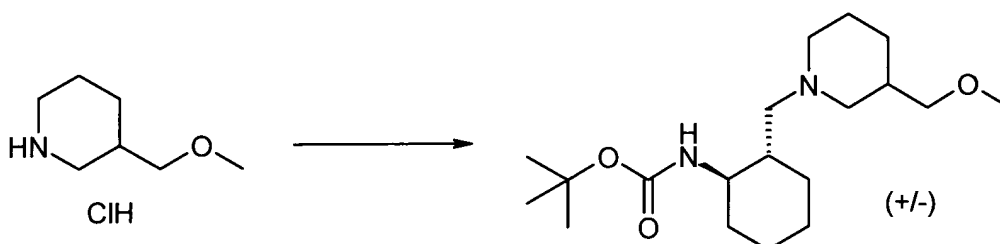
produto bruto (1,75 g, 95%), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Etapa B: A preparação de cloridrato de 3-[(metóxi)-metil]-piperidina



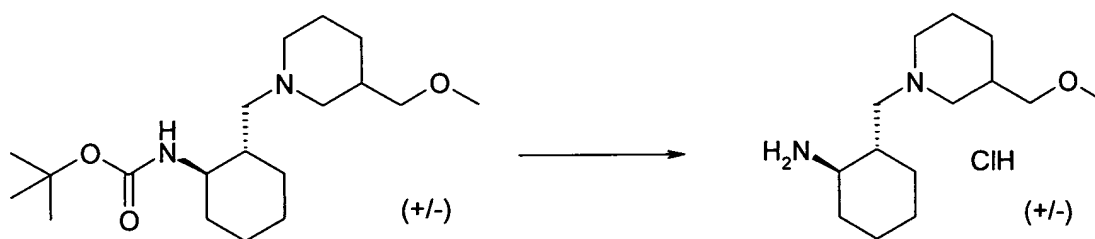
5 Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 97 (etapa B), o 3-[(metóxi)-metil]-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila bruto de etapa A foi tratado com HCl 4 N em dioxano para dar cloridrato de 3-[(metóxi)-metil]-piperidina como pós brancos (1,18 g, 94%).

10 Etapa C: A preparação de *trans*-(+/-)-[2-({3-[(metóxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-carbamato de *terc*-butila



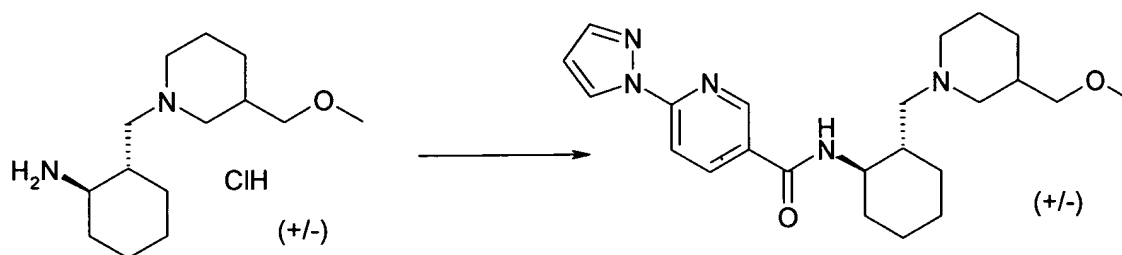
15 Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 89 (etapas C)): cloridrato de 3-[(metóxi)-metil]-piperidina (0,2 mmol) foi adicionado em uma solução de *trans*-(+/-)-[2-formil-ciclo-hexil]-carbamato de *terc*-butila (0,2 mmol) em diclorometano (4 mL). A reação foi agitada na temperatura ambiente por 30 minutos, e então triacetóxi-boro-hidreto de sódio (85 mg, 0,4 mmol) foi adicionado na mistura reacional. A reação foi agitada na temperatura ambiente por 12 horas, e então esfriada para 0°C. Após o mesmo procedimento, o óleo amarelo foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

20 Etapa D: A preparação de cloridrato de *trans*-(+/-)-2-({3-[(metóxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-amina



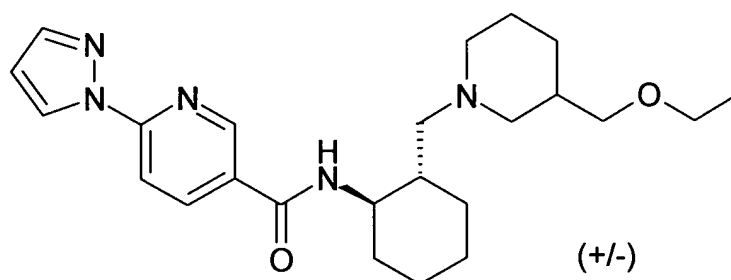
Segundo o procedimento descrito em Exemplo 89 (etapa D), o sal de HCl foi obtido e usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Etapa E: A preparação de *trans*-(+/-)-*N*-(2-{[3-(metóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida



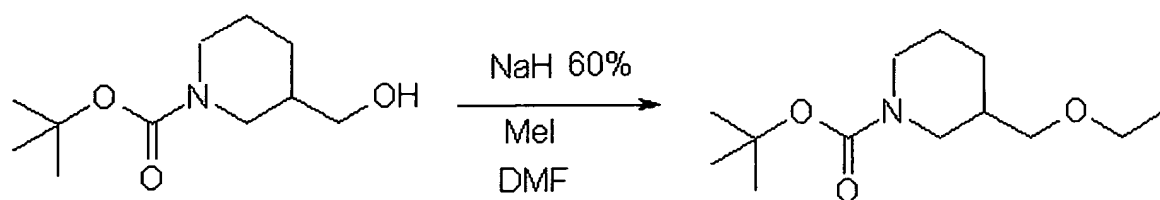
5 Segundo o procedimento descrito em Exemplo 2, o composto título foi obtido como um sólido branco em um rendimento de 51% sobre as 3 etapas (42 mg). MS (M+1): 412,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 0,82-0,98 (m, 1 H), 1,01-1,14 (m, 1 H), 1,30-1,43 (m, 3 H), 1,53-1,81 (m, 7 H), 1,83-1,90 (m, 1 H), 1,91-2,01 (m, 1 H), 2,06-2,18 (m, 2 H), 2,36-2,48 (m, 1 H), 2,71-3,00 (m, 2 H), 3,04-3,11 (m, 1 H), 3,11-3,15 (m, 1 H), 3,16 (s, 3 H), 3,21-3,26 (m, 1 H), 3,50-3,70 (m, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1 H), 8,30 (d, J=8,40 Hz, 1 H), 8,63 (s, 1 H) 8,84 (s, 1 H).

15 **Exemplo 100. *trans*-(+/-)-*N*-(2-{[3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida**



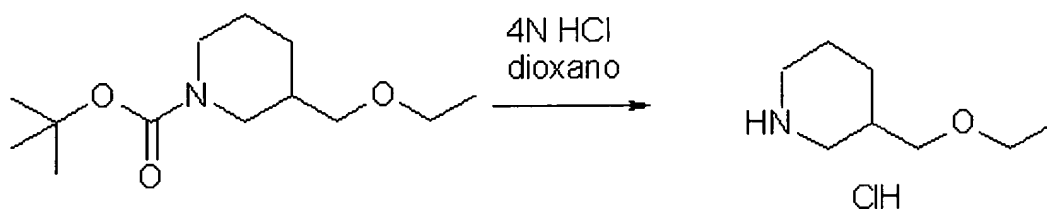
Etapa A: A preparação de 3-[(etóxi)-metil]-piperidina-1-

carboxilato de *terc*-butila



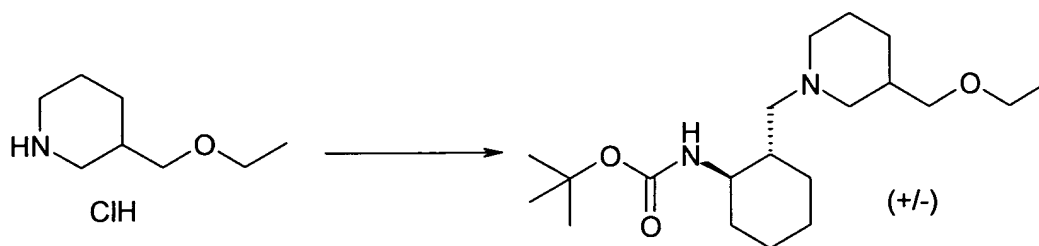
Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 97 (etapa A): em uma solução de 3-(hidróxi-metil)-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (1,72 g, 8,0 mmol) em DMF seca (30 mL) foi adicionado NaH (60% , 0,48 g, 12,0 mmol) a 0°C sob nitrogênio e a suspensão foi agitada na temperatura ambiente por 30 min. Iodeto de etila (12,0 mmol) foi adicionado na mistura reacional e agitado durante a noite na temperatura ambiente. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi dissolvido em diclorometano (80 mL), lavado com água (50 mL), seco sobre Na₂SO₄. Remoção do solvente deu o produto bruto (1,86 g, 95%), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Etapa B: A preparação de cloridrato de 3-[(etóxi)-metil]-piperidina



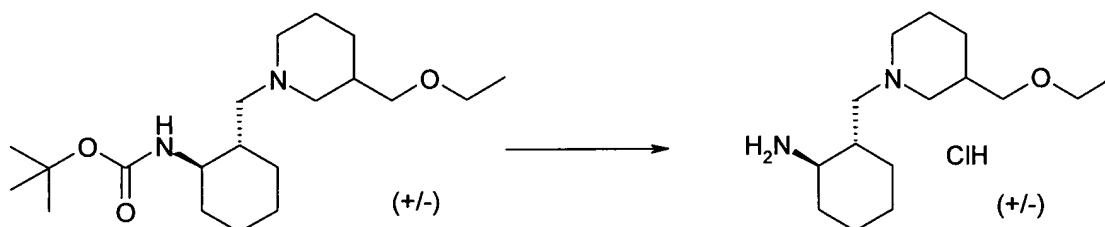
Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 97 (etapa B), o 3-[(etóxi)-metil]-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila bruta de etapa A foi tratado com HCl 4 N em dioxano para dar cloridrato de 3-[(etóxi)-metil]-piperidina como pós brancos (1,31 g, 96%).

Etapa C: A preparação de *trans*-(+/-)-[2-({3-[(etóxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-carbamato de *terc*-butila



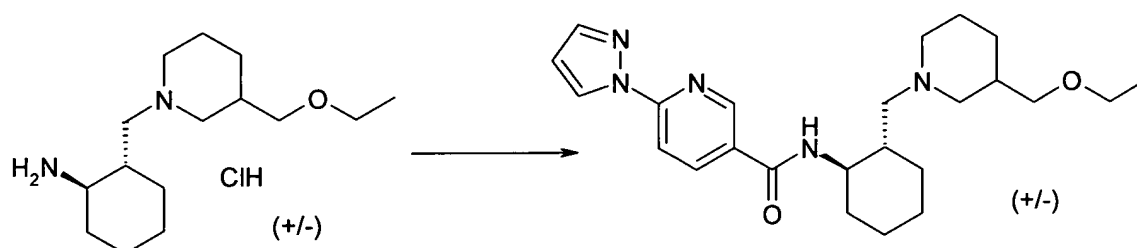
Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 89 (etapas C), cloridrato de 3-[(etóxi)-metil]-piperidina (0,2 mmol) foi adicionado em uma solução de *trans*-(+/-)-[2-formil-ciclo-hexil]-carbamato de *terc*-butila (0,2 mmol) em diclorometano (4 mL). A reação foi agitada na temperatura ambiente por 30 minutos, e então triacetóxi-boro-hidreto de sódio (85 mg, 0,4 mmol) foi adicionado na mistura reacional. A reação foi agitada na temperatura ambiente por 12 horas, e então esfriada para 0°C. Após o mesmo procedimento, o óleo amarelo foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

10 Etapa D: A preparação de cloridrato de *trans*-(+/-)-2-({3-[(etóxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-amina



Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 89 (etapas D), o sal de HCl foi obtido e usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

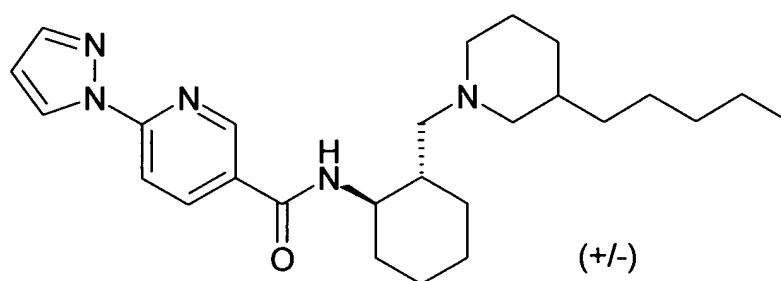
15 Etapa E: A preparação de *trans*-(+/-)-*N*-(2-({3-[(etóxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida



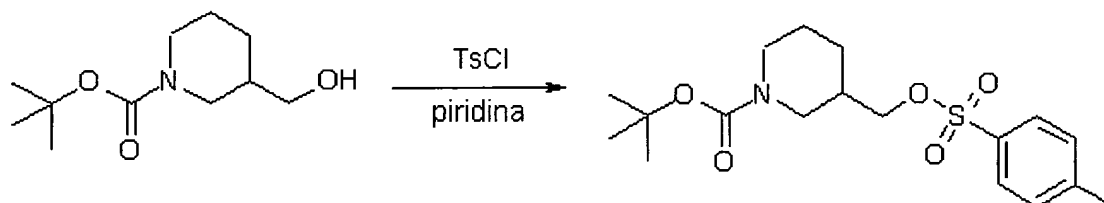
Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 2, o composto título foi obtido como um sólido branco em um rendimento de 45% sobre as 3

etapas (38 mg). MS (M+1): 426,2. ^1H RMN (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 0,85-0,96 (m, 1 H), 1,03 (t, J=6,93 Hz, 2 H), 1,06-1,11 (m, 1 H), 1,14 (t, J=7,03 Hz, 2 H), 1,25-1,45 (m, 4 H), 1,54-1,82 (m, 6 H), 1,83-1,99 (m, 3 H), 2,05-2,20 (m, 2 H), 2,38-2,49 (m, 1 H), 2,71-3,03 (m, 2 H), 3,07-3,24 (m, 2 H), 3,36-3,49 (m, 1 H), 3,54-3,67 (m, 1 H), 6,55 (d, J=1,95 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 8,00 (d, J=8,59 Hz, 1 H), 8,30 (dd, J=8,59, 1,37 Hz, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H).

Exemplo 101. *trans*-(+/-)-*N*-{2-[(3-pentil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida

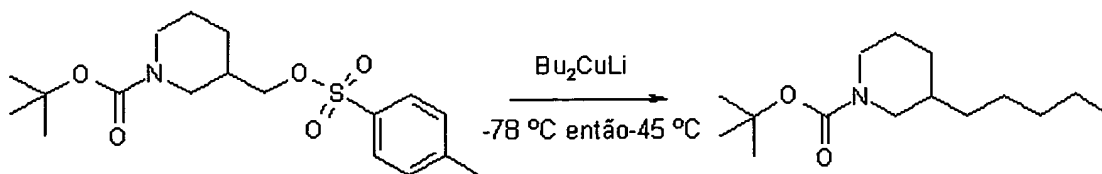


10 Etapa A: A preparação de 3-({[(4-metil-fenil)-sulfonil]-óxi}-metil)-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila



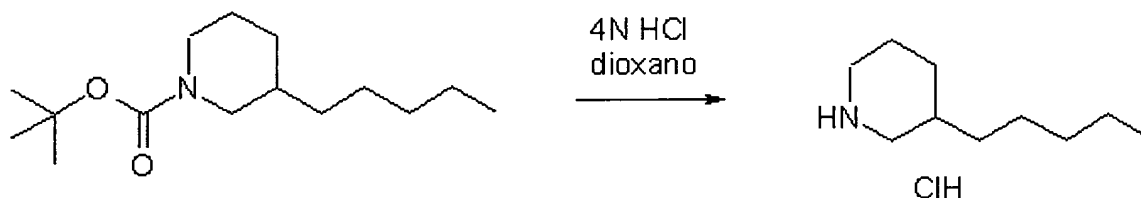
15 Em uma solução de 3-(hidróxi-metil)-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (2,15 g, 10,0 mmol) em piridina seca (15 mL) foi adicionado cloreto de Tosila (2,29 g, 12,0 mmol) a 0°C, a mistura reacional foi agitada a 0°C por 5 h e então na temperatura ambiente por 48h. Água gelada foi adicionada, extraído com DCM (50 mL), seco sobre Na₂SO₄. Após remoção do solvente, o resíduo foi purificado com cromatografia flash para dar o composto título como sólidos brancos (3,24 g, 88%).

Etapa B: A preparação de 3-pentil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila



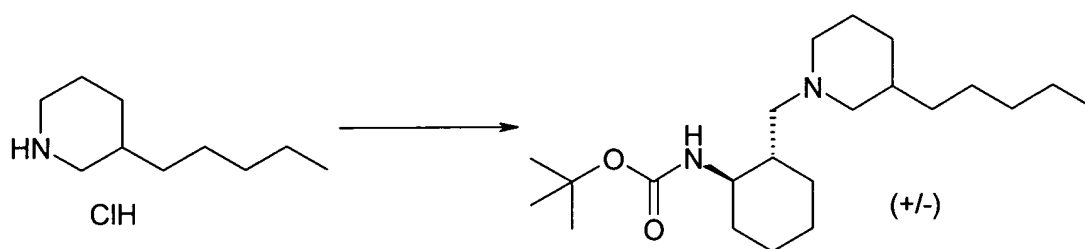
n-BuLi (1,6M em Hexanos, 18,8 mL, 30mmol) foi adicionado em gotas em uma lama agitada de CuI (2,83g, 15 mmol) em Et₂O seco (30 mL) a -78°C, então aquecido para -45°C e agitado por 40 min para dar uma solução homogênea. A temperatura foi abaixada para -78°C e na mistura foi lentamente adicionada uma solução de 3-(((4-metil-fenil)-sulfonil]-óxi)-metil)-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (de etapa A, 1,11g, 3,0 mmol) em Et₂O (3 mL), então foi aquecida para -45°C e agitada por 20 min, derramada em NH₄Cl aq. saturado (30 mL). NH₄OH (28%, 10 mL) foi adicionado, extraído com Et₂O (3 x 50 mL), a fase orgânica foi separada, seca sobre Na₂SO₄, concentrada para dar o produto bruto (570 mg, 74%), que foi usado sem purificação adicional.

Etapa C: A preparação de cloridrato de 3-pentil-piperidina



Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 97 (etapa B), 3-pentil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila bruto de etapa B foi tratado com HCl 4 N em dioxano para dar cloridrato de 3-pentil-piperidina como pós brancos (423mg, 99%).

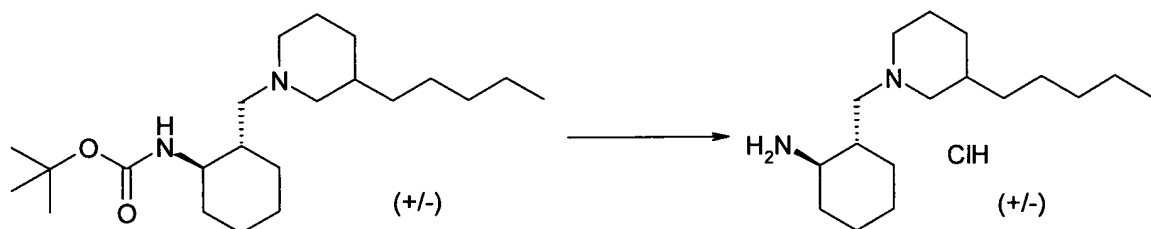
Etapa D: A preparação de *trans*-(+/-) {2-[(3-pentil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-carbamato de-*terc*-butila



Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 89 (etapas C),

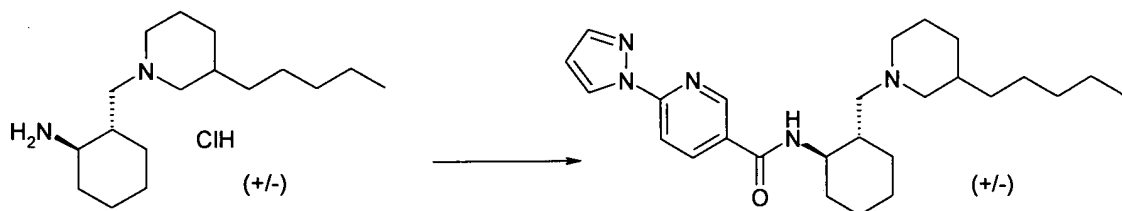
cloridrato de 3-pentil-piperidina (2,2 mmol) foi adicionado em uma solução de *trans*-(+/-)-[2-formil-ciclo-hexil]-carbamato de *tert*-butila (2,2 mmol) em diclorometano (30 mL). A reação foi agitada na temperatura ambiente por 30 minutos, e então triacetóxi-boro-hidreto de sódio (935 mg, 4,4 mmol) foi adicionado na mistura reacional. A reação foi agitada na temperatura ambiente por 12 horas, e então esfriada para 0°C. Após o mesmo procedimento, o óleo amarelo (746mg, 92%) foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

Etapa E: A preparação de cloridrato de *trans*-(+/-)-2-[(3-pentil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil-amina



Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 89 (etapas D), *trans*-(+/-)-{2-[(3-pentil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-carbamato de *tert*-butila bruto de etapa D foi tratado com HCl 4 N em dioxano, o sal de HCl (2,0 mmol) foi obtido e sua solução de estoque em DMF (0,1M) foi preparada para ser usada na etapa seguinte.

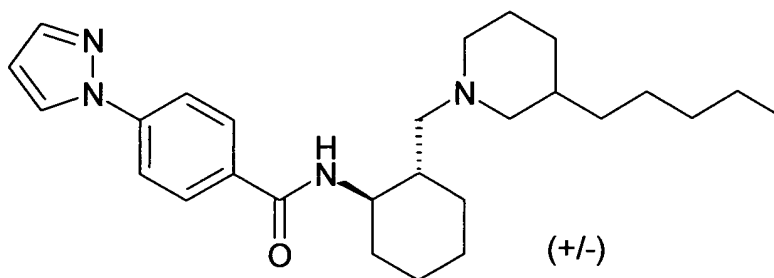
Etapa F: A preparação de *trans*-(+/-)-*N*-{2-[(3-pentil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida



Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 2, o composto título foi obtido como sólidos brancos (98 mg, 56%). MS (M+1): 438,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 0,72 (t, J=7,23 Hz, 2 H), 0,84 (t, J=6,93 Hz, 2 H), 0,92-1,15 (m, 6 H), 1,16-1,39 (m, 7 H), 1,49-1,57 (m, 2 H),

1,59-1,78 (m, 6 H), 1,82-2,00 (m, 1 H), 2,02-2,19 (m, 2 H), 2,31-2,45 (m, 1 H), 2,60-3,02 (m, 2 H), 3,45-3,70 (m, 1 H), 6,49-6,56 (m, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,99 (d, J=8,59 Hz, 1 H), 8,29 (dd, J=8,59, 2,34 Hz, 1 H), 8,61 (d, J=2,15 Hz, 1 H), 8,84 (d, J=1,95 Hz, 1 H).

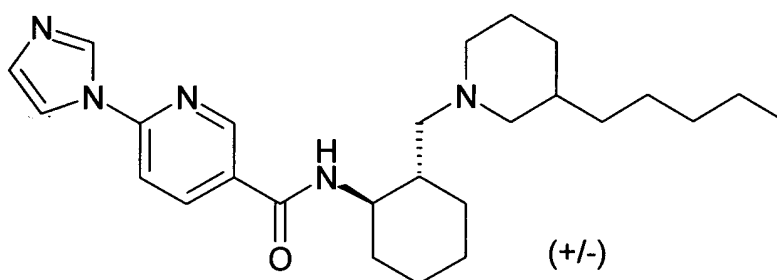
5 **Exemplo 102. *trans*-(+/-)-*N*-{2-[(3-pentil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-4-(1*H*-pirazol-1-il)-benzamida**



Segundo o procedimento descrito em Exemplo 2, o composto título foi obtido como sólidos brancos (93 mg, 53%). MS (M+1): 437,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 0,68-0,90 (m, 4 H), 0,94-1,17 (m, 6 H), 1,19-1,40 (m, 7 H), 1,48-1,56 (m, 2 H), 1,61-1,80 (m, 6 H), 1,89 (m, 1 H), 2,02-2,21 (m, 2 H), 2,32-2,44 (m, 1 H), 2,61-3,02 (m, 2 H), 3,45-3,64 (m, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,80-7,88 (m, 2 H), 7,90-7,95 (m, 2 H), 8,31 (d, J=2,54 Hz, 1 H).

10

15 **Exemplo 103. *trans*-(+/-)-6-(1*H*-imidazol-1-il)-*N*-{2-[(3-pentil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-nicotinamida**

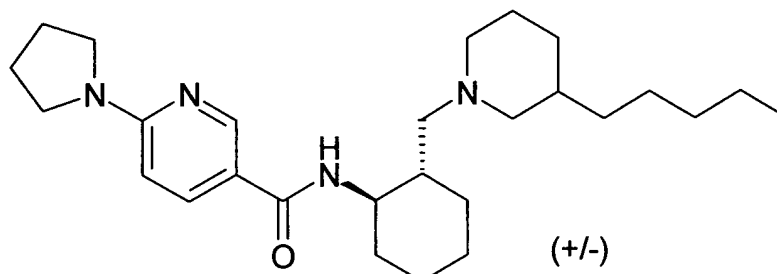


Segundo o procedimento descrito em Exemplo 2, o composto título foi obtido como sólidos brancos (84 mg, 48%). MS (M+1): 438,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 0,71-0,90 (m, 4 H), 0,96-1,17 (m, 6 H), 1,20-1,41 (m, 7 H), 1,46-1,60 (m, 2 H), 1,60-1,81 (m, 6 H), 1,82-2,00 (m, 1 H), 2,03-2,19 (m, 2 H), 2,29-2,45 (m, 1 H), 2,62-3,02 (m, 2 H), 3,51-

20

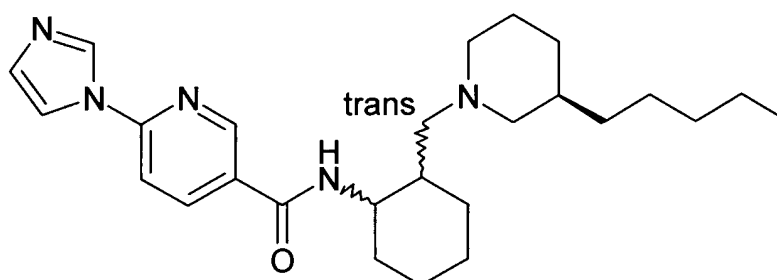
3,68 (m, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,80 (dd, $J=8,50, 4,78$ Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,30-8,37 (m, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,90 (d, $J=1,95$ Hz, 1 H).

Exemplo 104. *trans*-(+/-)-*N*-{2-[(3-pentil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-6-pirrolidin-1-il-nicotinamida

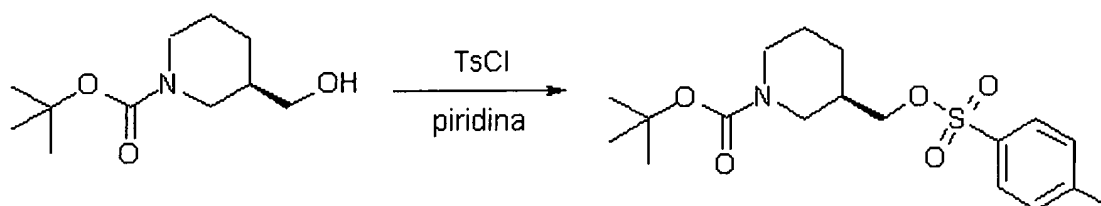


5 Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 2, o composto título foi obtido como sólidos brancos (79 mg, 45%). MS (M+1): 441,3. ^1H RMN (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 0,76-0,90 (m, 4 H), 0,95-1,15 (m, 6 H), 1,16-1,35 (m, 8 H), 1,36-1,48 (m, 1 H), 1,51-1,65 (m, 3 H), 1,66-1,79 (m, 4 H), 1,81-1,96 (m, 1 H), 1,98-2,06 (m, 4 H), 2,06-2,16 (m, 1 H), 2,28-2,41 (m, 1 H), 2,64-3,01 (m, 2 H), 3,40-3,52 (m, 4 H), 3,49-3,60 (m, 1 H), 6,47 (d, $J=8,79$ Hz, 1 H), 7,89 (dd, $J=8,89, 1,86$ Hz, 1 H), 8,51 (d, $J=1,95$ Hz, 1 H).

Exemplo 105. *trans*-(\pm)-6-(1*H*-imidazol-1-il)-*N*-(-2-[(3*R*)-3-pentil-piperidin-1-il]-metil)-ciclo-hexil)-nicotinamida

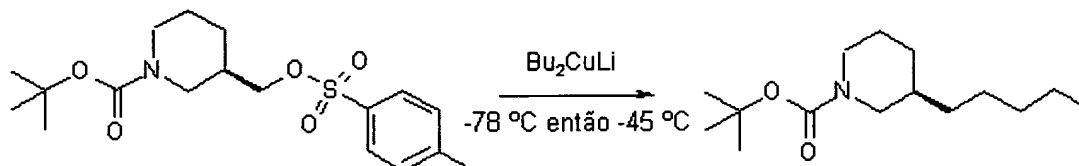


15 Etapa A: A preparação de (3*R*)-3-([(4-metil-fenil)-sulfonil]-óxi)-metil)-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila



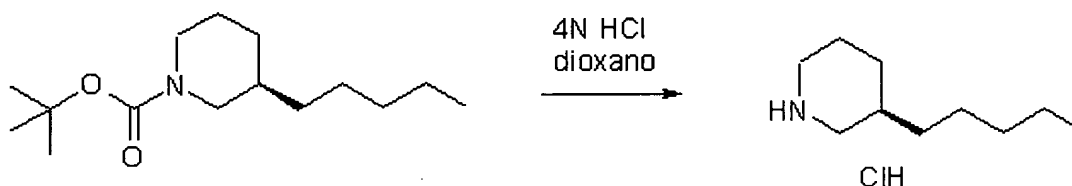
Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 101 (etapa A), o composto título foi obtido como sólidos brancos (820 mg, 96%).

Etapa B: A preparação de (3*R*)-3-pentil-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila



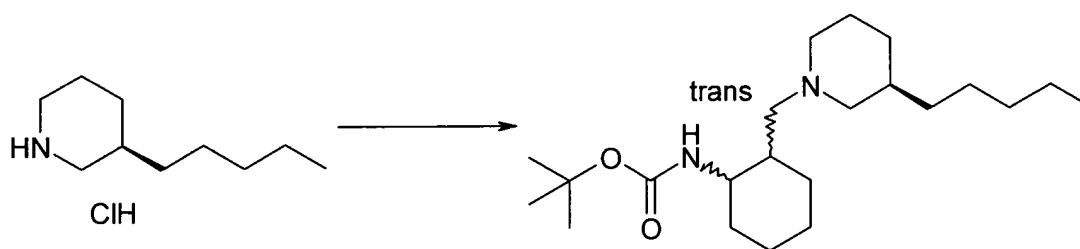
5 Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 101 (etapa B), o composto título foi obtido como um óleo bruto (460 mg, 81%).

Etapa C: A preparação de cloridrato de (3*R*)-3-pentil-piperidina



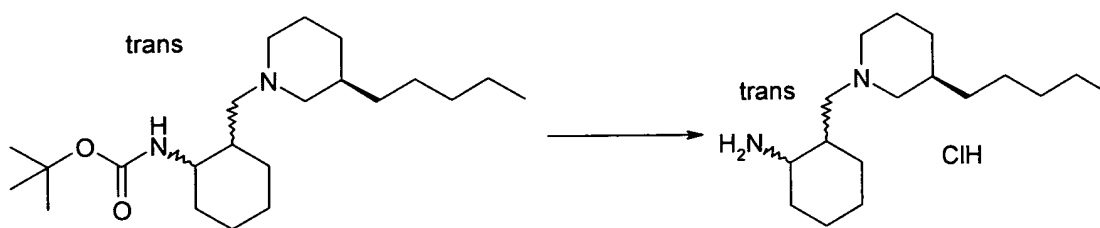
10 Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 97 (etapa B), o composto título foi obtido as a crude sal de HCl (307 mg, 89%).

Etapa D: A preparação de *trans*-(±)-(2-{[(3*R*)-3-pentil-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-carbamato de *tert*-butila



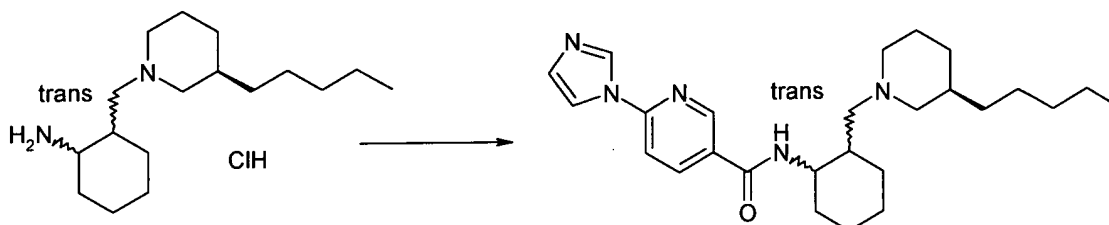
15 Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 89 (etapas C), obteve-se o composto título como um óleo bruto, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Etapa E: A preparação de cloridrato de *trans*-(±)(2-{[(3*R*)-3-pentil-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-amina



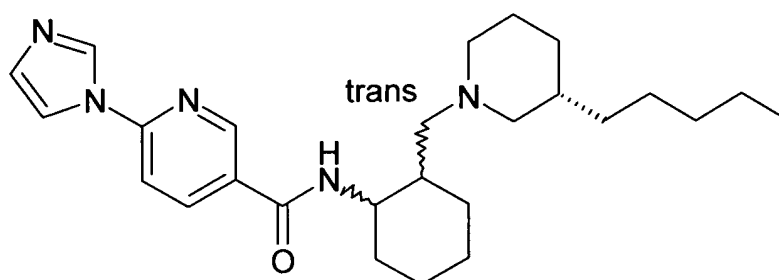
Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 89 (etapas D), o trans (±)-2-([(3R)-3-pentil-piperidin-1-il]-metil)-ciclo-hexil)-carbamato de *terc*-butila bruto de etapa D foi tratado com HCl 4 N em dioxano, o sal de HCl (~1,6 mmol) foi obtido e sua solução de estoque em DMF (0,1M) foi preparada para ser usada na etapa seguinte.

Etapa F: A preparação de trans-(±)-6-(1*H*-imidazol-1-il)-*N*-(2-([(3R)-3-pentil-piperidin-1-il]-metil)-ciclo-hexil)-nicotinamida

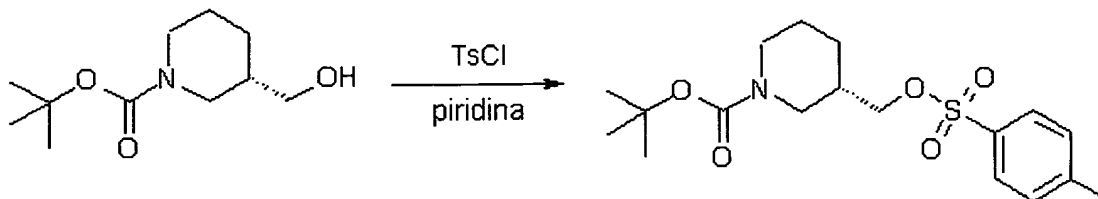


Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 2, o composto título foi obtido como sólidos brancos (43 mg, 39% sobre as 3 etapas). MS (M+1): 438,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 0,69-0,90 (m, 4 H), 0,94-1,19 (m, 6 H), 1,22-1,40 (m, 6 H), 1,47-1,60 (m, 2 H), 1,60-1,83 (m, 6 H), 1,83-2,00 (m, 1 H), 2,04-2,20 (m, 2 H), 2,32-2,48 (m, 1 H), 2,63-2,87 (m, 1 H), 2,88-3,06 (m, 2 H), 3,51-3,69 (m, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,81 (dd, J=8,50, 4,98 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,29-8,38 (m, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,88-8,94 (m, 1 H).

Exemplo 106. trans (±)-6-(1*H*-imidazol-1-il)-*N*-(2-([(3S)-3-pentil-piperidin-1-il]-metil)-ciclo-hexil)-nicotinamida

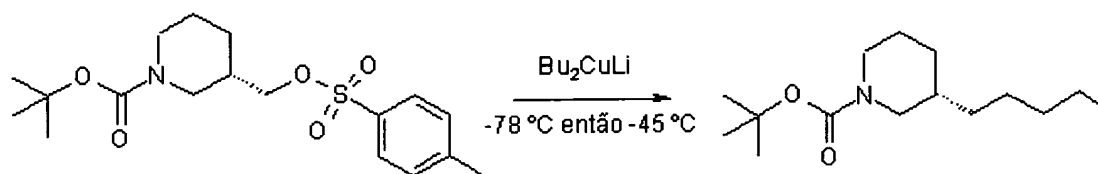


Etapa A: A preparação de (3*S*)-3-({[(4-metil-fenil)-sulfonil]-óxi}-metil)-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila



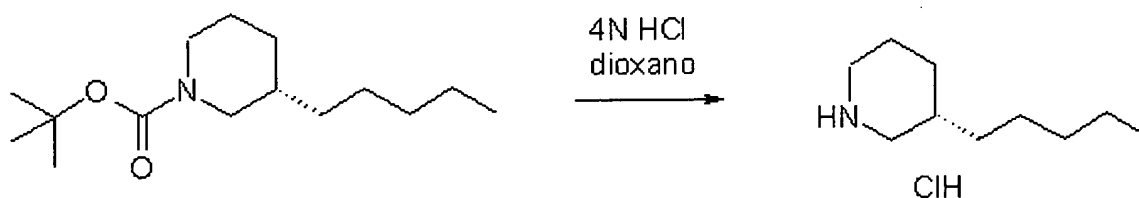
Segundo o mesmo procedimento do Exemplo 101 (etapa A), o composto título foi obtido como sólidos brancos (818 mg, 96%).

5 Etapa B: A preparação de (3*S*)-3-pentil-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila



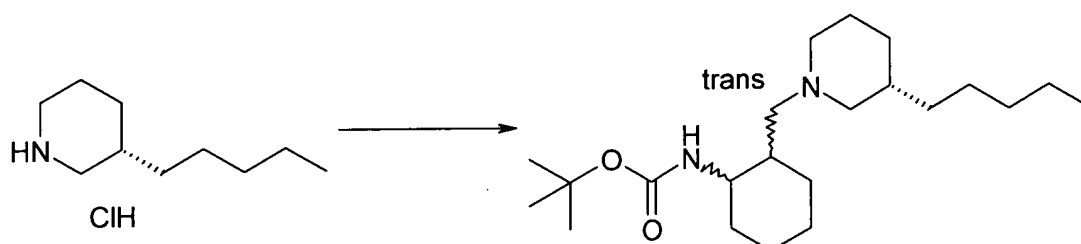
Segundo o mesmo procedimento do Exemplo 101 (etapa B), o composto título foi obtido como um óleo bruto (510 mg, 90%).

Etapa C: A preparação de (3*S*)-3-pentil-piperidina cloridrato



10 Segundo o mesmo procedimento do Exemplo 97 (etapa B), o composto título foi obtido as a crude sal de HCl (345 mg, 90%).

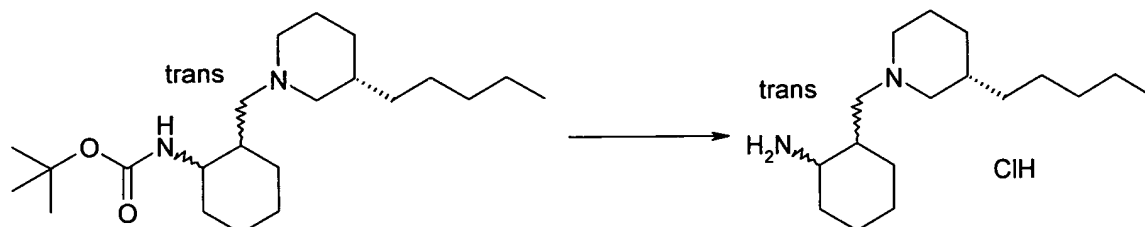
Etapa D: A preparação de *trans*-(±)-(2-{{(3*S*)-3-pentil-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-carbamato de *terc*-butila



15 Segundo o procedimento descrito em Exemplo 89 (etapas C), obteve-se o composto título como um óleo bruto, que foi usado na etapa

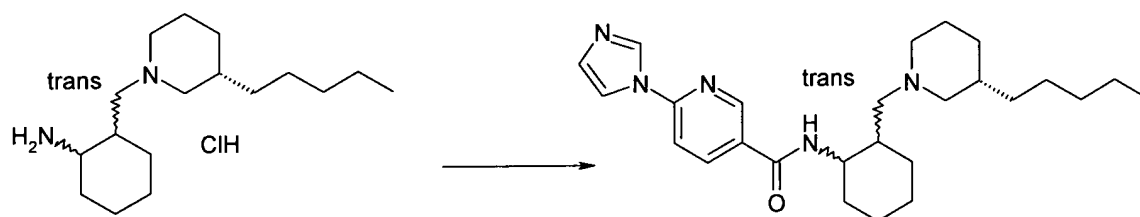
seguinte sem purificação adicional.

Etapa E: A preparação de cloridrato de *trans*-(±)-(2-[[*(3S)*-3-pentil-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-amina



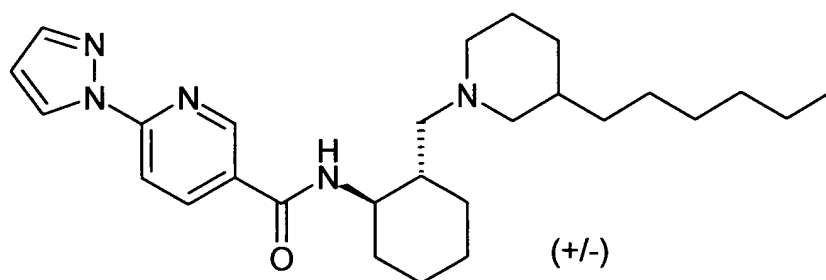
Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 89 (etapas D),
 5 *trans*-(±)-(2-[[*(3R)*-3-pentil-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-carbamato de *tert*-butila bruto de etapa D foi tratado com HCl 4 N em dioxano, o sal de HCl (~1,8 mmol) foi obtido e sua solução de estoque em DMF (0,1M) foi preparada para ser usada na etapa seguinte.

Etapa F: A preparação de *trans*-(±)-6-(1*H*-imidazol-1-il)-*N*-(2-
 10 [[*(3S)*-3-pentil-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-nicotinamida

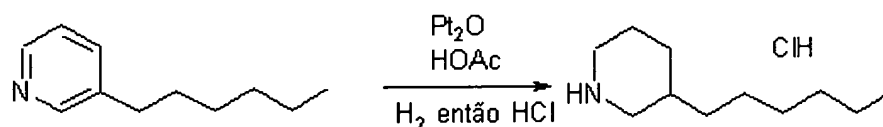


Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 2, o composto
 título foi obtido como sólidos brancos (38 mg, 35% sobre as 3 etapas). MS
 (M+1): 438,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 0,68-0,89 (m, 4
 H), 0,96-1,17 (m, 6 H), 1,20-1,43 (m, 6 H), 1,41-1,60 (m, 2 H), 1,61-1,82 (m,
 15 6 H), 1,82-2,02 (m, 1 H), 2,04-2,21 (m, 2 H), 2,32-2,49 (m, 1 H), 2,59-2,87
 (m, 1 H), 2,90-3,10 (m, Hz, 2 H), 3,52-3,69 (m, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,81 (dd,
 J=8,50, 4,98 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,29-8,37 (m, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,83-
 8,95 (m, 1 H).

**Exemplo 107. *trans*-(+/-)-*N*-{(2-[[*(3)*-hexil-piperidin-1-il]-
 20 metil]-ciclo-hexil}-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida**

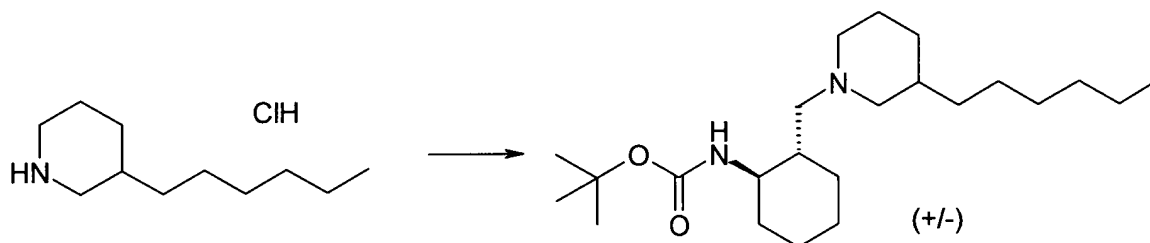


Etapa A: A preparação de cloridrato de 3-hexil-piperidina



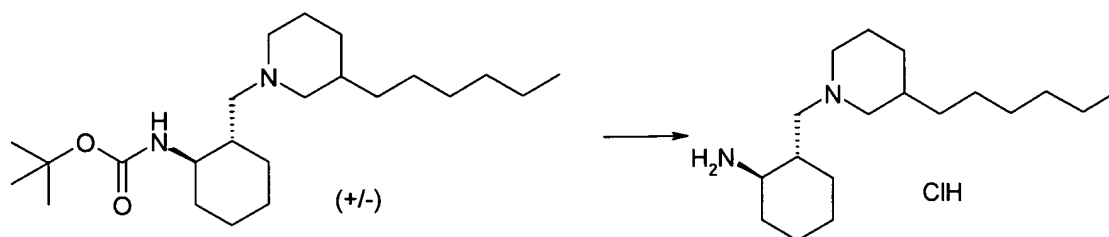
Em uma solução de 3-hexil-piridina (2,28g, 14,0 mmol) em HOAc (40 mL) foi adicionado Pt₂O (0,15g) e a mistura foi hidrogenada na temperatura ambiente (276 kPa) por 5 h. Após ser filtrada e concentrada, NaOH aq. 40% (20 mL) foi adicionado, extraído com EtOAc (3 x 30 mL), seco sobre Na₂SO₄, então tratado com HCl 4 N em dioxano, evaporado para dar o sal de HCl como pós brancos (2,54g, 88%).

Etapa B: A preparação de *trans*-(+/-)-{2-[(3-hexil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-carbamato de *terc*-butila



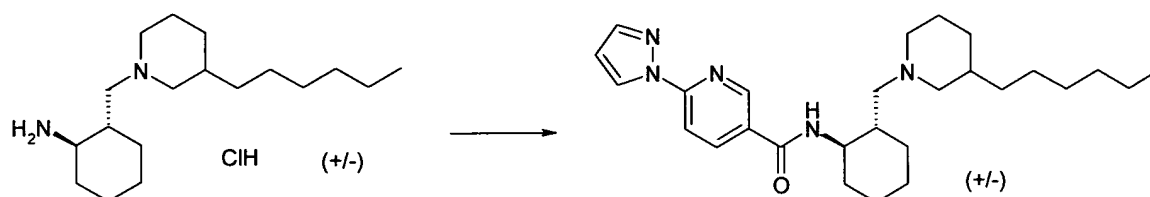
10 Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 89 (etapas C), obteve-se o composto título como um óleo bruto (635mg, 93%), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Etapa C: A preparação de *trans*-(+/-)-{2-[(3-hexil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-carbamato de *terc*-butila



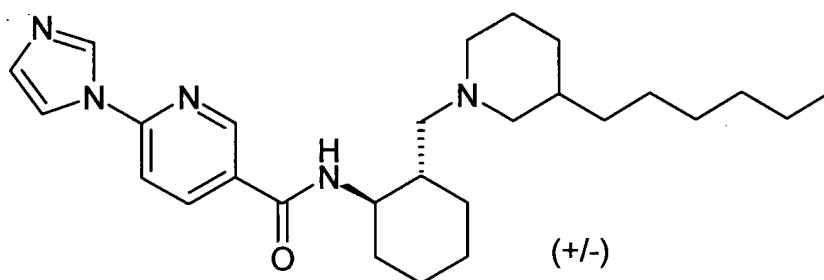
Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 89 (etapas D), o *trans*-(+/-)-{2-[(3-hexil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-carbamato de *tert*-butila bruto de etapa B foi tratado com HCl 4 N em dioxano, o sal de HCl (505mg, 100%) foi obtido e sua solução de estoque em DMF (0,1M) foi preparada para ser usada na etapa seguinte.

Etapa D: A preparação de *trans*-(+/-)-*N*-{(2-[(3-hexil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida



Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 2, o composto título foi obtido como sólidos brancos (108 mg, 60%). MS (M+1): 452,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 0,74-0,90 (m, 4 H), 0,97-1,19 (m, 8 H), 1,21-1,44 (m, 8 H), 1,50-1,81 (m, 6 H), 1,82-2,01 (m, 2 H), 2,05-2,22 (m, 2 H), 2,33-2,49 (m, 1 H), 2,63-3,01 (m, 2 H), 3,46-3,69 (m, 1 H), 6,53-6,56 (m, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 8,01 (dd, J=8,59, 0,78 Hz, 1 H), 8,26-8,33 (m, 1 H), 8,63 (d, J=2,54 Hz, 1 H), 8,82-8,87 (m, 1 H).

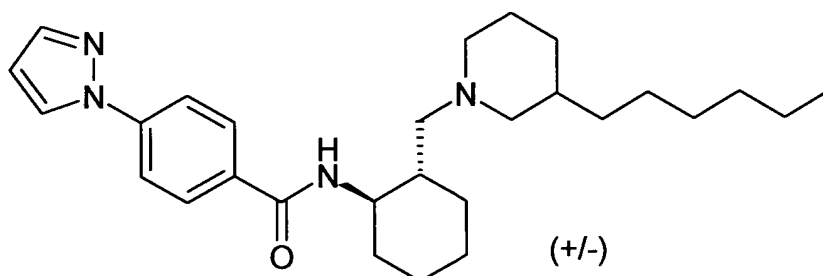
Exemplo 108. *trans*-(+/-)-*N*-{2-[(3-hexil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotinamida



Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 2, o composto título foi obtido como sólidos brancos (104 mg, 57%). MS (M+1): 452,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 0,73-0,88 (m, 4 H), 0,95-1,17 (m, 7 H), 1,19-1,29 (m, 5 H), 1,31-1,41 (m, 3 H), 1,47-1,58 (m, 2 H), 1,61-1,80 (m, 6 H), 1,81-2,00 (m, 1 H), 2,03-2,21 (m, 2 H), 2,32-2,45 (m, 1 H), 2,61-

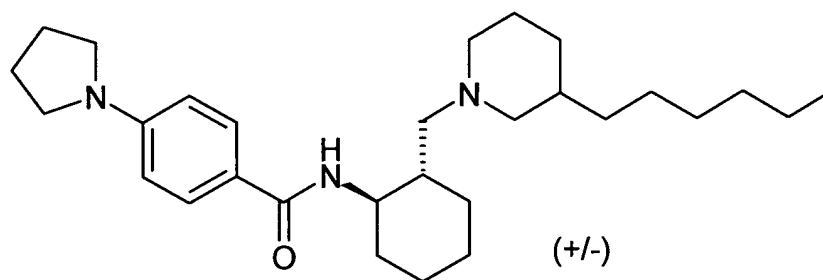
3,03 (m, 2 H), 3,51-3,68 (m, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,80 (dd, J=8,50, 4,98 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,33 (d, J=8,40 Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H).

Exemplo 109. *trans-(+/-)-N-{2-[(3-hexil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-4-(1H-pirazol-1-il)-benzamida*



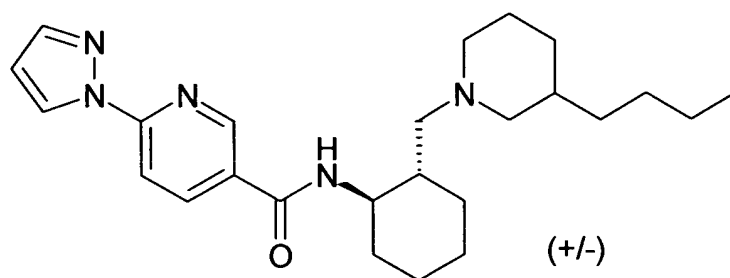
5 Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 2, o composto título foi obtido como sólidos brancos (113 mg, 63%). MS (M+1): 451,2. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 0,72-0,91 (m, 4 H), 0,95-1,18 (m, 7 H), 1,19-1,41 (m, 8 H), 1,49-1,56 (m, 2 H), 1,61-1,80 (m, 6 H), 1,81-1,98 (m, 1 H), 2,02-2,24 (m, 2 H), 2,31-2,43 (m, 1 H), 2,60-3,01 (m, 2 H), 3,47-
10 3,63 (m, 1 H), 6,50-6,56 (m, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,82-7,89 (m, 2 H), 7,90-7,94 (m, 2 H), 8,31 (d, J=2,15 Hz, 1 H).

Exemplo 110. *trans-(+/-)-N-{2-[(3-hexil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-4-pirrolidin-1-il-benzamida*

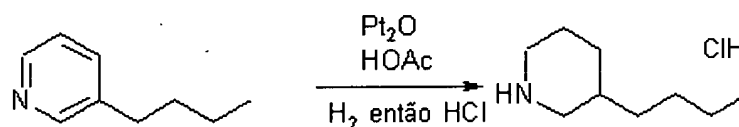


15 Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 2, o composto título foi obtido como sólidos brancos (99 mg, 54%). MS (M+1): 455,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 0,74-0,92 (m, 4 H), 0,99-1,16 (m, 6 H), 1,19-1,34 (m, 8 H), 1,34-1,49 (m, 2 H), 1,51-1,67 (m, 4 H), 1,68-1,80 (m, 4 H), 1,81-1,97 (m, 1 H), 1,99-2,06 (m, 4 H), 2,08-2,17 (m, 1 H), 2,26-2,44 (m, 1 H), 2,63-3,00 (m, 2 H), 3,42-3,62 (m, 5 H), 6,49 (d, J=8,98 Hz, 1 H), 7,90 (dd, J=8,98, 2,34 Hz, 1 H), 8,51 (d, J=2,34 Hz, 1 H).
20

Exemplo 111. *trans*-(+/-)-*N*-{(2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida

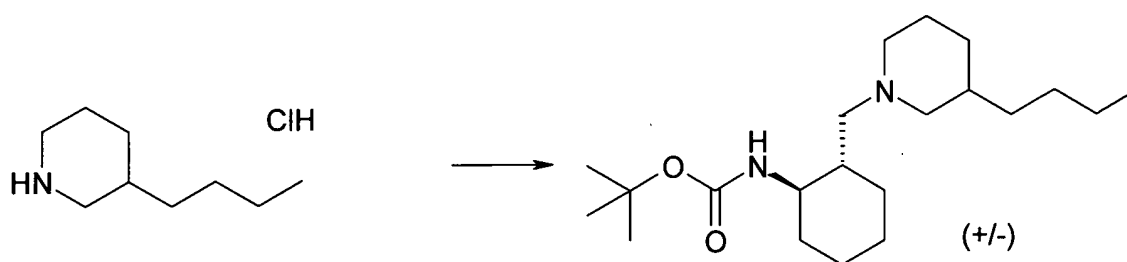


Etapa A: A preparação de cloridrato de 3-butil-piperidina



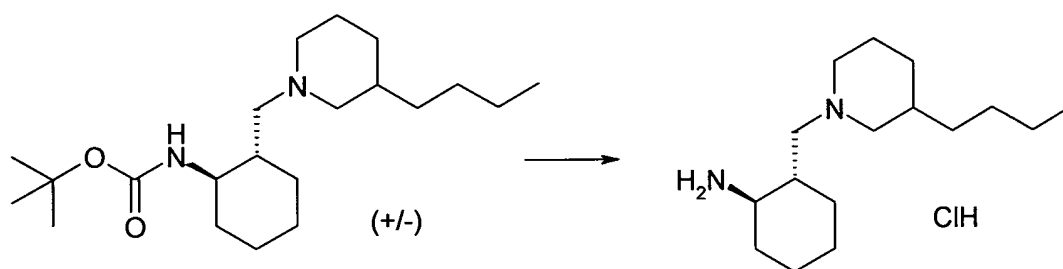
Em uma solução de 3-butil-piridina (1,35g, 10,0 mmol) em
 5 HOAc (30 mL) foi adicionado Pt₂O (0,12g) e a mistura foi hidrogenada na
 temperatura ambiente (276 kPa) por 5 h. Após ser filtrada e concentrada,
 NaOH aq. 40% (20 mL) foi adicionado, extraído com EtOAc (3 x 30 mL),
 seco sobre Na₂SO₄, então tratado com HCl 4 N em dioxano, evaporado para
 dar o sal de HCl como pós brancos (1,68g, 94%).

10 Etapa B: A preparação de *trans*-(+/-)-{2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-carbamato de *terc*-butila



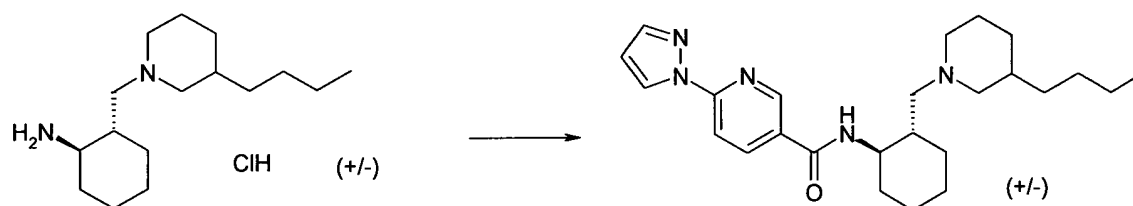
Segundo o procedimento descrito em Exemplo 89 (etapas C),
 obteve-se o composto título como um óleo bruto (597mg, 94%), que foi usado
 na etapa seguinte sem purificação adicional.

15 Etapa C: A preparação de *trans*-(+/-)-{2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-carbamato de *terc*-butila



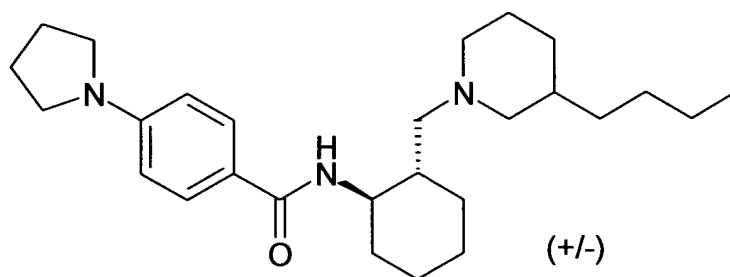
Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 89 (etapas D), o *trans*-(+/-)-{2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-carbamato de *terc*-butila bruto de etapa B foi tratado com HCl 4 N em dioxano, o sal de HCl (490mg, 100%) foi obtido e sua solução de estoque em DMF (0,1M) foi preparada para ser usada na etapa seguinte.

Etapa D: A preparação de *trans*-(+/-)-*N*-{2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida



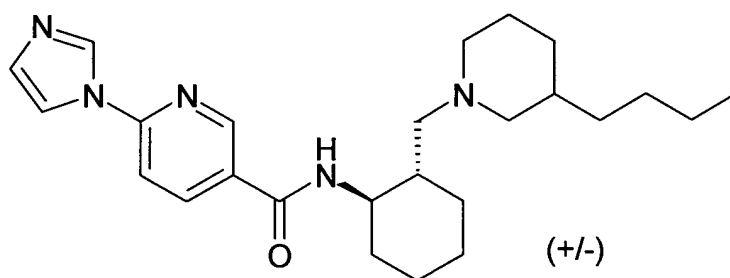
Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 2, o composto título foi obtido como sólidos brancos (73 mg, 49%). MS (M+1): 424,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 0,64-0,89 (m, 4 H), 0,97-1,16 (m, 5 H), 1,24-1,40 (m, 6 H), 1,47-1,60 (m, 2 H), 1,62-1,80 (m, 6 H), 1,82-2,00 (m, 1 H), 2,03-2,23 (m, 2 H), 2,31-2,45 (m, 1 H), 2,64-3,05 (m, 2 H), 3,49-3,69 (m, 1 H), 6,51-6,59 (m, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 8,00 (dd, J=8,59, 1,95 Hz, 1 H), 8,30 (dd, J=8,59, 2,15 Hz, 1 H), 8,63 (d, J=2,73 Hz, 1 H), 8,85 (d, J=2,15 Hz, 1 H).

Exemplo 112. *trans*-(+/-)-*N*-{2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-4-pirrolidin-1-il-benzamida



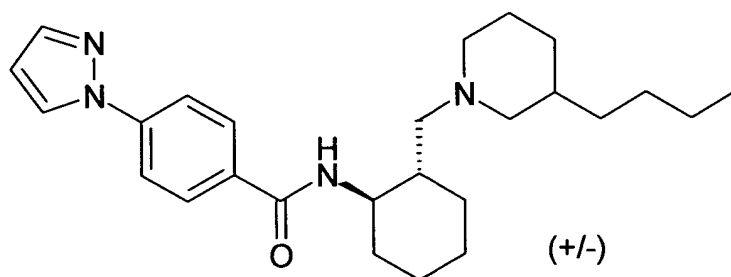
Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 2, o composto título foi obtido como sólidos brancos (86 mg, 58%). MS (M+1): 427,2. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 0,72-0,89 (m, 4 H), 0,96-1,20 (m, 6 H), 1,22-1,36 (m, 6 H), 1,48-1,66 (m, 3 H), 1,67-1,80 (m, 4 H), 1,82-1,98 (m, 1 H), 2,00-2,07 (m, 5 H), 2,08-2,17 (m, 1 H), 2,30-2,44 (m, 1 H), 2,59-3,00 (m, 2 H), 3,38-3,62 (m, 5 H), 6,49 (d, J=8,98 Hz, 1 H), 7,89 (dd, J=8,98, 2,15 Hz, 1 H), 8,51 (s, 1 H).

Exemplo 113. *trans*-(+/-)-*N*-{2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotinamida



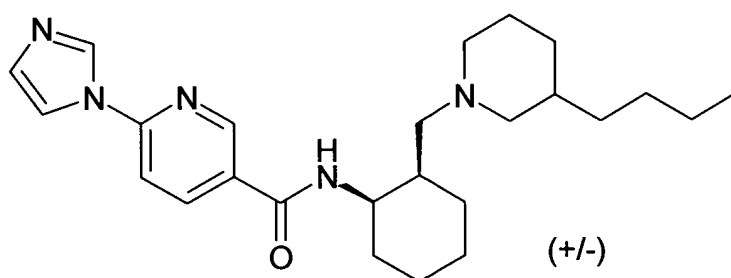
10 Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 2, o composto título foi obtido como sólidos brancos (69 mg, 47%). MS (M+1): 424,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 0,65-0,92 (m, 4 H), 0,96-1,20 (m, 6 H), 1,21-1,40 (m, 6 H), 1,41-1,60 (m, 3 H), 1,61-1,81 (m, 6 H), 1,83-2,00 (m, 1 H), 2,04-2,21 (m, 2 H), 2,33-2,43 (m, 1 H), 2,58-3,04 (m, 2 H), 3,51-3,69 (m, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,81 (dd, J=8,50, 5,37 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,30-8,38 (m, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,87-8,93 (m, 1 H).

Exemplo 114. *trans*-(+/-)-*N*-{2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-4-(1*H*-pirazol-1-il)-benzamida

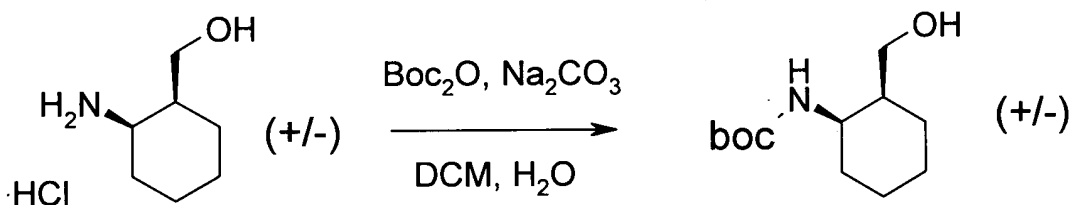


Segundo o procedimento descrito em Exemplo 2, o composto título foi obtido como sólidos brancos (76 mg, 51%). MS (M+1): 423,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 0,66-0,91 (m, 4 H), 0,97-1,10 (m, 4 H), 1,19-1,38 (m, 6 H), 1,41-1,56 (m, 3 H), 1,61-1,81 (m, 6 H), 1,80-1,98 (m, 1 H), 2,03-2,22 (m, 2 H), 2,32-2,43 (m, 1 H), 2,58-3,05 (m, 2 H), 3,46-3,70 (m, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,82-7,89 (m, 2 H), 7,89-7,95 (m, 2 H), 8,31 (d, J=2,34 Hz, 1 H).

Exemplo 115. *cis*-(+/-)-*N*-{2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotinamida

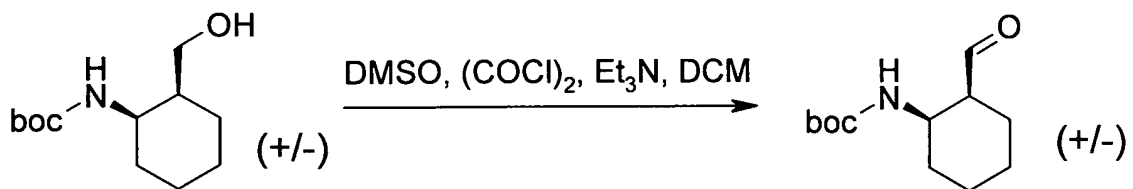


10 Etapa A. A preparação de *cis*-(+/-)-[2-(hidróxi-metil)-ciclo-hexil]-carbamato de *terc*-butila



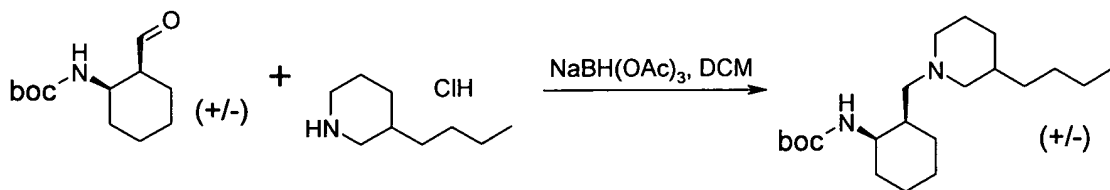
Segundo o mesmo procedimento do Exemplo 89 (etapa A), o composto título foi obtido como sólidos brancos (386 mg, 96%) e foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

15 Etapa B. A preparação de *cis*-(+/-)-[2-formil-ciclo-hexil]-carbamato de *terc*-butila



Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 89 (etapa B), o composto título foi obtido como sólidos brancos (365 mg, 99%) e foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

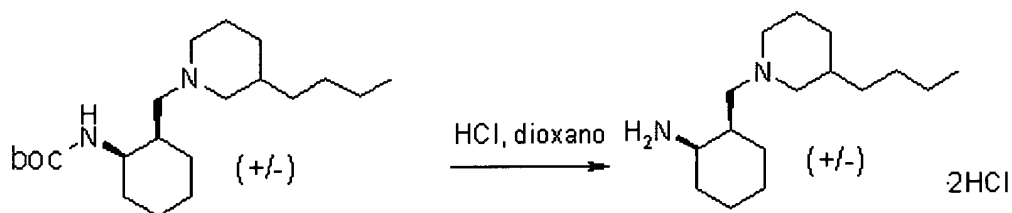
5 Etapa C. A preparação de *cis*-(+/-)-{2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-carbamato de *terc*-butila



Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 89 (etapa C), o composto título foi obtido como óleos sem cor (543 mg, 96%) e foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

10 O produto foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

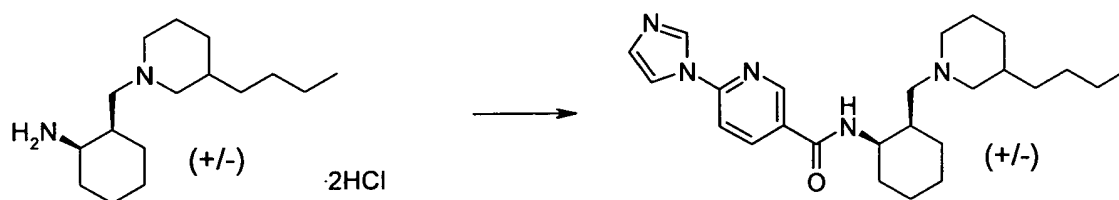
Etapa D. A preparação de cloridrato de *trans*-(+/-)-{2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-amina



15 Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 89 (etapa D), o composto título foi obtido como sal de HCl (389 mg, 79%) e foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

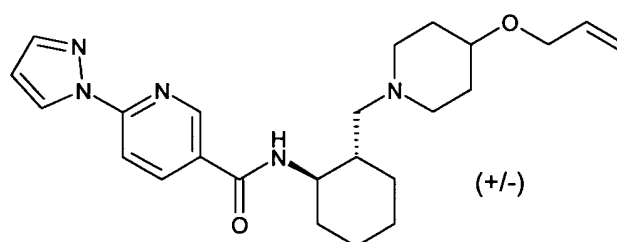
O produto foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

Etapa E. A preparação de *cis*-(+/-)-*N*-{2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotinamida

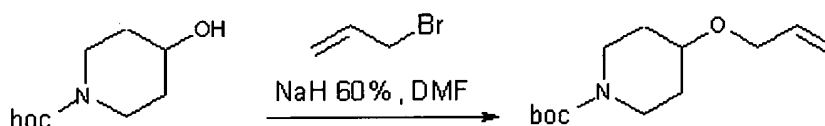


Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 2, obteve-se o composto título 92 mg (54%). MS (M+1): 424,3. ^1H RMN (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 0,71-0,94 (m, 4 H), 0,99-1,35 (m, 8 H), 1,41-1,65 (m, 6 H), 1,69-1,94 (m, 8 H), 2,21-2,38 (m, 1 H), 2,79-3,12 (m, 2 H), 4,04-4,31 (m, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 7,81 (dd, $J=8,59, 2,54$ Hz, 1 H), 7,95 (d, $J=1,17$ Hz, 1 H), 8,32 (d, $J=8,20$ Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H) 8,88 (s, 1 H).

Exemplo 116. *trans*-(+/-)-*N*-(2-{[4-(alil-óxi)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida



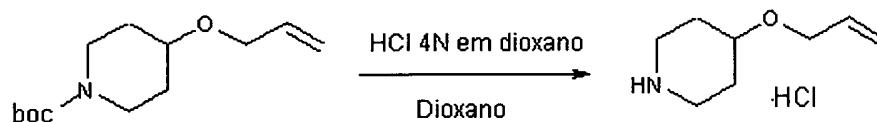
10 Etapa A: A preparação de 4-(alil-óxi)-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butila



15 Em uma solução de 4-(hidróxi)-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butila (1,0 g, 5,0 mmol) em DMF seca (20 mL) foi adicionado NaH (60% , 0,38 g, 10 mmol) a 0°C sob nitrogênio e a suspensão foi agitada na temperatura ambiente por 30 min. Brometo de alila (0,52mL, 6,0 mmol) foi adicionado na mistura reacional e agitado durante a noite na temperatura ambiente. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi dissolvido em diclorometano (50 mL), lavado com água (30 mL), seco sobre Na₂SO₄. Remoção do solvente deu o produto bruto, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

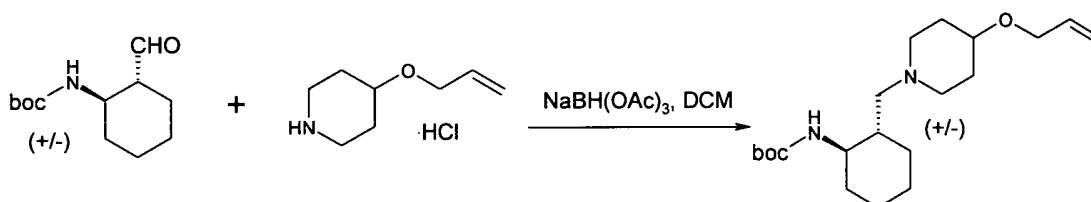
20

Etapa B: A preparação de cloridrato de 4-(alil-óxi)-piperidina



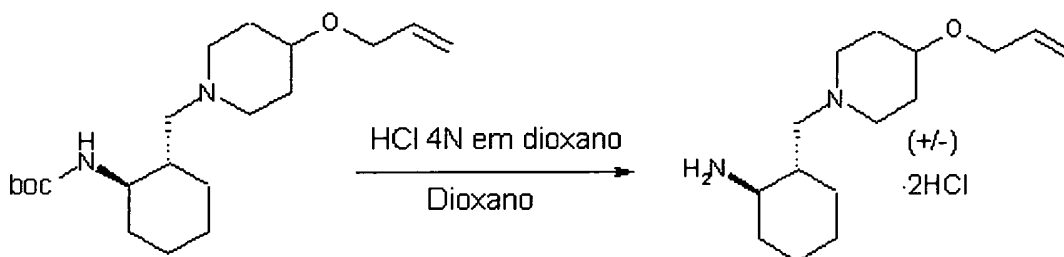
Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 97 Etapa B, o composto título foi obtido como um sólido branco em um rendimento de 61% sobre 2 etapas (545mg).

5 Etapa C: A preparação de *trans*-(+/-)-(2-{[4-(alil-óxi)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-carbamato de *tert*-butila



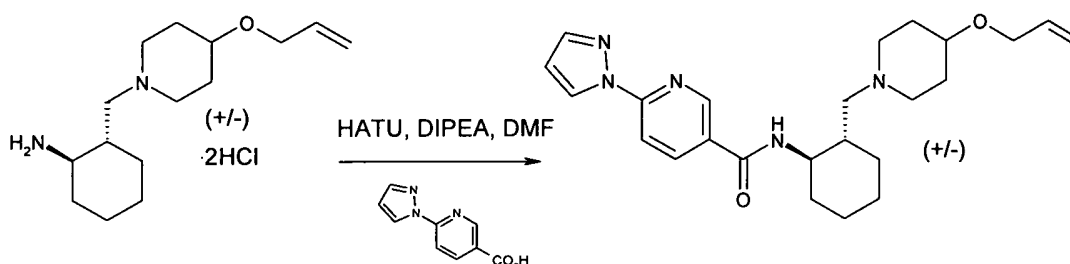
O composto título foi preparado seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 89 Etapa C. O produto foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

10 Etapa D: A preparação de cloridrato de *trans*-(+/-)-(2-{[4-(alil-óxi)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-amina



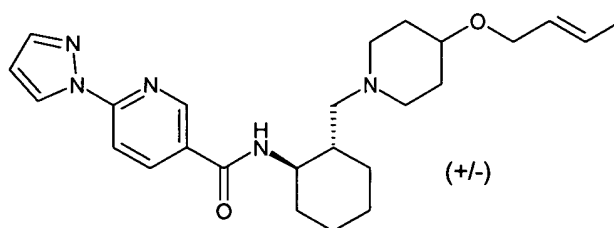
O composto título foi preparado seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 89 Etapa D. O produto foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

15 Etapa E: A preparação de *trans*-(+/-)-*N*-(2-{[4-(alil-óxi)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida

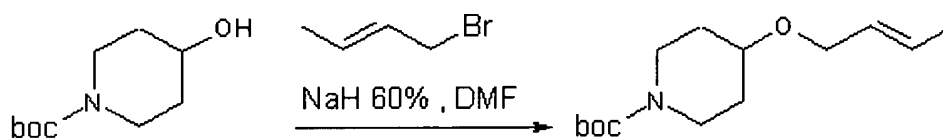


Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 2, o sal de HCl do composto título foi obtido como um sólido amarelo em um rendimento de 34% sobre as 3 etapas (75 mg). MS (M+1): 424,0. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D₄): δ. ppm 1,23-1,58 (m, 4 H), 1,69-2,25 (m, 9 H), 2,89-3,14 (m, 2 H), 3,18-3,30 (m, 2 H), 3,42-3,83 (m, 4 H), 3,95-4,04 (m, 2 H), 5,07-5,15 (m, 1 H), 5,21-5,28 (m, 1 H), 5,82-5,93 (m, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 8,02 (d, J=8,59 Hz, 1 H), 8,37 (dd, J=8,59, 2,15 Hz, 1 H), 8,64 (d, J=2,15 Hz, 1 H), 8,91 (s, 1 H). Anal. Calc. para C₂₄H₃₃N₅O₂ · 2 HCl · 0,55 C₄H₈O₂ C, 57,75; H, 7,29; N, 12,85. Encontrado: C, 58,07; H, 7,63; N, 13,10.

10 **Exemplo 117. *trans*-(+/-)-*N*-[2-({4-[(*2E*)-but-2-en-1-il-óxi]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida**

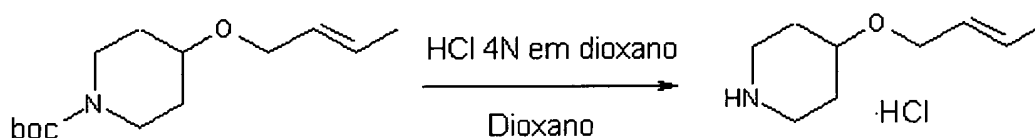


Etapa A: A preparação de 4-[(*2E*)-but-2-en-1-il-óxi]-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butila



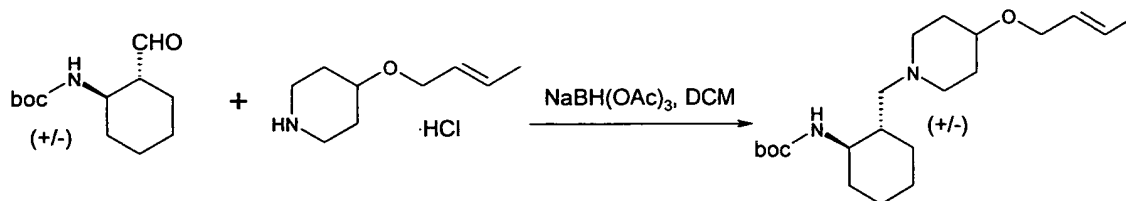
15 O composto título foi preparado seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 115 (Etapa A). O produto foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

Etapa B: A preparação de cloridrato 4-[(*2E*)-but-2-en-1-il-óxi]-piperidina



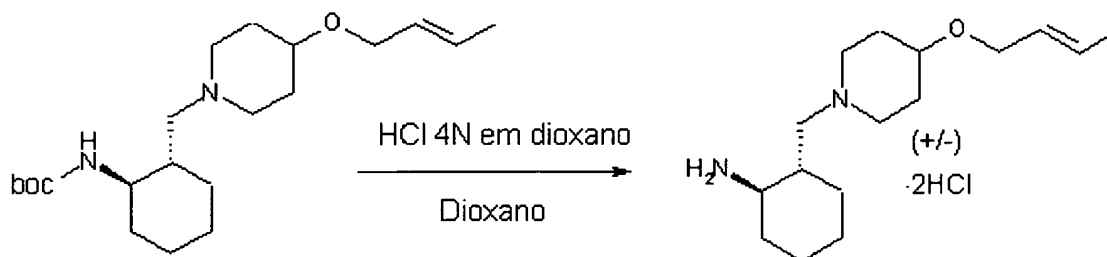
20 Seguindo o mesmo procedimento do 97 Etapa B, o sal de cloridrato de o composto título foi obtido como um sólido branco em um rendimento de 76% sobre 2 etapas (725mg).

Etapa C: A preparação de *trans*-(+/-) (2-{[4-[(2*E*)-but-2-en-1-il-óxi]-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-carbamato de *terc*-butila



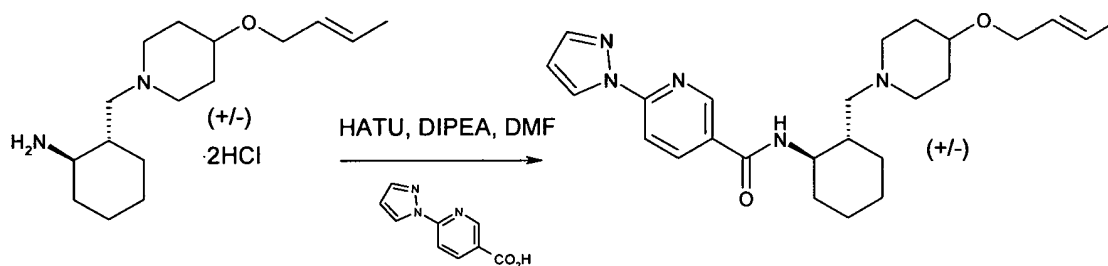
O composto título foi preparado seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 89 Etapa C. O produto foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

Etapa D: A preparação de cloridrato de *trans*-(+/-)-(2-{[4-[(2*E*)-but-2-en-1-il-óxi]-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-amina



O composto título foi preparado seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 89 Etapa D. O produto foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional. MS (M+1): 267,0.

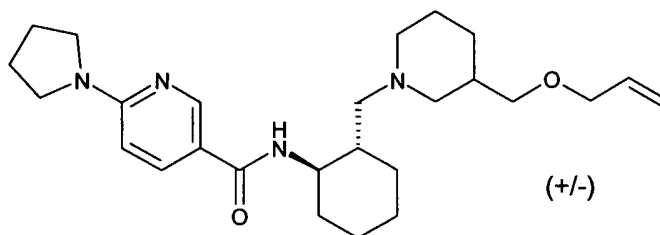
Etapa E: A preparação de *trans*-(+/-)-*N*-(2-{[4-[(2*E*)-but-2-en-1-il-óxi]-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida



Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 2, o sal de HCl do composto título foi obtido como um sólido branco em um rendimento de 40% sobre as 3 etapas (75 mg). MS (M+1): 438,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 1,22-2,19 (m, 16 H), 2,97-3,12 (m, 2 H), 3,17-3,26 (m, J=13,28, 13,28, 1,95 Hz, 1 H), 3,42-3,83 (m, 5 H), 3,88-3,96 (m, 2 H),

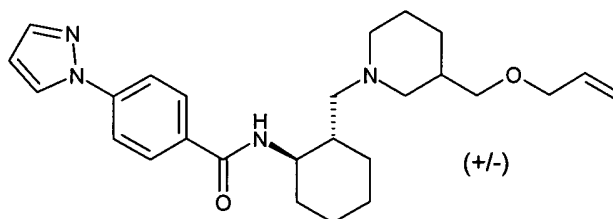
5,47-5,58 (m, 1 H), 5,64-5,74 (m, 1 H), 6,56 (dd, $J=2,54, 1,76$ Hz, 1 H), 7,79 (d, $J=1,37$ Hz, 1 H), 8,02 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H), 8,34-8,39 (m, 1 H), 8,64 (d, $J=2,34$ Hz, 1 H), 8,90 (s, 1 H). Anal. Calc. para $C_{25}H_{35}N_5O_2 \cdot 2,55$ HCl $\cdot 0,7$ $C_4H_8O_2$ C, 56,38; H, 7,34; N, 11,83. Encontrado: C, 56,18; H, 7,70; N, 12,18.

5 **Exemplo 118. *trans*-(+/-)-*N*-[2-({3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-6-pirrolidin-1-il-nicotinamida**



Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 2, o sal de HCl do composto título foi obtido como um sólido branco em um rendimento de 40% sobre as 3 etapas (101 mg). MS (M+1): 441,3. 1H RMN (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 1,20-1,55 (m, 5 H), 1,74-1,85 (m, 3 H), 1,91-2,00 (m, 2 H), 2,03-2,24 (m, 6 H), 2,68-2,88 (m, 1 H), 2,92-3,00 (m, 2 H), 3,19-3,27 (m, 1 H), 3,42 (dd, $J=9,28, 4,59$ Hz, 1 H), 3,47-3,70 (m, 8 H), 3,75 (td, $J=10,40, 2,44$ Hz, 1 H), 3,90-3,95 (m, 2 H), 5,09-5,15 (m, 1 H), 5,20 (dq, $J=5,49, 1,68$ Hz, 1 H), 5,24 (dq, $J=5,42, 1,71$ Hz, 1 H), 5,79-5,91 (m, 1 H), 7,14 (d, $J=9,57$ Hz, 1 H), 8,40-8,45 (m, 1 H), 8,52 (dd, $J=6,45, 1,56$ Hz, 1 H).

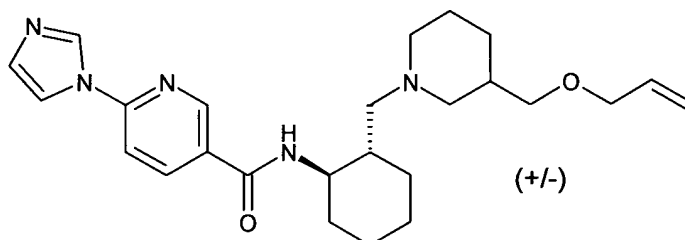
15 **Exemplo 119. *trans*-(+/-)-*N*-[2-({3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-4-(1*H*-pirazol-1-il)-benzamida**



Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 2, a base livre do composto título foi obtida como um sólido branco em um rendimento de 61% sobre as 3 etapas (80 mg). MS (M+1): 437,3. 1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D): δ ppm 0,83-1,02 (m, 1 H), 1,02-1,18 (m, 2 H), 1,23-

1,52 (m, 3 H), 1,56-1,84 (m, 8 H), 1,86-1,99 (m, 1 H), 2,07 (dd, J=12,60, 6,15 Hz, 1 H), 2,37-2,48 (m, 1 H), 2,56-2,74 (m, 2 H), 3,03-3,27 (m, 2 H), 3,30-3,49 (m, 2 H), 3,69 (dt, J=5,47, 1,37 Hz, 1 H), 3,98 (dt, J=5,66, 1,37 Hz, 1 H), 5,00-5,11 (m, 1 H), 5,22 (dq, J=10,35, 1,51, 1,27 Hz, um diast 1 H), 5,30 (dq, J=17,28, 1,59 Hz, um diast 1H) 5,71 (ddt, J=17,19, 10,35, 5,66 Hz, um diast 1 H), 5,94 (ddt, J=17,38, 10,55, 5,66 Hz, um diast 1 H), 6,46-6,55 (m, 1 H), 7,73-7,78 (m, 3 H), 7,95 (dd, J=8,69, 3,42 Hz, 2 H), 7,99 (dd, J=5,96, 2,05 Hz, 1 H), 8,93 (s, um diast 1 H), 9,03 (s, um diast 1 H).

Exemplo 120. *trans*-(+/-)-*N*-[2-({3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotinamida

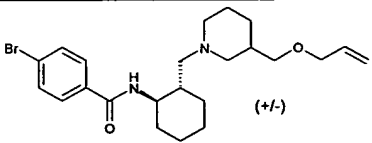
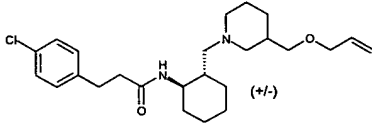
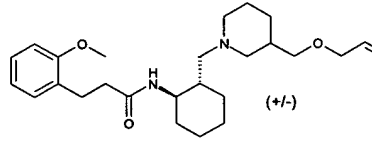
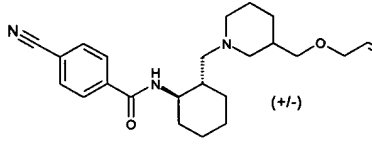


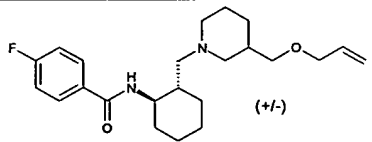
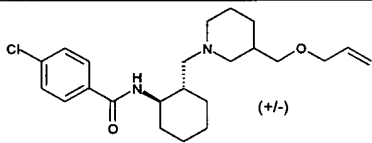
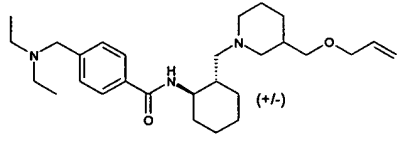
Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 2, a base livre do composto título foi obtida como um sólido branco em um rendimento de 45% sobre as 3 etapas (59 mg). MS (M+1): 438,3. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D): δ ppm 0,86-1,01 (m, 1 H), 1,03-1,19 (m, 2 H), 1,23-1,84 (m, 11 H), 1,90-1,99 (m, 1 H), 2,09 (dd, J=12,79, 4,39 Hz, 1 H), 2,43 (t, J=11,43 Hz, 1 H), 2,55-2,75 (m, 2 H), 3,03-3,28 (m, 2 H), 3,31-3,48 (m, 2 H), 3,71 (d, J=5,47 Hz, 1 H), 4,00 (dt, J=5,81, 1,29 Hz, 1 H), 5,02-5,10 (m, 1 H), 5,23 (dq, J=10,35, 1,46, 1,17 Hz, um diast 1 H), 5,30 (dq, J=17,19, 1,63 Hz, um diast 1 H), 5,70 (ddt, J=17,19, 10,35, 5,47 Hz, um diast 1 H), 5,95 (ddt, J=17,19, 10,35, 5,66 Hz, um diast 1 H), 7,21-7,24 (m, 1 H), 7,39 (ddd, J=8,50, 1,66, 0,78 Hz, 1 H), 7,68 (dt, J=6,25, 1,46 Hz, 1 H), 8,30 (ddd, J=8,40, 3,52, 2,34 Hz, 1 H), 8,41 (dt, J=7,62, 0,98 Hz, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 9,21 (s, um diast 1 H), 9,29 (s, um diast 1 H).

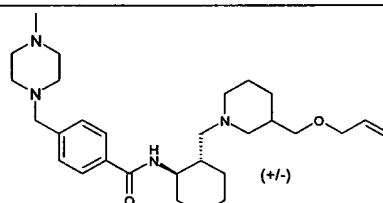
Exemplos 121-128

O mesmo procedimento descrito em Exemplo 120 foi

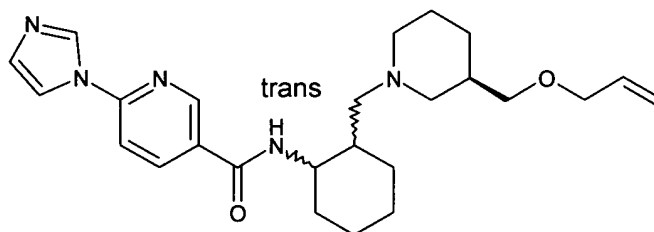
seguido para preparar Exemplos 121-128

Exemplo No.	Estrutura	Nome	Dados
121		<i>trans</i> -(±)- <i>N</i> -2-((3-((alil-óxi)metil)-piperidin-1-il)-metil)-ciclohexil]-4-bromo-benzamida	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 0,85-2,15 (m, 16 H), 2,32-2,71 (m, 3 H), 3,03-3,48 (m, 4 H), 3,69-3,77 (m, J=5,52, 2,78, 1,51, 1,51 Hz, 1 H), 3,98 (dt, J=5,81, 1,39 Hz, 1 H), 5,09-5,33 (m, 2 H), 5,73-6,00 (m, 1 H), 7,52-7,56 (m, 2 H), 7,71 (dd, J=8,50, 1,66 Hz, 2 H), 8,92 (s, 1 H um isômero), 9,00 (s, 1 H um isômero). MS: 449,3 (M+1).
122		<i>trans</i> -(±)- <i>N</i> -2-((3-((alil-óxi)metil)-piperidin-1-il)-metil)-ciclohexil]-3-(4-clorofenil)-propanamida	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 0,85-1,07 (m, 3 H), 1,15-1,95 (m, 13 H), 1,95-2,06 (m, 1 H), 2,19-2,49 (m, 4 H), 2,64-3,35 (m, 6 H), 3,87-4,00 (m, 2 H), 5,13-5,31 (m, 2 H), 5,80-5,98 (m, 1 H), 7,11-7,18 (m, 2 H), 7,21-7,25 (m, 2 H), 7,99 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H). MS: 433,3 (M+1).
123		<i>trans</i> -(±)- <i>N</i> -[2-((3-((alil-óxi)metil)-piperidin-1-il)-metil)-ciclohexil]-3-(2-metóxi-fenil)-propanamida	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 0,86-1,07 (m, 3 H), 1,16-2,05 (m, 15 H), 2,22-2,47 (m, 4 H), 2,56 (d, J=11,52 Hz, 1 H um isômero), 2,70 (dd, J=5,37, 2,83 Hz, 1 H um isômero), 2,80-2,86 (m, 1 H um isômero), 2,91-2,98 (m, 2 H), 3,08 (d, J=10,94 Hz, 1 H um isômero), 3,19-3,33 (m, 3 H), 3,81 (s, 3 H um isômero), 3,82 (s, 3 H um isômero), 3,89 (dq, J=5,54, 1,34 Hz, 1 H), 3,95 (dt, J=5,66, 1,37 Hz, 1 H), 5,11-5,30 (m, 2 H), 5,79-5,96 (m, 1 H), 6,81-6,90 (m, 2 H), 7,15-7,20 (m, 2 H), 7,70 (d, J=3,91 Hz, 1 H um isômero), 7,84 (s, 1 H um isômero). MS: 429,3 (M+1).
124		<i>trans</i> -(±)- <i>N</i> -[2-((3-((alil-óxi)metil)-piperidin-1-il)-metil)-ciclohexil]-4-ciano	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 0,82-1,17 (m, 3 H), 1,23-1,97 (m, 12 H), 2,08 (dd, J=12,79, 3,22 Hz, 1 H), 2,34-2,74 (m, 3 H), 3,02-3,26 (m, 2 H),

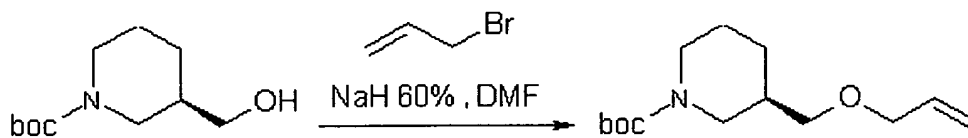
		benzamida	3,29-3,48 (m, 2 H), 3,76 (dt, J=5,47, 1,37 Hz, 1 H), 3,99 (dt, J=5,66, 1,37 Hz, 1 H), 5,10-5,34 (m, 2 H), 5,72-6,01 (m, 1 H), 7,68-7,73 (m, 2 H), 7,92 (dd, J=7,91, 4,79 Hz, 2 H), 9,16 (s, 1 H um isômero), 9,26 (s, 1 H um isômero). MS: 396,3 (M+1).
125		<i>trans</i> -(±)- <i>N</i> -[(2-({3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclohexil]-4-fluorobenzamida	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 1,08 (d, J=10,94 Hz, 3 H), 1,23-1,84 (m, 11 H), 1,85-1,97 (m, 1 H), 1,98-2,13 (m, 1 H), 2,34-2,49 (m, 1 H), 2,50-2,70 (m, 2 H), 3,02-3,50 (m, 4 H), 3,74 (d, J=5,47 Hz, 2 H um isômero), 3,98 (dt, J=5,66, 1,27 Hz, 2 H um isômero), 5,08-5,34 (m, 2 H), 5,72-6,00 (m, 1 H), 7,04-7,12 (m, 2 H), 7,83 (t, J=5,66 Hz, 2 H), 8,87 (s, 1 H um isômero), 8,95 (s, 1 H um isômero). MS: 389,3 (M+1).
126		<i>trans</i> -(±)- <i>N</i> -[(2-({3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclohexil]-4-clorobenzamida	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 0,82-1,18 (m, 3 H), 1,22-1,44 (m, 2 H), 1,44-1,85 (m, 9 H), 1,91 (t, J=10,84 Hz, 1 H), 2,06 (dd, J=12,79, 6,74 Hz, 1 H), 2,34-2,46 (m, 1 H), 2,50-2,73 (m, 2 H), 3,04-3,47 (m, 4 H), 3,73 (dq, J=5,44, 1,57 Hz, 2 H um isômero), 3,98 (dt, J=5,66, 1,37 Hz, 2 H um isômero), 5,09-5,34 (m, 2 H), 5,73-6,00 (m, 1 H), 7,35-7,40 (m, 2 H), 7,78 (dd, J=8,59, 2,15 Hz, 2 H), 8,92 (s, 1 H um isômero), 9,00 (s, 1 H um isômero). MS: 405,3 (M+1).
127		<i>trans</i> -(±)- <i>N</i> -[2-({3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclohexil]-4-[(di-til-amino)-metil]-benzamida	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 0,82-1,00 (m, 1 H), 1,03 (t, J=7,13 Hz, 6 H), 1,06-1,51 (m, 4 H), 1,52-1,95 (m, 10 H), 2,04 (ddd, J=12,94, 8,35, 1,56 Hz, 1 H), 2,35-2,45 (m, 1 H), 2,50 (q, J=7,23 Hz, 4 H), 2,54-2,67 (m, 2 H), 3,03 (d, J=11,72 Hz, 1 H um isômero), 3,12 (d, J=6,25 Hz, 1 H), 3,22 (dd, J=9,18, 7,81 Hz, 1 H um isômero), 3,26 (d, J=10,35 Hz, 1 H um

			isômero), 3,34 (dd, J=9,18, 5,08 Hz, 1 H um isômero), 3,38-3,48 (m, 1 H), 3,59 (s, 2 H), 3,72 (dt, J=5,47, 1,37 Hz, 2 H um isômero), 3,98 (dt, J=5,66, 1,37 Hz, 2 H um isômero), 5,06-5,35 (m, 2 H), 5,71-6,00 (m, 1 H), 7,37 (d, J=7,81 Hz, 2 H), 7,77 (d, J=8,20 Hz, 2 H), 8,76 (s, 1 H um isômero), 8,86 (s, 1 H um isômero). MS: 456,3 (M+1).
128		<i>trans</i> -(±)- <i>N</i> -[2-((3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il)-metil)-ciclo-hexil]-4-[(4-metil-piperazin-1-il)-metil]-benzamida	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 0,82-1,51 (m, 6 H), 1,52-1,93 (m, 9 H), 2,00-2,09 (m, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 2,35-2,68 (m, 10 H), 3,04 (d, J=10,16 Hz, 1 H um isômero), 3,11 (d, J=6,25 Hz, 1 H), 3,23 (dd, J=9,18, 7,81 Hz, 1 H um isômero), 3,27 (d, J=9,96 Hz, 1 H um isômero), 3,34 (dd, J=9,28, 5,18 Hz, 1 H um isômero), 3,38-3,47 (m, 1 H), 3,52 (s, 2 H um isômero), 3,53 (s, 2 H um isômero), 3,72 (dt, J=5,47, 1,46 Hz, 2 H um isômero), 3,98 (dt, J=5,66, 1,37 Hz, 2 H um isômero), 5,07-5,34 (m, 2 H), 5,71-6,00 (m, 1 H), 7,36 (d, J=8,40 Hz, 2 H), 7,77 (d, J=8,20 Hz, 2 H), 8,76 (d, J=2,54 Hz, 1 H um isômero), 8,85 (d, J=2,73 Hz, 1 H um isômero). MS: 483,3 (M+1).

Exemplo 129. *trans*-(±)-[2-((3*R*)-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil]-6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotinamida

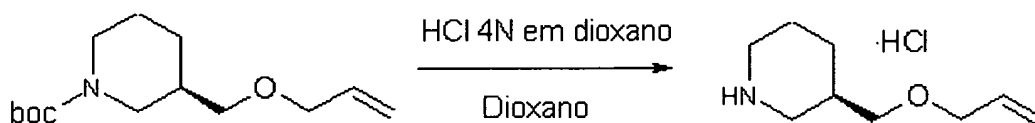


Etapa A: A preparação de (3*R*)-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butila



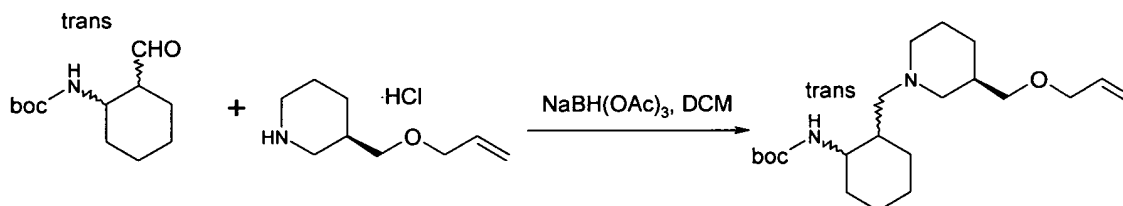
O composto título foi preparado seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 115 (Etapa A). O produto foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

5 Etapa B: A preparação de cloridrato de (3*R*)-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidina



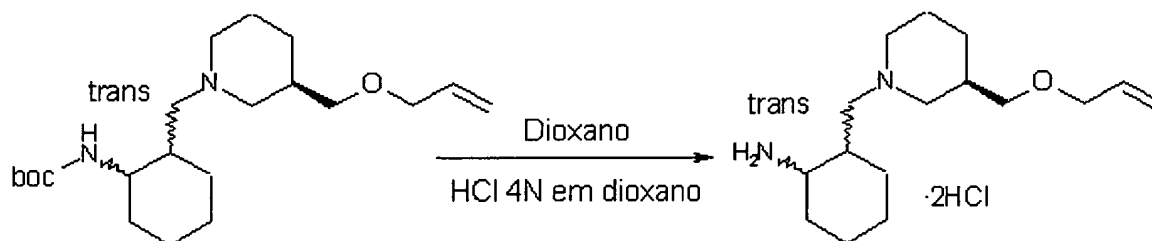
Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 97 Etapa B, o sal de cloridrato de o composto título foi obtido como um sólido branco em um rendimento de 80% sobre 2 etapas (397mg).

10 Etapa C: A preparação de *trans*-(±)-[2-((3*R*)-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil]-carbamato de *tert*-butila



O composto título foi preparado seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 89 Etapa C. O produto foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

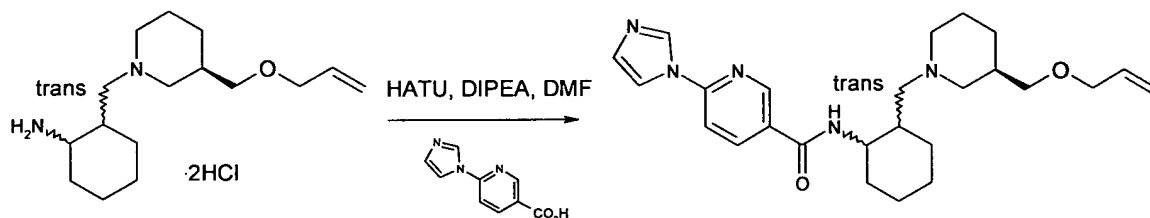
15 Etapa D: A preparação de cloridrato de *trans*-(±)-[2-((3*R*)-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil]-amina



O composto título foi preparado seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 89 Etapa D. O produto foi usado diretamente na

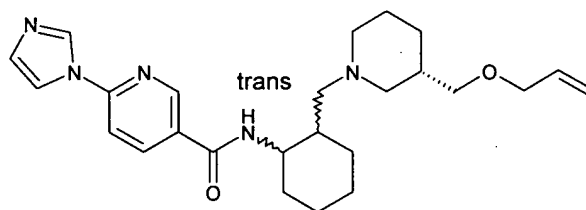
etapa seguinte sem purificação adicional. MS (M+1): 267,2.

Etapa E: A preparação de *trans*-(±)-[2-((3*R*)-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil]-6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotinamida

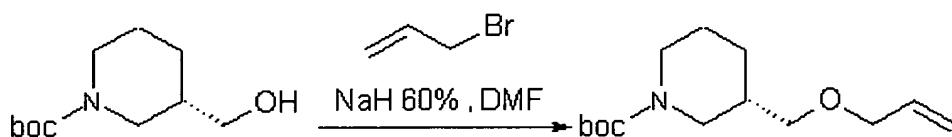


Segundo o procedimento descrito em Exemplo 2, a base livre do composto título foi obtida como um sólido branco em um rendimento de 36% sobre as 3 etapas (130 mg). MS (M+1): 438,3. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D): δ ppm 0,86-1,02 (m, 1 H), 1,08-1,80 (m, 13 H), 1,94 (t, J=10,74 Hz, 1 H), 2,10 (dd, J=13,28, 4,88 Hz, 1 H), 2,42 (t, J=10,25 Hz, 1 H), 2,56-2,75 (m, 2 H), 3,06-3,18 (m, 1 H e um diast 1H) 3,24 (dd, J=9,18, 8,01 Hz, um diast 1 H), 3,32-3,48 (m, 1 H), 3,38 (dd, J=9,28, 4,98 Hz, 1 H), 3,71 (d, J=5,47 Hz, 1 H), 3,99 (dt, J=5,81, 1,29 Hz, 1 H), 5,01-5,11 (m, 1 H), 5,22 (dq, J=10,35, 1,46, 1,17 Hz, um diast 1 H), 5,30 (dq, J=17,26, 1,60 Hz, um diast 1 H), 5,70 (ddt, J=17,19, 10,55, 5,47 Hz, um diast 1 H), 5,94 (ddt, J=17,19, 10,35, 5,66 Hz, um diast 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,39 (ddd, J=8,59, 1,76, 0,78 Hz, 1 H), 7,68 (dt, J=6,05, 1,17 Hz, 1 H), 8,28-8,32 (m, 1 H), 8,41 (d, J=7,42 Hz, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 9,21 (s, um diast 1 H), 9,29 (s, um diast 1 H).

Exemplo 130. trans-(±)-[2-((3*S*)-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil]-6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotinamida

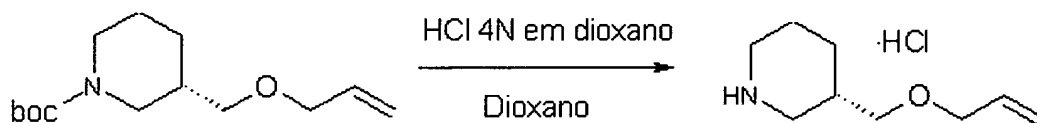


Etapa A: A preparação de (3*S*)-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila



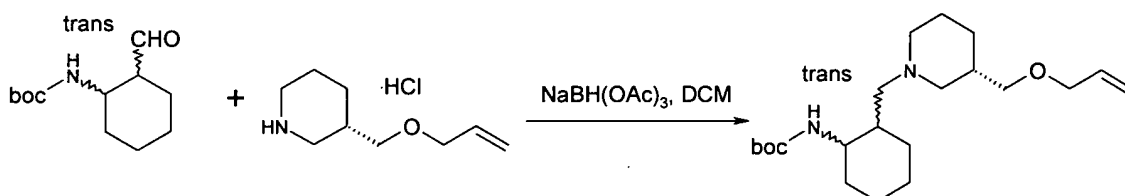
O composto título foi preparado seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 115 (Etapa A). O produto foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

5 Etapa B: A preparação de cloridrato de (3*S*)-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidina



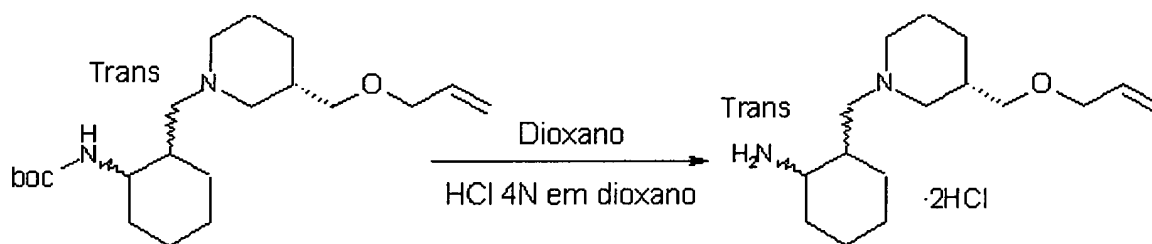
Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 97 Etapa B, o sal de cloridrato de o composto título foi obtido como um sólido branco em um rendimento de 75% sobre 2 etapas (372mg).

10 Etapa C: A preparação de trans-(±)-[2-((3*S*)-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil]-carbamato de *tert*-butila



O composto título foi preparado seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 89 Etapa C. O produto foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

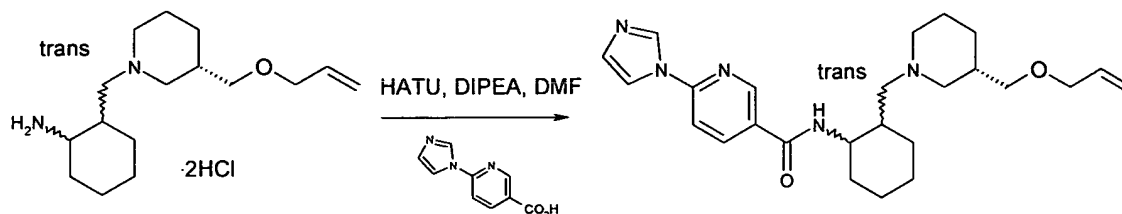
15 Etapa D: A preparação de cloridrato de trans-(±) [2-((3*S*)-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil]-amina



O composto título foi preparado seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 89 Etapa D. O produto foi usado diretamente na

etapa seguinte sem purificação adicional. MS (M+1): 267,2.

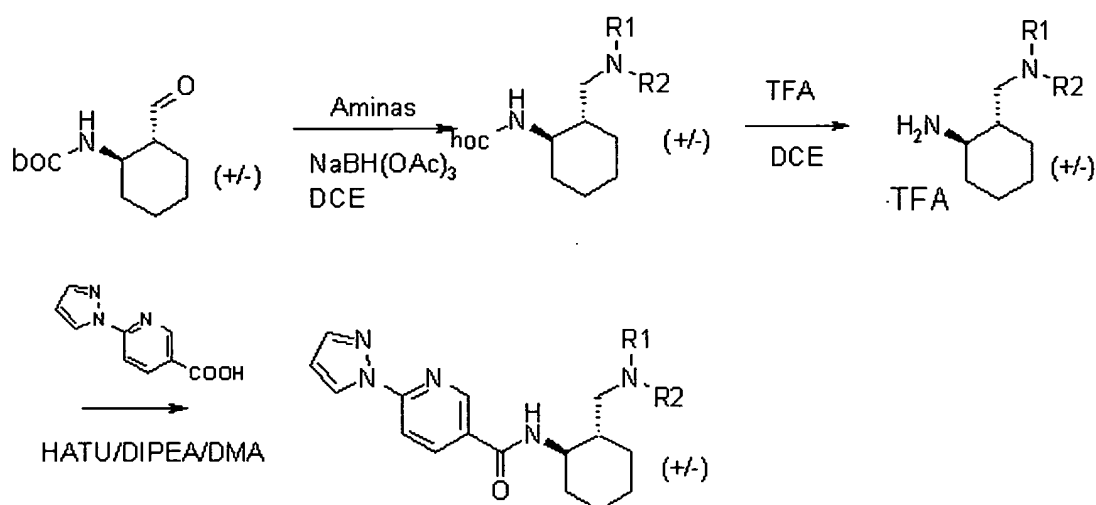
Etapa E: A preparação de *trans*-(±) [2-((3*S*)-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil]-6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotinamida



Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 2, a base livre

5 do composto título foi obtida como um sólido branco em um rendimento de 41% sobre as 3 etapas (205 mg). MS (M+1): 438,3. MS (M+1): 438,3. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D): δ ppm 0,86-1,02 (m, 1 H), 1,08-1,80 (m, 13 H), 1,94 (t, J=10,74 Hz, 1 H), 2,10 (dd, J=13,28, 4,88 Hz, 1 H), 2,42 (t, J=10,25 Hz, 1 H), 2,56-2,75 (m, 2 H), 3,06-3,18 (m, 1 H e um diast 1H) 3,24 (dd, J=9,18, 8,01 Hz, um diast 1 H), 3,32-3,48 (m, 1 H), 3,38 (dd, J=9,28, 4,98 Hz, 1 H), 3,71 (d, J=5,47 Hz, 1 H), 3,99 (dt, J=5,81, 1,29 Hz, 1 H), 5,01-5,11 (m, 1 H), 5,22 (dq, J=10,35, 1,46, 1,17 Hz, um diast 1 H), 5,30 (dq, J=17,26, 1,60 Hz, um diast 1 H), 5,70 (ddt, J=17,19, 10,55, 5,47 Hz, um diast 1 H), 5,94 (ddt, J=17,19, 10,35, 5,66 Hz, um diast 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,39 (ddd, J=8,59, 1,76, 0,78 Hz, 1 H), 7,68 (dt, J=6,05, 1,17 Hz, 1 H), 8,28-8,32 (m, 1 H), 8,41 (d, J=7,42 Hz, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 9,21 (s, um diast 1 H), 9,29 (s, um diast 1 H).

Exemplos 131-145

Procedimento:

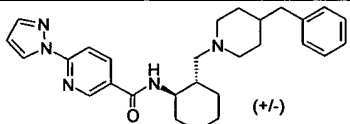
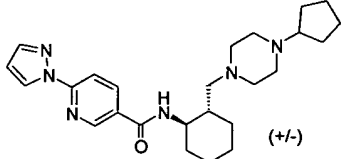
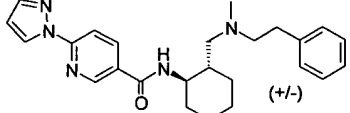
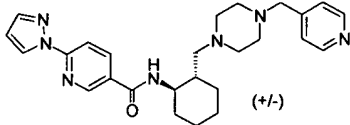
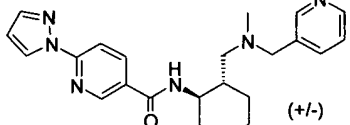
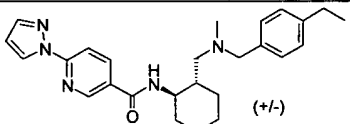
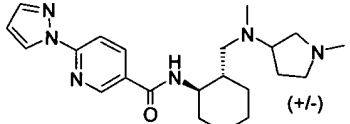
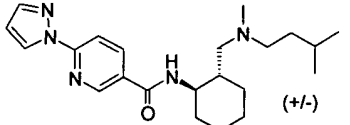
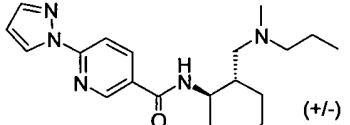
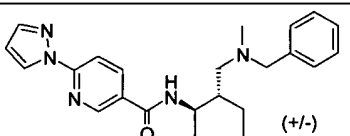
Em um formato de placa, uma solução 0,30M de amina em diclorometano (0,80 mL, 0,22 mmol) foi adicionada em uma solução 0,40M de *trans*-(+/-)-[2-formil-ciclo-hexil]-carbamato de *terc*-butila em diclorometano (0,50 mL, 0,20 mmol). Triacetóxi-boro-hidreto de sódio sólido (85 mg, 0,40 mmol) foi adicionado nas misturas reacionais. As misturas foram agitadas na temperatura ambiente por 72 horas. Uma solução de hidróxido de sódio 1N (0,45 mL, 0,45 mmol) foi adicionada. As misturas foram filtradas em Hydromatrix e lavadas com diclorometano. As misturas foram concentradas.

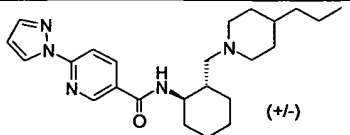
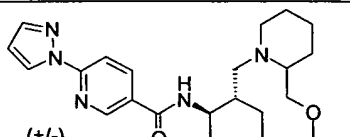
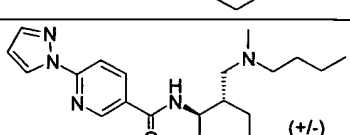
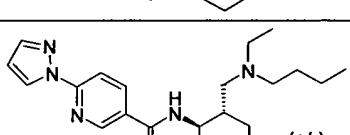
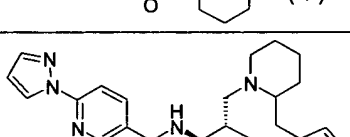
Os compostos brutos foram dissolvidos em diclorometano (0,80 mL) e ácido trifluoroacético (0,15 mL) foi adicionado. As reações foram agitadas na temperatura ambiente por 8 horas e concentradas.

Uma solução 0,2M de ácido 6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotínico em dimetil-acetamida (1,1 mL, 0,22 mmol) foi adicionada nos compostos brutos, seguido por diisopropil-etil-amina (0,14 mL, 0,8 mmol) e uma solução 0,55M de HATU em dimetil-acetamida (0,41 mL, 0,22 mmol). As reações foram agitadas na temperatura ambiente por 16 horas e concentradas. Os compostos brutos foram dissolvidos em 0,60 mL de diclorometano. Uma solução de hidróxido de sódio 1N (0,20 mL) foi adicionada. As misturas foram filtradas

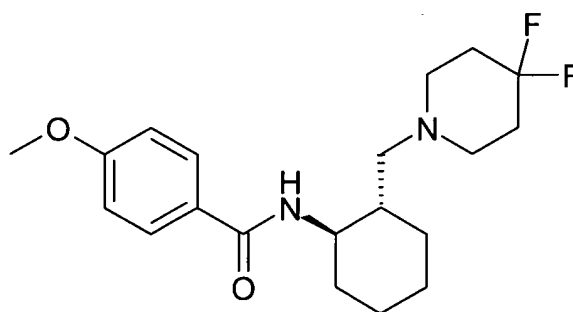
em Hydromatrix e lavadas três vezes com diclorometano. As misturas foram concentradas.

Os compostos foram purificados por LC preparativa em fase reversa de pH alto - MS.

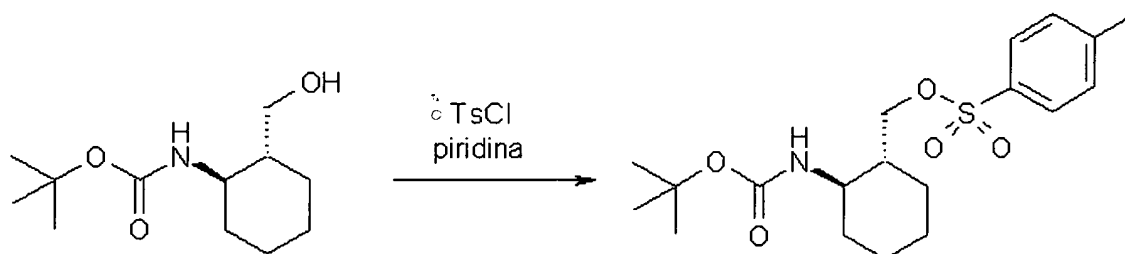
Ex. No.	Estrutura	Nome	MS (M+1)	Tempo de retenção (min)
131		<i>trans</i> -(+/-)- <i>N</i> -{2-[(4-benzil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-6-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-nicotinamida	457,87	2,19
132		<i>trans</i> -(+/-)- <i>N</i> -{2-[(4-ciclo-pentil-piperazin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-6-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-nicotinamida	436,89	1,57
133		<i>trans</i> -(+/-)- <i>N</i> -(2-{[metil-(2-fenil-etil)-amino]-metil}-ciclo-hexil)-6-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-nicotinamida	417,88	1,87
134		<i>trans</i> -(+/-)-6-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)- <i>N</i> -(2-{[4-(piridin-4-il)-metil]-piperazin-1-il)-metil}-ciclo-hexil)-nicotinamida	459,92	1,34
135		<i>trans</i> -(+/-)- <i>N</i> -(2-{[metil-(piridin-3-il)-metil]-amino]-metil}-ciclo-hexil)-6-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-nicotinamida	404,86	1,36
136		<i>trans</i> -(+/-)- <i>N</i> -(2-{[(4-etil-benzil)-(metil)-amino]-metil}-ciclo-hexil)-6-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-nicotinamida	431,88	2,07
137		<i>trans</i> -(+/-)- <i>N</i> -(2-{[metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino]-metil}-ciclo-hexil)-6-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-nicotinamida	396,89	1,27
138		<i>trans</i> -(+/-)- <i>N</i> -(2-{[metil-(3-metil-butil)-amino]-metil}-ciclo-hexil)-6-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-nicotinamida	383,91	1,92
139		<i>trans</i> -(+/-)- <i>N</i> -(2-{[metil-(propil)-amino]-metil}-ciclo-hexil)-6-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-nicotinamida	355,95	1,64
140		<i>trans</i> -(+/-)- <i>N</i> -(2-{[benzil-(metil)-amino]-metil}-ciclo-hexil)-6-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-nicotinamida	403,86	1,83

141		<i>trans</i> -(+/-)- <i>N</i> -{2-[(4-propil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-6-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-nicotinamida	409,9	2,24
142		<i>trans</i> -(+/-)- <i>N</i> -(2-{[2-(metóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-6-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-nicotinamida	411,88	1,78
143		<i>trans</i> -(+/-)- <i>N</i> -(2-{[butil-(metil)-amino]-metil}-ciclo-hexil)-6-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-nicotinamida	369,91	1,8
144		<i>trans</i> -(+/-)- <i>N</i> -(2-{[butil-(etil)-amino]-metil}-ciclo-hexil)-6-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-nicotinamida	383,93	1,96
145		<i>trans</i> -(+/-)-6-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)- <i>N</i> -(2-{[2-(3-tienil-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-nicotinamida	463,81	2,09

Exemplo 146. *trans*-(+/-)-*N*-{2-[(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-4-metóxi-benzamida



Etapa A: A preparação de 4-metil-benzo-sulfonato de *trans*-(+/-)-{2-[(*tert*-butóxi-carbonil)-amino]-ciclo-hexil}-metila

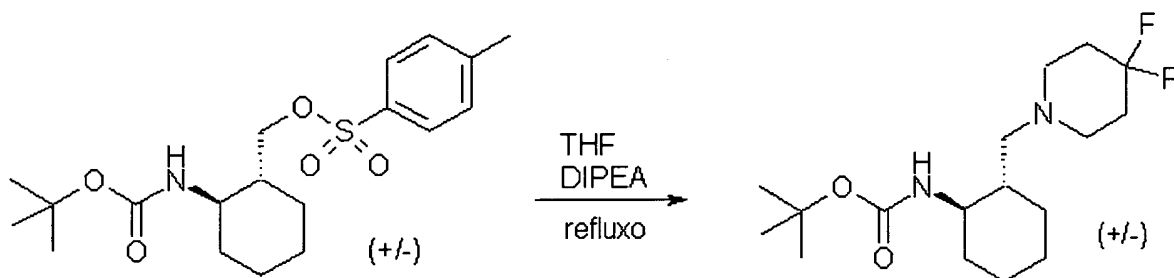


5

Em uma solução de 2,41 g (10,6 mmol) de *trans*-(+/-)-[2-(hidróxi-metil)-ciclo-hexil]-carbamato de *tert*-butila (Exemplo 89, etapa A) em piridina seco (20 mL) foi adicionado cloreto de Tosila (2,53 g, 13,25 mmol) a 0°C, a mistura reacional foi agitada a 0°C por 5 h e então na

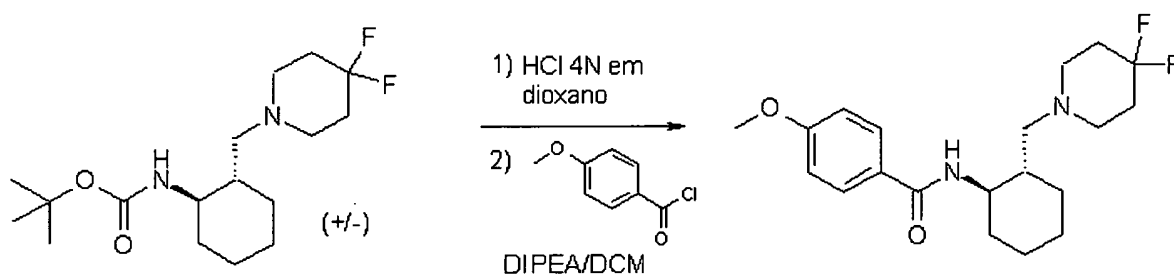
temperatura ambiente por 48h. Água gelada foi adicionada, extraído com DCM (50 mL), seco sobre Na₂SO₄. Após remoção do solvente, o resíduo foi purificado com cromatografia flash para dar o composto título como sólidos brancos (4,02 g, 87%).

- 5 Etapa B: A preparação de *trans*-(+/-)-{2-[(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-carbamato de *tert*-butila



- 10 Em uma solução de 4-metil-benzeno-sulfonato de *trans*-(+/-)-{2-[(*tert*-butóxi-carbonil)-amino]-ciclo-hexil}-metila (192 mg, 0,5 mmol) in THF (5 mL) foi adicionado cloridrato de 4,4-difluoro-piperidina (95 mg, 0,6 mmol) seguido por DIPEA (1,5 mmol). A solução foi refluxada por 5h. Após ser esfriada para temperatura ambiente, DCM (30 mL) foi adicionado, extraído com NaOH 1N (10 mL), seca sobre Na₂SO₄. Após remoção do solvente, o produto bruto foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

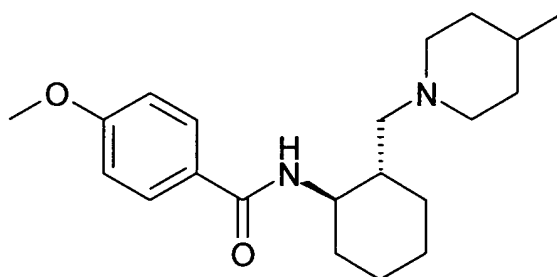
- 15 Etapa C: A preparação de *trans*-(+/-)-*N*-{2-[(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-4-metóxi-benzamida



- 20 Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 89 (etapas D a E), o composto título foi obtido como um sólido branco em um rendimento de 27% sobre 2 etapas (32 mg, sal de TFA). MS (M+1): 367,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 1,22-1,63 (m, 4 H), 1,78-1,90 (m, 2 H), 1,93-

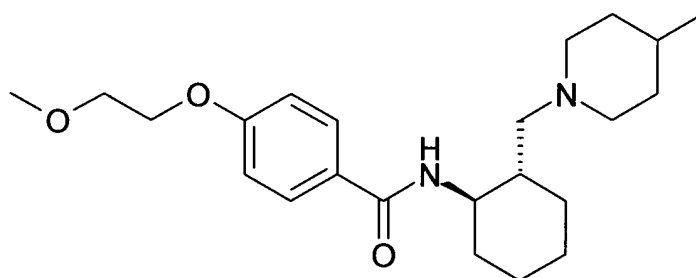
2,03 (m, 2 H), 2,04-2,12 (m, 1 H), 2,26-2,45 (m, 4 H), 3,10-3,20 (m, 2 H), 3,25-3,29 (m, 1 H), 3,33-3,45 (m, 1 H), 3,54-3,68 (m, 1 H), 3,73-3,83 (m, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 7,00 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 7,83 (d, J=8,79 Hz, 2 H).

Exemplo 147. *trans*-(+/-)-4-metóxi-*N*-{2-[(4-metil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-benzamida



Seguindo o mesmo procedimento descrito em Exemplo 146 (etapas B e C), o composto título foi obtido como seu sal de TFA (18 mg, 16% para 3 etapas). MS (M+1): 345,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 0,99 (d, J=6,45 Hz, 3 H), 1,21-1,56 (m, 6 H), 1,60-1,73 (m, 1 H), 1,77-1,90 (m, 4 H), 1,91-2,01 (m, 2 H), 2,01-2,10 (m, 1 H), 2,73-2,87 (m, 1 H), 2,95-3,17 (m, 3 H), 3,37-3,47 (m, 1 H), 3,59-3,67 (m, 1 H), 3,73-3,82 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 7,00 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 7,82 (d, J=8,79 Hz, 2 H).

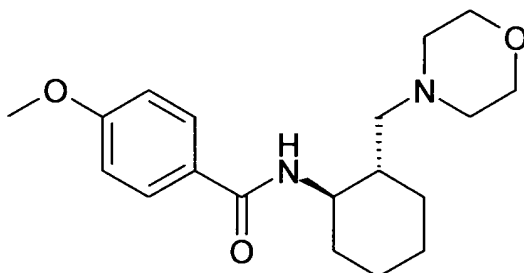
Exemplo 148. *trans*-(+/-)-4-(2-metóxi-etóxi)-*N*-{2-[(4-metil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-benzamida



Seguindo o mesmo procedimento descrito em Exemplo 146 (etapas B e C), o composto título foi obtido como seu sal de TFA (14 mg, 11% para 3 etapas). MS (M+1): 389,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 0,99 (d, J=6,44 Hz, 3 H), 1,22-1,58 (m, 6 H), 1,62-1,74 (m, 1 H), 1,76-1,91 (m, 4 H), 1,91-2,01 (m, 2 H), 2,02-2,12 (m, 1 H), 2,71-2,86 (m, 1 H), 2,97-3,17 (m, 3 H), 3,38-3,48 (m, 1 H), 3,41-3,44 (m, 3 H), 3,58-3,69 (m, 1

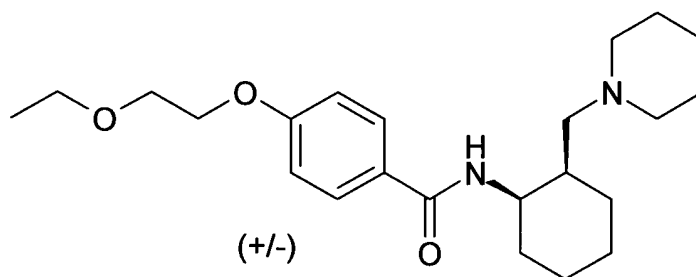
H), 3,73-3,83 (m, 3 H), 4,11-4,22 (m, 2 H), 7,02 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 7,82 (d, J=8,79 Hz, 2 H).

Exemplo 149. *trans*-(+/-)-4-metóxi-*N*-[2-(morfolin-4-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida

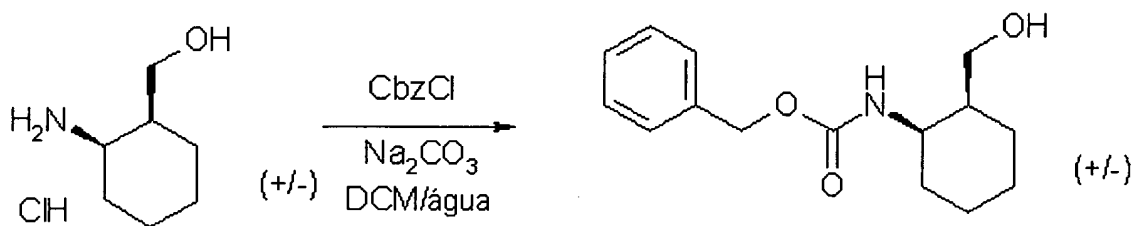


5 Seguindo o mesmo procedimento descrito em Exemplo 146 (etapas B e C), o composto título foi obtido como seu sal de TFA (42 mg, 31% para 3 etapas). MS (M+1): 333,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 1,20-1,61 (m, 4 H), 1,78-1,91 (m, 2 H), 1,93-2,03 (m, 2 H), 2,04-2,13 (m, 1 H), 2,97-3,14 (m, 2 H), 3,15-3,27 (m, 2 H), 3,39 (d, J=12,20 Hz, 1 H),
10 3,57 (d, J=12,20 Hz, 1 H), 3,73-3,84 (m, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,94-4,08 (m, 2 H), 7,00 (d, J=8,89 Hz, 2 H), 7,83 (d, J=8,89 Hz, 2 H).

Exemplo 150. *cis*-(+/-)-4-(2-etóxi-etóxi)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida



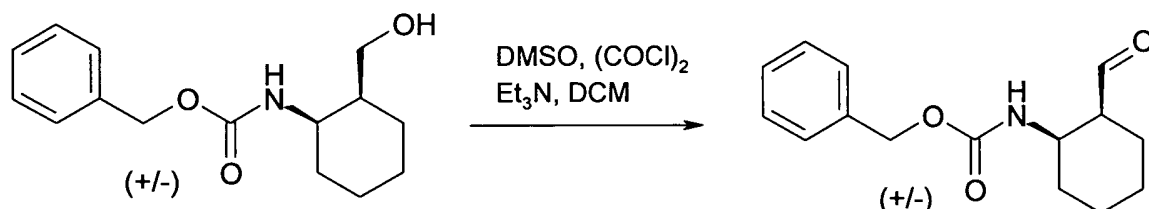
15 Etapa A. A preparação de *cis*-(+/-)-[2-(hidróxi-metil)-ciclo-hexil]-carbamato de benzila



Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 1 (Etapa B),

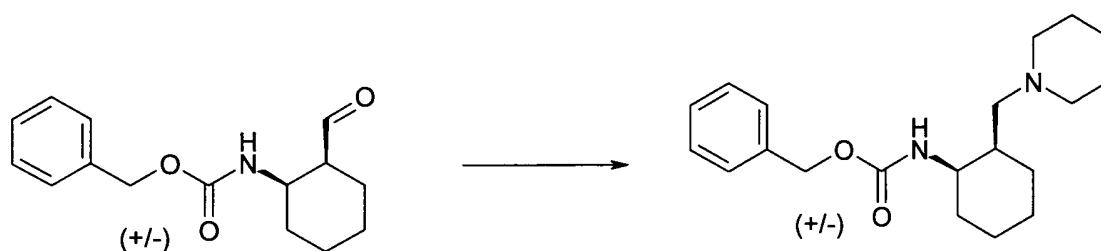
612 mg de cloridrato de (+/-) *cis*-[2-amino-ciclo-hexil]-metanol (3,69 mmol) foi tratado com Na_2CO_3 e cloro-formiato de benzila para dar *cis*-(+/-)-[2-(hidróxi-metil)-ciclo-hexil]-carbamato de benzila bruto 0,95 g (98%).

5 Etapa B. A preparação de *cis*-(+/-)-[2-formil-ciclo-hexil]-carbamato de benzila



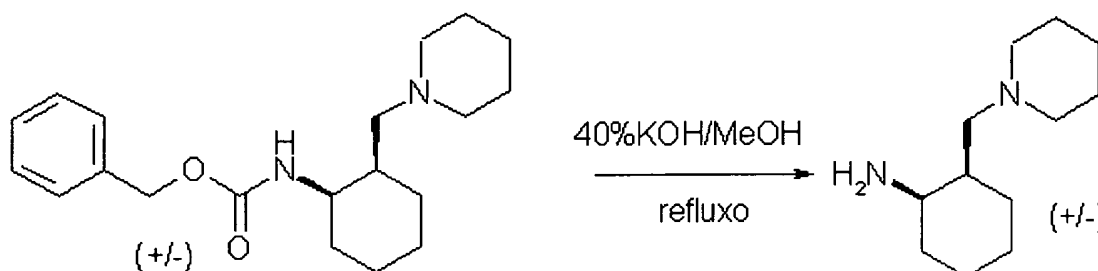
Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 89 (etapa B), obteve-se *cis*-(+/-)-[2-formil-ciclo-hexil]-carbamato de benzila bruto 923 mg (98%), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

10 Etapa C. A preparação de *cis*-(+/-)-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-carbamato de benzila



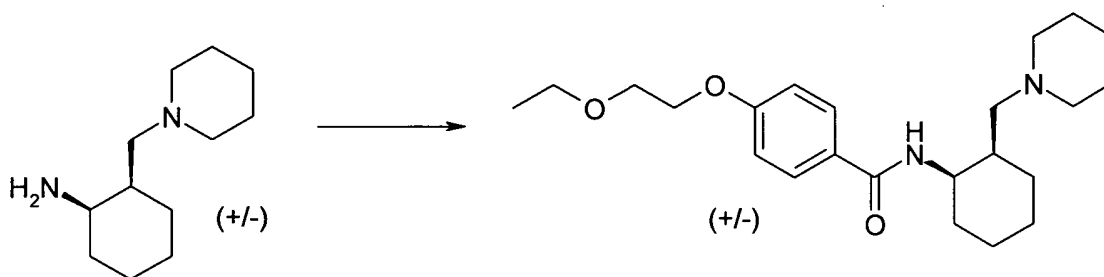
15 Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 89 (etapa C), *cis*-(+/-)-[2-formil-ciclo-hexil]-carbamato de benzila de etapa B (1,8 mmol) foi tratado com $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ para dar *cis*-(+/-)-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-carbamato de benzila 520 mg (88%), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Etapa D. A preparação de *cis*-(+/-)-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-amina



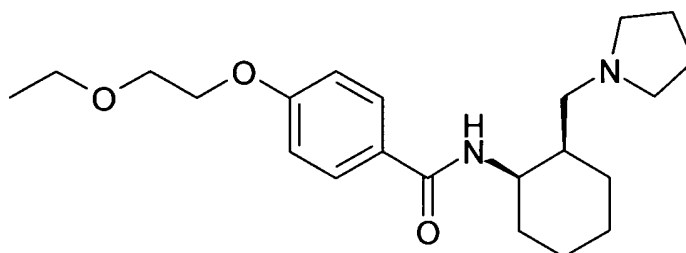
A solução de *cis*-(+/-)-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-carbamato de benzila bruto (0,3 mmol) em KOH 40% / MeOH (8 mL, 1:1 v/v) foi agitada sob refluxo por 5h. A mistura reacional foi esfriada para temperatura ambiente, extraída com DCM (3 x 10 mL), seca sobre Na₂SO₄,
 5 concentrada para dar *cis*-(+/-)-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-amina bruta (50 mg, 85%), que foi usada na etapa seguinte sem purificação adicional.

Etapa E. A preparação de *cis*-(+/-)-4-(2-etóxi-etóxi)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida



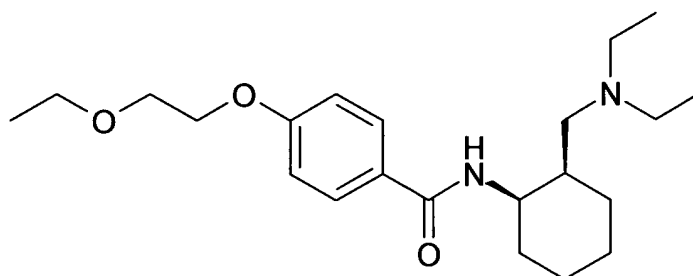
10 Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 2, a *cis*-(+/-)-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-amina bruta de etapa D foi convertida em amida para dar *cis*-(+/-)-4-(2-etóxi-etóxi)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida (49 mg, 38%). MS (M+1): 389,0. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D): δ ppm 1,25 (t, J=6,95 Hz, 3 H), 1,31-1,61 (m, 4 H),
 15 1,63-1,78 (m, 4 H), 1,82-2,02 (m, 6 H), 2,30-2,44 (m, 1 H), 2,73-2,90 (m, 2 H), 2,91-3,02 (m, 2 H), 3,36-3,49 (m, 1 H), 3,54-3,60 (m, 1 H), 3,61 (q, J=6,95 Hz, 2 H), 3,78-3,85 (m, 2 H), 4,14-4,20 (m, 2 H), 4,23-4,31 (m, 1 H), 6,97 (d, J=8,40 Hz, 2 H), 7,09 (d, J=7,03 Hz, 1 H), 7,80 (d, J=8,40 Hz, 2 H).

20 **Exemplo 151.** *cis*-(+/-)-4-(2-etóxi-etóxi)-*N*-[2-(pirrolidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida



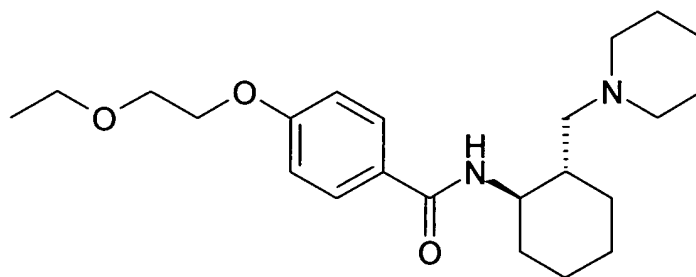
Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 150 (de etapa C a Etapa E), obteve-se *cis*-(+/-)-4-(2-etóxi-etóxi)-*N*-[2-(pirrolidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida (38 mg, 27% para 3 etapas) como seu sal de TFA. MS (M+1): 375,0. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D): δ ppm. 1,25 (t, J=6,99 Hz, 3 H), 1,29-1,58 (m, 3 H), 1,64-1,82 (m, 4 H), 1,83-1,94 (m, 1 H), 2,02-2,19 (m, 4 H), 2,18-2,29 (m, 1 H), 2,95-3,14 (m, 4 H), 3,61 (q, J=6,99 Hz, 2 H), 3,66-3,78 (m, 2 H), 3,79-3,85 (m, 2 H), 4,14-4,21 (m, 2 H), 4,27-4,38 (m, 1 H), 6,86 (d, J=8,01 Hz, 1 H), 6,97 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 7,76 (d, J=8,79 Hz, 2 H).

10 **Exemplo 152. *cis*-(+/-)-*N*-{2-[(dietil-amino)-metil]-ciclo-hexil}-4-(2-etóxi-etóxi)-benzamida**

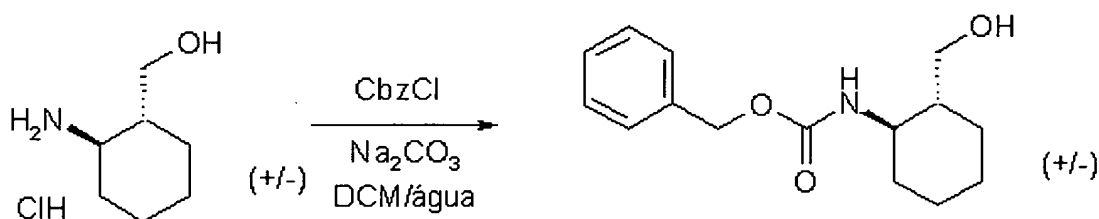


Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 150 (de etapa C a Etapa E), obteve-se *cis*-(+/-)-*N*-{2-[(dietil-amino)-metil]-ciclo-hexil}-4-(2-etóxi-etóxi)-benzamida (24 mg, 16% para 3 etapas) como seu sal de TFA. MS (M+1): 377,0. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 1,20 (t, J=7,03 Hz, 3 H) 1,24-1,37 (m, 7 H) 1,43-1,56 (m, 2 H) 1,61-1,71 (m, 1 H) 1,74-1,91 (m, 4 H) 2,20-2,31 (m, J=3,71 Hz, 1 H) 2,73-2,88 (m, 1 H) 2,92-3,01 (m, 1 H) 3,05-3,16 (m, 1 H) 3,18-3,26 (m, 2 H) 3,36-3,47 (m, 1 H) 3,58 (q, J=6,97 Hz, 2 H) 3,75-3,81 (m, 2 H) 4,11-4,21 (m, 2 H) 4,24-4,32 (m, 1 H) 7,02 (d, J=8,79 Hz, 2 H) 7,84 (d, J=8,79 Hz, 2 H)

20 **Exemplo 153. *trans*-(+/-)-4-(2-etóxi-etóxi)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida**

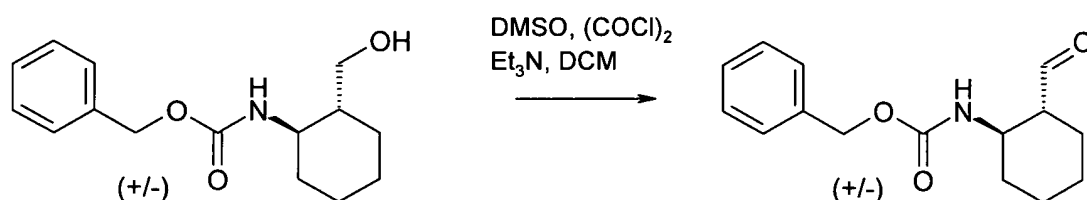


Etapa A. A preparação de *trans*-(+/-)-[2-(hidróxi-metil)-ciclo-hexil]-carbamato de benzila



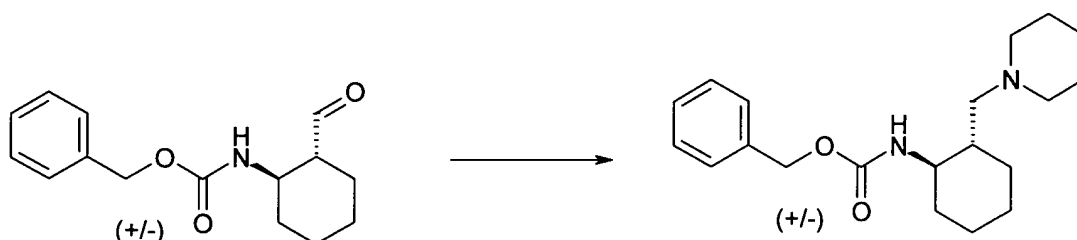
Segundo o mesmo procedimento do Exemplo 150 (Etapa A), 612 mg de cloridrato de *trans*-(+/-)-[2-amino-ciclo-hexil]-metanol (3,69 mmol) foi tratado com Na_2CO_3 e cloro-formiato de benzila para dar *trans*-(+/-)-[2-(hidróxi-metil)-ciclo-hexil]-carbamato de benzila bruto 0,92 g (95%).

Etapa B. A preparação de *trans*-(+/-)-[2-formil-ciclo-hexil]-carbamato de benzila



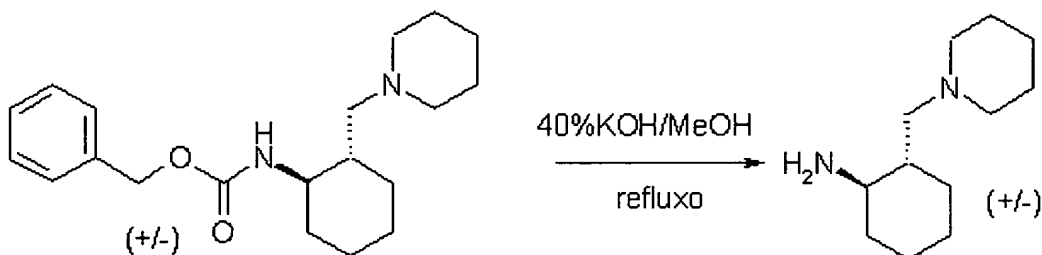
Segundo o mesmo procedimento do Exemplo 89 (etapa B), obteve-se *trans*-(+/-)-[2-formil-ciclo-hexil]-carbamato de benzila bruto 890 mg (97%), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Etapa C. A preparação de *trans*-(+/-)-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-carbamato de benzila



Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 89 (etapa C), o aldeído de etapa B (1,8 mmol) foi tratado com $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ para dar *trans*-(+/-)-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-carbamato de benzila bruto 543 mg (92%), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

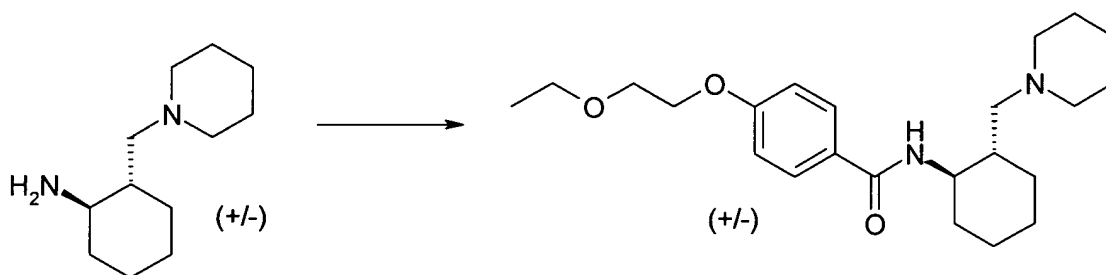
5 Etapa D. A preparação de *trans*-(+/-)-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-amina



A solução de *trans*-(+/-)-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-carbamato de benzila bruto (0,25 mmol) em KOH 40% / MeOH (6 mL, 1:1 v/v) foi agitada sob refluxo por 5h. A mistura reacional foi esfriada para temperatura ambiente, extraído com DCM (3 x 10 mL), seca sobre Na_2SO_4 , concentrada para dar *trans*-(+/-)-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]amina bruta, que foi usada na etapa seguinte sem purificação adicional.

10

Etapa E. A preparação de *trans*-(+/-)-4-(2-etóxi-etóxi)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida

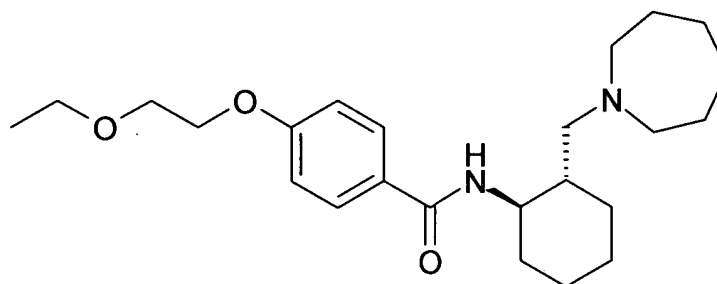


15 Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 2, a *trans*-(+/-)-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-amina bruta de etapa D foi convertida em amida para dar *trans*-(+/-)-*N*-{2-[(diethyl-amino)-metil]-ciclo-hexil}-4-(2-etóxi-etóxi)-benzamida (33 mg, 26% para 2 etapas) como seu sal de TFA. MS (M+1): 389,0. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D): δ ppm 1,25 (t, J=6,95 Hz, 3 H), 1,29-1,45 (m, 4 H), 1,69-1,90 (m, 6 H), 1,93-2,05 (m, 2 H),

20

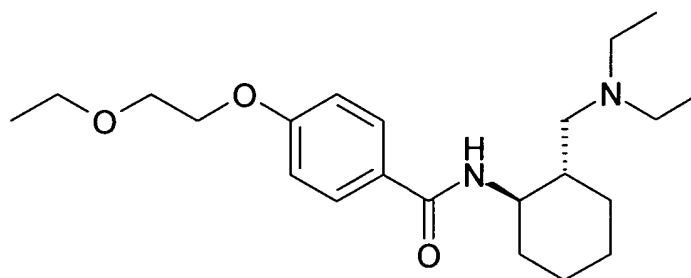
2,06-2,16 (m, 2 H), 2,53-2,66 (m, 2 H), 3,18-3,35 (m, 4 H), 3,61 (q, J=6,95 Hz, 2 H), 3,64-3,70 (m, 1 H), 3,77-3,83 (m, 2 H), 3,84-3,92 (m, 1 H), 4,14-4,19 (m, 2 H), 6,94 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 7,93 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 7,96 (d, J=7,03 Hz, 1 H).

5 **Exemplo 154. *trans*-(+/-)-*N*-[2-(azepan-1-il-metil)-ciclo-hexil]-4-(2-etóxi-etóxi)-benzamida**



Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 153 (de etapa C a Etapa E), obteve-se *trans*-(+/-)-*N*-[2-(azepan-1-il-metil)-ciclo-hexil]-4-(2-etóxi-etóxi)-benzamida (32 mg, 21% para 3 etapas) como seu sal de TFA. MS (M+1): 403,0. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 1,19 (t, J=7,03 Hz, 3 H), 1,26-1,54 (m, 4 H), 1,60-1,72 (m, 4 H), 1,75-1,91 (m, 7 H), 1,91-1,99 (m, 1 H), 2,05 (d, J=11,72 Hz, 1 H), 2,92-3,01 (m, 1 H), 3,10-3,20 (m, 2 H), 3,22-3,27 (m, 1 H), 3,39-3,49 (m, 2 H), 3,58 (q, J=7,03 Hz, 2 H), 3,70-3,76 (m, 1 H), 3,76-3,81 (m, 2 H), 4,12-4,20 (m, 2 H), 7,01 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 7,80 (d, J=8,79 Hz, 2 H).

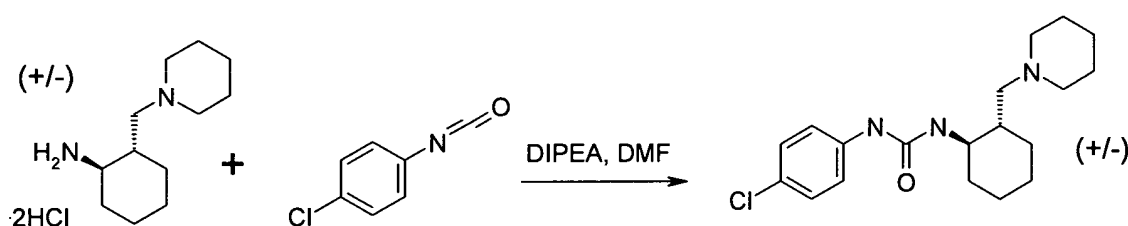
15 **Exemplo 155. *trans*-(+/-)-*N*-{2-[(dietil-amino)-metil]-ciclo-hexil}-4-(2-etóxi-etóxi)-benzamida**



Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 153 (de etapa C a Etapa E), obteve-se *trans*-(+/-)-*N*-{2-[(diethyl-amino)-metil]-ciclo-hexil}-4-

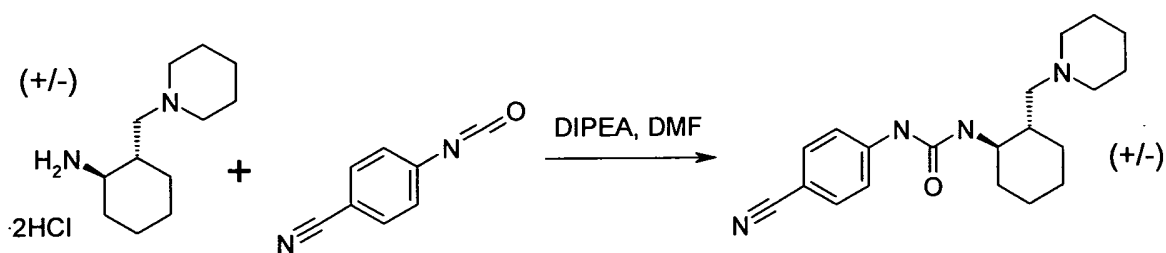
(2-etóxi-etóxi)-benzamida (28 mg, 19% para 3 etapas) como seu sal de TFA. MS (M+1): 377,0. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D4): δ ppm 1,16-1,24 (m, 6 H), 1,28 (t, J=7,13 Hz, 3 H), 1,30-1,61 (m, 4 H), 1,76-1,89 (m, 3 H), 1,90-1,98 (m, 1 H), 2,05 (d, J=11,91 Hz, 1 H), 2,95-3,05 (m, 1 H), 3,10-3,26 (m, 5 H), 3,58 (q, J=7,13 Hz, 2 H), 3,71-3,81 (m, 3 H), 4,11-4,20 (m, 2 H), 7,00 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 7,80 (d, J=8,79 Hz, 2 H).

Exemplo 156. *trans*-(+/-)-*N*-(4-clorofenil)-*N'*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-uréia



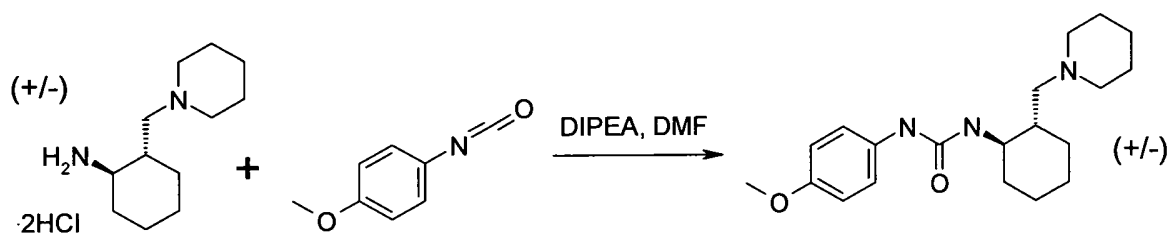
Diisopropil-etil-amina (0,127 mL, 0,732 mmol) foi adicionada em uma suspensão de sal de cloridrato de *trans*-(+/-)-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-amina (98 mg, 0,37 mmol) em DMF (2 mL). A mistura reacional foi adicionada em 1-cloro-4-isocianato-benzeno (54 mg, 0,36 mmol). A reação foi agitada na temperatura ambiente sob nitrogênio por 12 horas. A solução foi concentrada em vácuo. O produto foi purificado por LC preparativa / MS em pH alto (água e acetonitrila tamponada em pH10 com bicarbonato de amônio e hidróxido de amônio). O produto puro cristalizou das frações obtidas após LC preparativa / MS. A base livre do composto título foi obtida como agulhas brancas (30 mg, rendimento de 24%). MS (M+1): 350,3; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D): δ ppm 0,95-1,11 (m, 2 H), 1,18-1,38 (m, 2 H), 1,37-1,53 (m, 7 H), 1,55-1,76 (m, 5 H), 2,06 (dd, J=12,89, 2,15 Hz, 1 H), 2,23 (s, 1 H), 2,35 (dd, J=12,99, 9,67 Hz, 1 H), 2,39-2,44 (m, 1 H), 2,51 (s, 1 H), 3,21 (td, J=10,79, 3,22 Hz, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 7,21-7,32 (m, 4 H), 7,85 (s, 1 H).

Exemplo 157. *trans*-(+/-)-*N*-(4-ciano-fenil)-*N'*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-uréia



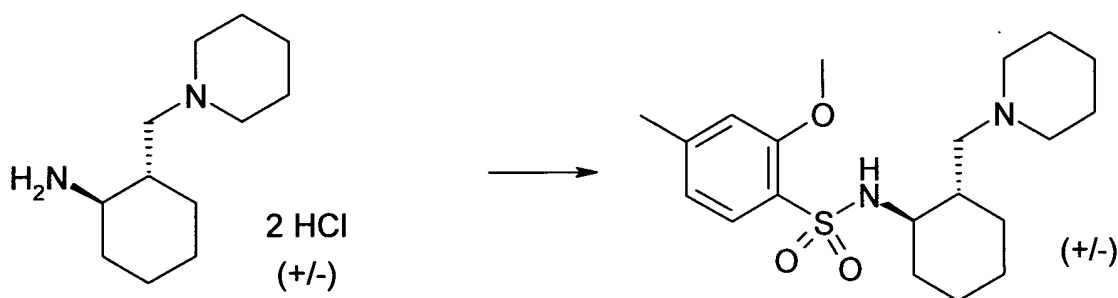
O procedimento descrito em Exemplo 156 foi seguido. As frações de LC preparativa / MS haviam sido evaporadas porque o produto não cristalizou. A base livre de *trans*-(+/-)-*N*-(4-ciano-fenil)-*N'*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-uréia foi obtida como um sólido branco (47 mg, rendimento 66%). MS (M+1): 341,3; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D): δ ppm 1,02-1,12 (m, 2 H), 1,21-1,38 (m, 2 H), 1,43-1,77 (m, 12 H), 2,14 (d, *J*=11,72 Hz, 1 H), 2,27-2,42 (m, 2 H), 2,43-2,51 (m, 1 H), 3,24 (td, *J*=10,89, 3,61 Hz, 1 H), 3,24 (td, *J*=10,89, 3,61 Hz, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 7,44-7,51 (m, 2 H), 7,51-7,57 (m, 2 H), 8,05 (s, 1 H).

10 **Exemplo 158. *trans*-(+/-)-*N*-(4-metóxi-fenil)-*N'*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-uréia**



15 Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 156, obteve-se a base livre de *trans*-(+/-)-*N*-(4-metóxi-fenil)-*N'*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-uréia (40 mg, 34%) como agulhas brancas. MS (M+1): 346,3; ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D): δ ppm 0,95-1,10 (m, 2 H), 1,17-1,32 (m, 2 H), 1,31-1,44 (m, 7 H), 1,55-1,73 (m, 5 H), 2,02 (dd, *J*=12,79, 2,64 Hz, 1 H), 2,19 (s, 1 H), 2,35 (dd, *J*=12,79, 9,08 Hz, 1 H), 2,37-2,47 (m, 2 H), 3,24 (s, 1 H), 3,78 (s, 3H), 5,91 (s, 1 H), 6,81-6,88 (d, *J*=8,98 Hz, 2 H), 7,22 (d, *J*=8,98 Hz, 2 H), 7,29 (s, 1 H).

20 **Exemplo 159. *trans*-(+/-)-2-metóxi-4-metil-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzeno-sulfonamida**

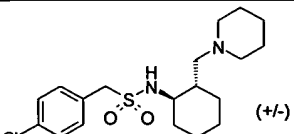


Em uma solução de cloridrato de *trans*-(+/-)-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-amina (81 mg, 0,3 mmol) em diclorometano (4 mL) foi adicionado cloreto de 2-metóxi-4-metil-benzo-sulfonila (66 mg, 0,3 mmol) seguido por trietil-amina (37mg, 0,36 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 5 h, extinta com água (5 mL), extraída com NaHCO₃ aq. saturado, seca sobre Na₂SO₄, concentrada para dar produto bruto que foi purificado com HPLC em fase reversa. O composto título foi obtido como sólidos brancos (84 mg, 74%). MS (M+1): 381,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D₄): δ ppm 0,82-0,95 (m, 1 H), 1,00-1,25 (m, 3 H), 1,40-1,50 (m, 3 H), 1,52-1,64 (m, 7 H), 1,69-1,84 (m, 2 H), 2,02 (dd, *J*=11,91, 6,25 Hz, 1 H), 2,22-2,35 (m, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 2,41-2,49 (m, 2 H), 2,69-2,79 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 6,87 (d, *J*=7,81 Hz, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 7,67 (d, *J*=7,81 Hz, 1 H).

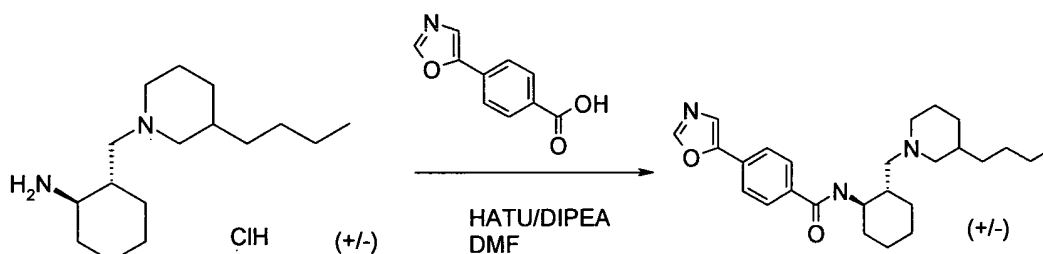
Exemplo 160-162

O mesmo procedimento descrito em Exemplo 151 foi seguido para preparar Exemplos 160-162.

Ex. No.	Estrutura	Nome	MS (M+1)	Tempo de retenção (min)
160		<i>trans</i> -(+/-)-3-({[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-amino}-sulfonil)-tiofeno-2-carboxilato de metila	400,8	1,88
161		<i>trans</i> -(+/-)-5-[2-(metil-tio)-pirimidin-4-il]- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-tiofeno-2-sulfonamida	466,7	2,2

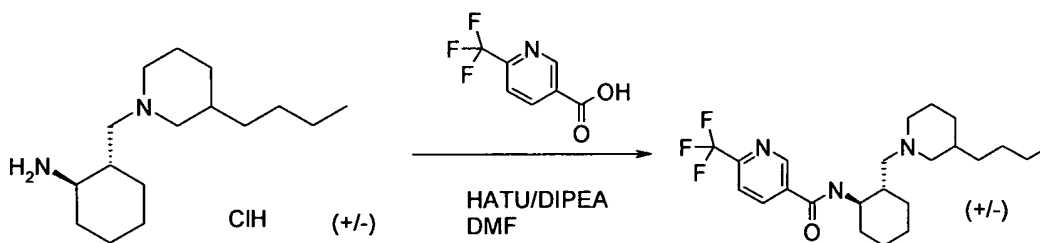
162		<i>trans</i> -(+/-)-1-(4-cloro-fenil)- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-metano-sulfonamida	384,79	2,12
-----	---	--	--------	------

Exemplo 163. *trans*-(+/-)-*N*-{2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-4-(1,3-oxazol-5-il)-benzamida



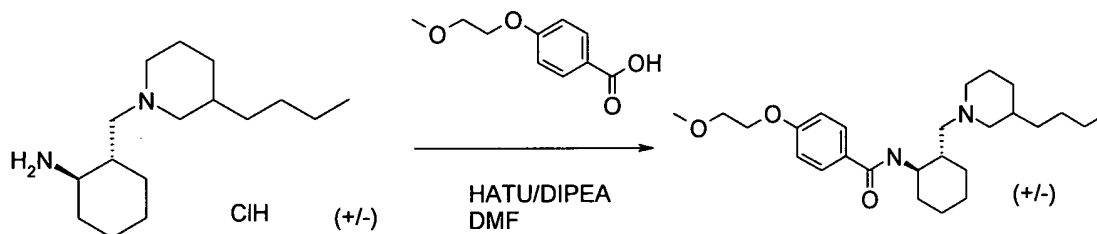
Em uma solução de cloridrato de *trans*-(+/-)-2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil-amina (72 mg, 0,25 mmol) em DMF seca (3 mL) foi adicionado ácido 4-(1,3-oxazol-5-il)-benzóico (56 mg, 0,3 mmol) seguido por HATU (114 mg, 0,3 mmol) e diisopropil-etil-amina (0,10 mL, 0,5 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 h, e a reação foi extinta com água (5 mL). O solvente foi removido em vácuo. DCM (15 mL) foi adicionado e a mistura foi lavada com NaHCO₃ saturado (10 mL) e salmoura (10 mL), seca sobre Na₂SO₄. O produto bruto foi purificado com HPLC em fase reversa para dar *trans*-(+/-)-*N*-{2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-4-(1,3-oxazol-5-il)-benzamida (52 mg, 49%) como pós brancos. MS (M+1): 424,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D₄) δ ppm 0,68-0,90 (m, 4 H), 0,98-1,17 (m, 4 H), 1,22-1,46 (m, 7 H), 1,50-1,62 (m, 2 H), 1,64-1,81 (m, 5 H), 1,81-2,01 (m, 2 H), 2,02-2,27 (m, 2 H), 2,34-2,53 (m, 1 H), 2,63-3,08 (m, 2 H), 3,48-3,69 (m, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,79-7,85 (m, 2 H), 7,86-7,92 (m, 2 H), 8,29 (d, J=1,56 Hz, 1 H).

Exemplo 164. *trans*-(+/-)-*N*-{2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-6-(trifluorometil)-nicotinamida



Em uma solução de cloridrato de *trans*-(+/-)-2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil-amina (72 mg, 0,25 mmol) em DMF seca (3 mL) foi adicionado ácido 6-(trifluorometil)-nicotínico (57 mg, 0,3 mmol) seguido por HATU (114 mg, 0,3 mmol) e diisopropil-etil-amina (0,10 mL, 0,5 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 h, e a reação foi extinta com água (5 mL). O solvente foi removido em vácuo. DCM (15 mL) foi adicionado e lavado com NaHCO₃ saturado (10 mL) e salmoura (10 mL), seco sobre Na₂SO₄. O produto bruto foi purificado com HPLC em fase reversa para dar *trans*-(+/-)-*N*-{2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-6-(trifluorometil)-nicotinamida (66 mg, 62%) como um pó branco. MS (M+1): 426,2. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D₄) δ ppm 0,75-0,82 (m, 2 H), 0,83-0,92 (m, 2 H), 0,98-1,18 (m, 5 H), 1,22-1,41 (m, 6 H), 1,46-1,59 (m, 2 H), 1,61-1,81 (m, 5 H), 1,82-1,99 (m, 1 H), 2,02-2,19 (m, 2 H), 2,33-2,46 (m, 1 H), 2,63-3,01 (m, 2 H), 3,52-3,69 (m, 1 H), 7,92 (d, J=8,20 Hz, 1 H), 8,34-8,44 (m, 1 H), 9,08 (d, J=4,10 Hz, 1 H).

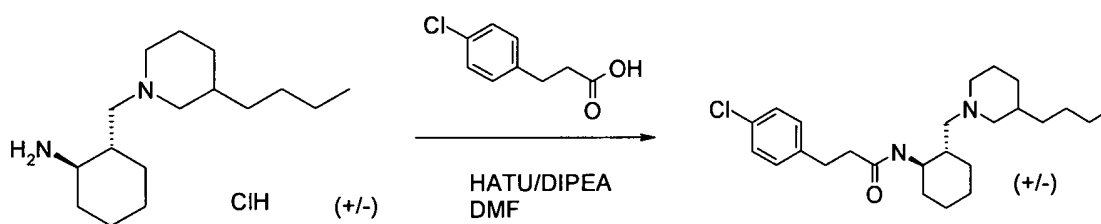
Exemplo 165. *trans*-(+/-)-*N*-{2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-4-(2-metóxi-etóxi)-benzamida



Em uma solução de cloridrato de *trans*-(+/-)-2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil-amina (72 mg, 0,25 mmol) em DMF seca (3 mL) foi adicionado ácido 4-(2-metóxi-etóxi)-benzóico (58 mg, 0,3 mmol) seguido por HATU (114 mg, 0,3 mmol) e diisopropil-etil-amina (0,10 mL, 0,5

mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 h, e a reação foi extinta com água (5 mL). O solvente foi removido em vácuo. DCM (15 mL) foi adicionado e lavado com NaHCO₃ saturado (10 mL) e salmoura (10 mL), seco sobre Na₂SO₄. O produto bruto foi purificado com HPLC em fase reversa para dar *trans*-(+/-)-*N*-{2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-4-(2-metóxi-etóxi)-benzamida (76 mg, 71%) como um pó branco. MS (M+1): 431,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D₄) δ ppm 0,77-0,92 (m, 4 H), 0,96-1,07 (m, 2 H), 1,07-1,19 (m, 4 H), 1,20-1,41 (m, 5 H), 1,46-1,64 (m, 4 H), 1,66-1,81 (m, 4 H), 1,82-1,98 (m, 1 H), 2,04-2,19 (m, 2 H), 2,29-2,43 (m, 1 H), 2,64-2,79 (m, 1 H), 2,81-2,98 (m, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 3,45-3,62 (m, 1 H), 3,69-3,77 (m, 2 H), 4,14 (s, 2 H), 6,98 (d, J=8,59 Hz, 2 H), 7,76 (d, J=7,62 Hz, 2 H).

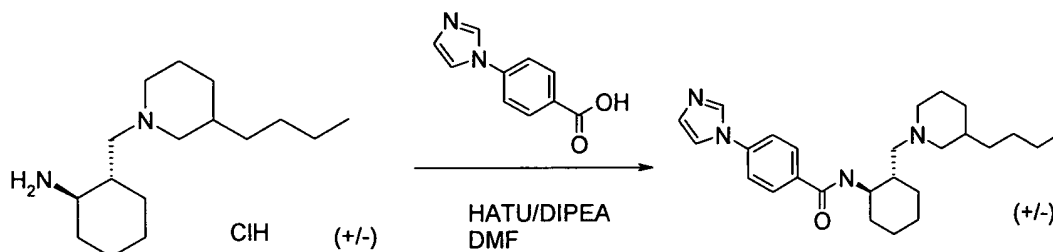
Exemplo 166. *trans*-(+/-)-*N*-{2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-3-(4-cloro-fenil)-propanamida



Em uma solução de cloridrato de *trans*-(+/-)-2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil-amina (72 mg, 0,25 mmol) em DMF seca (3 mL) foi adicionado ácido 3-(4-cloro-fenil)-propanóico (55 mg, 0,3 mmol) seguido por HATU (114 mg, 0,3 mmol) e diisopropil-etil-amina (0,10 mL, 0,5 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 h, e a reação foi extinta com água (5 mL). O solvente foi removido em vácuo. DCM (15 mL) foi adicionado e lavado com NaHCO₃ saturado (10 mL) e salmoura (10 mL), seco sobre Na₂SO₄. O produto bruto foi purificado com HPLC em fase reversa para dar *trans*-(+/-)-*N*-{2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-3-(4-cloro-fenil)-propanamida (65 mg, 62%) como pós brancos. MS (M+1): 419,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D₄) δ ppm 0,83-1,02 (m, 6 H), 1,05-1,20 (m, 4 H), 1,21-1,41 (m, 8 H), 1,48-1,62 (m, 2 H), 1,61-1,77 (m, 4 H),

1,79-1,88 (m, 1 H), 1,91-2,10 (m, 2 H), 2,39-2,49 (m, 2 H), 2,65-2,79 (m, 2 H), 2,80-3,00 (m, 2 H), 3,30-3,38 (m, 1 H), 7,11-7,31 (m, 4 H).

Exemplo 167. *trans*-(+/-)-*N*-{2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-4-(1*H*-imidazol-1-il)-benzamida

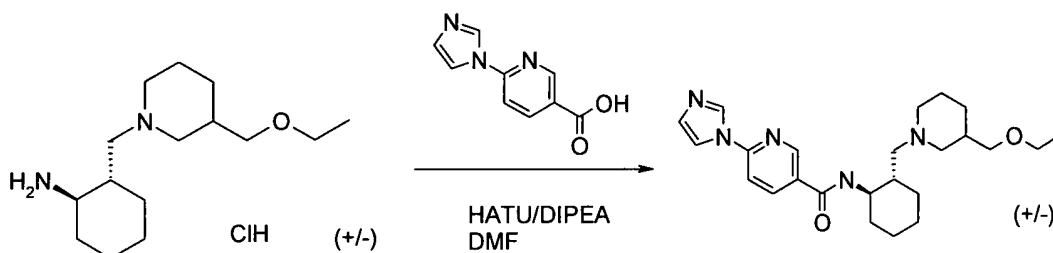


5 Em uma solução de cloridrato de *trans*-(+/-)-2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil-amina (72 mg, 0,25 mmol) em DMF seca (3 mL) foi adicionado ácido 4-(1*H*-imidazol-1-il)-benzóico (56 mg, 0,3 mmol) seguido por HATU (114 mg, 0,3 mmol) e diisopropil-etil-amina (0,10 mL, 0,5 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 h, e a reação foi

10 extinta com água (5 mL). O solvente foi removido em vácuo. DCM (15 mL) foi adicionado e lavado com NaHCO₃ saturado (10 mL) e salmoura (10 mL), seco sobre Na₂SO₄. O produto bruto foi purificado com HPLC em pH alto para dar *trans*-(+/-)-*N*-{2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-4-(1*H*-imidazol-1-il)-benzamida (52 mg, 49%) como um pó branco. MS (M+1):

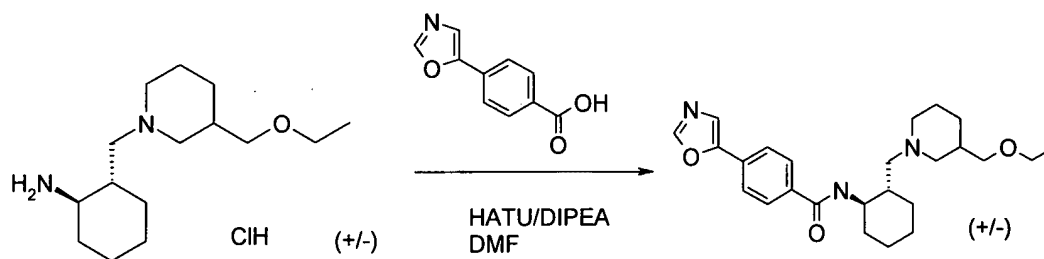
15 423,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D₄) δ ppm 0,66-0,96 (m, 5 H), 0,98-1,18 (m, 5 H), 1,21-1,44 (m, 6 H), 1,48-1,62 (m, 2 H), 1,64-1,85 (m, 5 H), 1,82-2,03 (m, 1 H), 2,05-2,23 (m, 2 H), 2,29-2,47 (m, 1 H), 2,62-3,01 (m, 2 H), 3,50-3,63 (m, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,70 (dd, J=8,30, 4,39 Hz, 2 H), 7,97 (d, J=8,40 Hz, 2 H), 8,26 (s, 1 H).

20 **Exemplo 168. *trans*-(+/-)-*N*-(2-{[3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotinamida**



Em uma solução de cloridrato de *trans*-(+/-)-2-({3-[(etóxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-amina (73 mg, 0,25 mmol) em DMF seca (3 mL) foi adicionado ácido 6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotínico (57 mg, 0,3 mmol) seguido por HATU (114 mg, 0,3 mmol) e diisopropil-etil-amina (0,10 mL, 0,5 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 h, e a reação foi extinta com água (5 mL). O solvente foi removido em vácuo. DCM (15 mL) foi adicionado e lavado com NaHCO₃ saturado (10 mL) e salmoura (10 mL), seco sobre Na₂SO₄. O produto bruto foi purificado com HPLC em pH alto para dar *trans*-(+/-)-*N*-(2-{{3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il}-metil}-ciclo-hexil)-6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotinamida (67 mg, 63%) como um pó branco. MS (M+1): 426,2. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D₄) δ ppm 0,83-0,97 (m, 1 H), 1,00-1,20 (m, 4 H), 1,27-1,45 (m, 3 H), 1,51-1,81 (m, 6 H), 1,83-2,00 (m, 2 H), 2,04-2,19 (m, 2 H), 2,32-2,49 (m, 1 H), 2,70-3,01 (m, 2 H), 3,07-3,25 (m, 2 H), 3,38-3,50 (m, 1 H), 3,56-3,69 (m, 1 H), 4,49-4,71 (m, 3 H), 7,17 (s, 1 H), 7,80 (d, J=8,59 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,29-8,39 (m, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H).

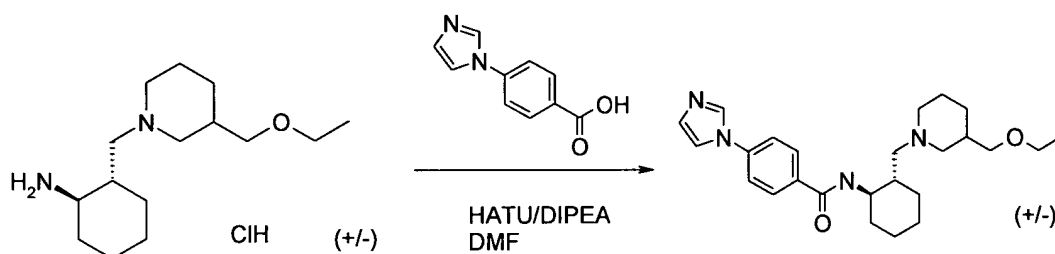
Exemplo 169. *trans*-(+/-)-*N*-(2-{{3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il}-metil}-ciclo-hexil)-4-(1,3-oxazol-5-il)-benzamida



Em uma solução de cloridrato de *trans*-(+/-)-2-({3-[(etóxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-amina (73 mg, 0,25 mmol) em DMF seca (3 mL) foi adicionado ácido 4-(1,3-oxazol-5-il)-benzóico (56 mg, 0,3 mmol) seguido por HATU (114 mg, 0,3 mmol) e diisopropil-etil-amina (0,10 mL, 0,5 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 h, e a reação foi extinta com água (5 mL). O solvente foi removido em vácuo. DCM (15 mL) foi adicionado e lavado com NaHCO₃ saturado (10 mL) e salmoura

(10 mL), seco sobre Na₂SO₄. O produto bruto foi purificado com HPLC em pH alto para dar *trans*-(+/-)-*N*-(2-{{[3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}}-ciclo-hexil)-4-(1,3-oxazol-5-il)-benzamida (62 mg, 58%) como um pó branco. MS (M+1): 426,2. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D₄) δ ppm 0,92 (s, 1 H), 1,00-1,19 (m, 4 H), 1,24-1,44 (m, 4 H), 1,51-1,81 (m, 8 H), 1,84-1,97 (m, 2 H), 2,06-2,20 (m, 2 H), 2,36-2,48 (m, 1 H), 2,69-2,88 (m, 1 H), 2,88-3,04 (m, 1 H), 3,07-3,24 (m, 2 H), 3,37-3,48 (m, 1 H), 3,53-3,64 (m, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,80-7,85 (m, 2 H), 7,87-7,94 (m, 2 H), 8,29 (s, 1 H).

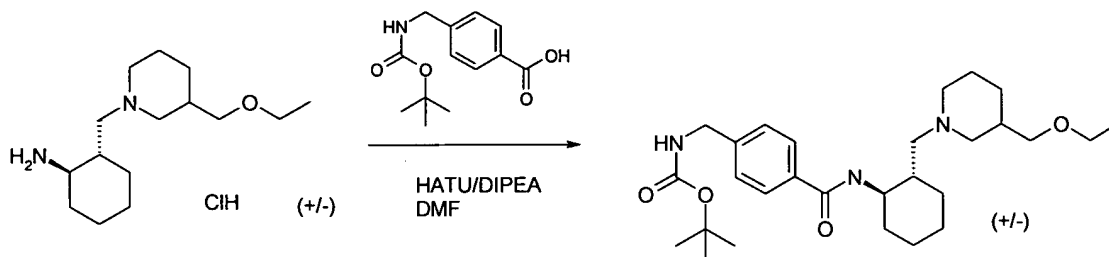
Exemplo 170. *trans*-(+/-)-*N*-(2-{{[3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}}-ciclo-hexil)-4-(1*H*-imidazol-1-il)-benzamida



Em uma solução de cloridrato *trans*-(+/-)-2-({3-[(etóxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-amina (73 mg, 0,25 mmol) em DMF seca (3 mL) foi adicionado ácido 4-(1*H*-imidazol-1-il)-benzóico (56 mg, 0,3 mmol) seguido por HATU (114 mg, 0,3 mmol) e diisopropil-etil-amina (0,10 mL, 0,5 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 h, e a reação foi extinta com água (5 mL). O solvente foi removido em vácuo. DCM (15 mL) foi adicionado e lavado com NaHCO₃ saturado (10 mL) e salmoura (10 mL), seco sobre Na₂SO₄. O produto bruto foi purificado com HPLC em pH alto para dar *trans*-(+/-)-*N*-(2-{{[3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}}-ciclo-hexil)-4-(1*H*-imidazol-1-il)-benzamida (56 mg, 53%) como um pó branco. MS (M+1): 425,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D₄) δ ppm 0,86-0,99 (m, 1 H), 1,02-1,21 (m, 5 H), 1,24-1,48 (m, 4 H), 1,57-1,82 (m, 8 H), 1,88-2,01 (m, 2 H), 2,04-2,25 (m, 2 H), 2,33-2,54 (m, 1 H), 2,73-3,03 (m, 1 H), 3,10-3,24 (m, 2 H), 3,38-3,49 (m, 1 H), 3,54-3,66 (m, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,70 (d, J=8,20 Hz, 2 H), 7,91-8,00 (m, 2 H), 8,25 (s, 1 H).

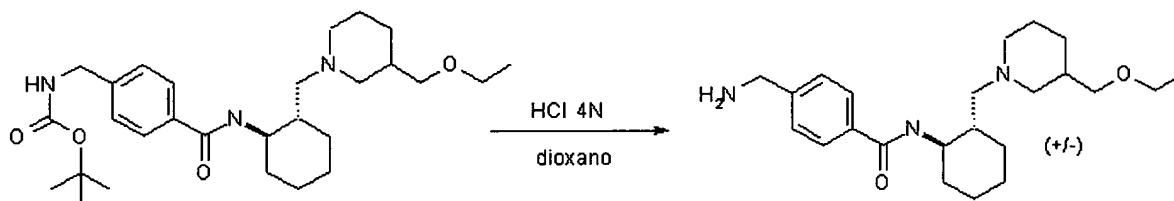
Exemplo 171. *trans*-(+/-)-*N*-2-{{3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il}-metil}-ciclo-hexil)-4-{{(metil-sulfonil)-amino}-metil}-benzamida

Etapa A: A preparação de *trans*-(+/-)-(4-{{(2-{{3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il}-metil}-ciclo-hexil)-amino}-carbonil}-benzil)-carbamato de *terc*-butila



Em uma solução de cloridrato de *trans*-(+/-)-2-{{3-[(etóxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil}-ciclo-hexil]-amina (147 mg, 0,5 mmol) em DMF seca (5 mL) foi adicionado ácido 4-{{(*terc*-butóxi-carbonil)-amino}-metil}-benzóico (126 mg, 0,5 mmol) seguido por HATU (190 mg, 0,5 mmol) e diisopropil-etil-amina (0,10 mL, 0,5 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 h, e a reação foi extinta com água (5 mL). O solvente foi removido em vácuo. DCM (15 mL) foi adicionado e lavado com NaHCO₃ saturado (10 mL) e salmoura (10 mL), seco sobre Na₂SO₄. O produto bruto *trans*-(+/-)-(4-{{(2-{{3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il}-metil}-ciclo-hexil)-amino}-carbonil}-benzil)-carbamato de *terc*-butila (240 mg, 98%) foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. MS (M+1): 488,36.

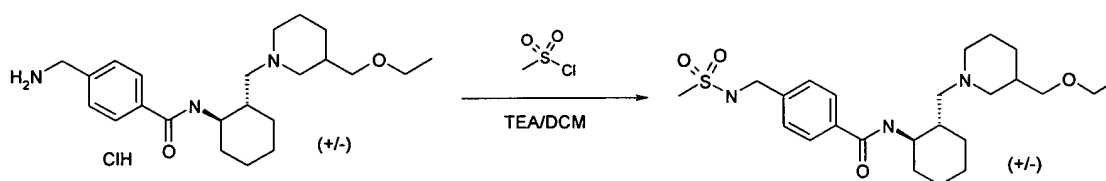
Etapa B: A preparação de sal de HCl de *trans*-(+/-)-4-(amino-metil)-*N*-(2-{{3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il}-metil}-ciclo-hexil)-benzamida



O produto bruto de etapa A (*trans*-(+/-)-(4-{{(2-{{3-(etóxi)-metil}-piperidin-1-il}-metil}-ciclo-hexil)-amino}-carbonil}-benzil)-carbamato de *terc*-butila, 122 mg, 0,25 mmol) foi tratado com HCl 4 N em dioxano (5

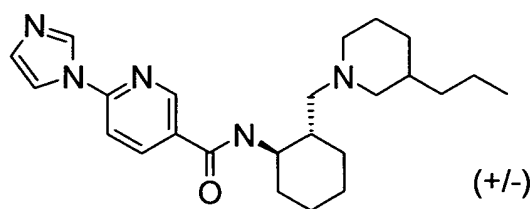
mL), a mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 5h. Remoção de solvente deu o intermediário desejado *trans*-(+/-)-4-(amino-metil)-*N*-(2-{{3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il}-metil}-ciclo-hexil)-benzamida como seu sal de HCl.

5 Etapa C. A preparação de *trans*-(+/-)-*N*-2-{{3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il}-metil}-ciclo-hexil)-4-{{(metil-sulfonil)-amino}-metil}-benzamida

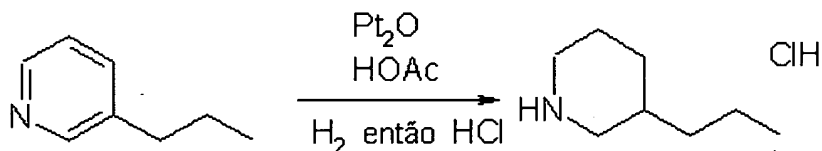


O produto bruto de etapa B (sal de HCl de *trans*-(+/-)-4-(amino-metil)-*N*-(2-{{3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il}-metil}-ciclo-hexil)-benzamida, ~ 0,25 mmol) foi recolhido em diclorometano (5 mL), trietil-
 10 amina (0,14 mL, 1,0 mmol) foi adicionada seguida por cloreto de metil-sulfonila (0,3 mmol). A mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 3 h. A reação foi extinta com água (5 mL). DCM (30 mL) foi adicionado e lavado com NaHCO₃ saturado (10 mL) e salmoura (10 mL), seco sobre
 15 Na₂SO₄. O produto bruto foi purificado com HPLC de pH alto para dar o composto título (68 mg, 59%) como um pó branco. MS (M+1): 466,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D₄) δ ppm 0,84-1,03 (m, 1 H), 1,05-1,19 (m, 4 H), 1,26-1,45 (m, 4 H), 1,51-1,71 (m, 6 H), 1,83-1,98 (m, 3 H), 2,06-2,22 (m, 2 H), 2,38-2,52 (m, 1 H), 2,67-2,80 (m, 1 H), 2,87 (d, J=1,37 Hz, 3 H), 2,93-
 20 3,07 (m, 1 H), 3,09-3,26 (m, 2 H), 3,33 (q, J=7,23 Hz, 1 H), 3,39-3,49 (m, 1 H), 3,52-3,65 (m, 1 H), 4,29 (s, 2 H), 7,47 (d, J=7,81 Hz, 2 H), 7,79 (dd, J=8,10, 1,66 Hz, 2 H).

Exemplo 172. *trans*-(+/-)-*N*-(2-{{3-propil-piperidin-1-il}-metil}-ciclo-hexil)-6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotinamida

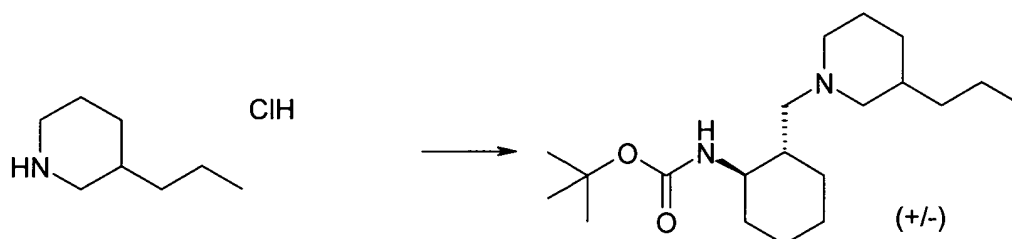


Etapa A. A preparação de cloridrato de 3-propil-piperidina



Em uma solução de 3-propil-piridina (5,0 g, 41,3 mmol) em HOAc (60 mL) foi adicionado Pt₂O (0,5 g) e a mistura foi hidrogenada na temperatura ambiente (276 kPa) por 5 h. Após ser filtrada e concentrada, NaOH aq. 40% (50 mL) foi adicionado, extraído com EtOAc (3 x 50 mL), seco sobre Na₂SO₄, então tratado com HCl 4 N em dioxano, evaporado para dar o sal de HCl como pós brancos (6,56 g, 97%).

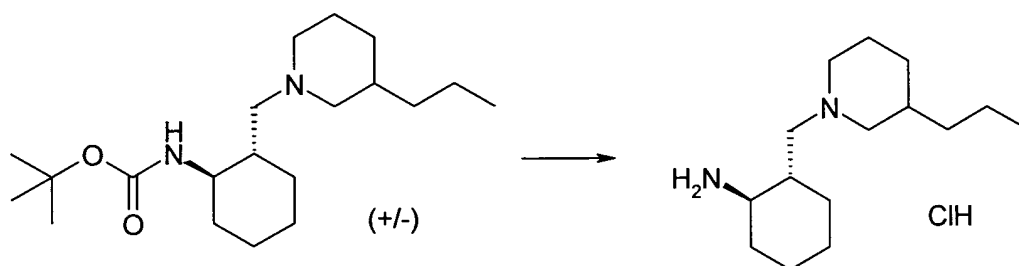
Etapa B: A preparação de *trans*-(+/-)-{2-[(3-propil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-carbamato de *terc*-butila



O sal de HCl de etapa A (cloridrato de 3-propil-piperidina, 328 mg, 2,0 mmol) foi adicionado em uma solução de *trans*-(+/-)-[2-formil-ciclo-hexil]-carbamato de *terc*-butila (454 mg, 2,0 mmol) em diclorometano (16 mL). A reação foi agitada na temperatura ambiente por 30 minutos, e então triacetóxi-boro-hidreto de sódio (636 mg, 3,00 mmol) foi adicionado na mistura reacional. A reação foi agitada na temperatura ambiente por 12 horas, e então esfriada para 0°C. Água (1 mL) foi adicionada em gotas. Uma solução de hidróxido de sódio 1N (20 mL) e diclorometano (80 mL) foram adicionados na mistura. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2x30mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas

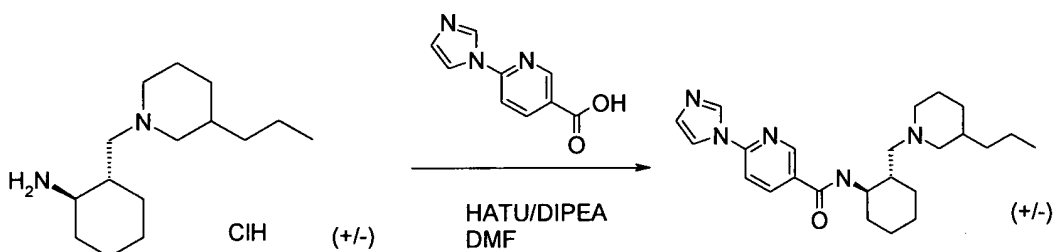
com salmoura, secas sobre Na_2SO_4 , filtradas, e concentradas em vácuo. O composto título foi obtido como um óleo bruto (554mg, 82%), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

5 Etapa C: A preparação de *trans*-(+/-)-{2-[(3-propil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-carbamato de *terc*-butila



O produto bruto de etapas B foi tratado com HCl 4 N em dioxano (10 mL), agitado na temperatura ambiente por 3 h. Após concentrado, o composto título foi obtido como seu sal de HCl (520mg, 95%), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

10 Etapa D. A preparação de *trans*-(+/-)-*N*-(2-[[3-propil-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotinamida

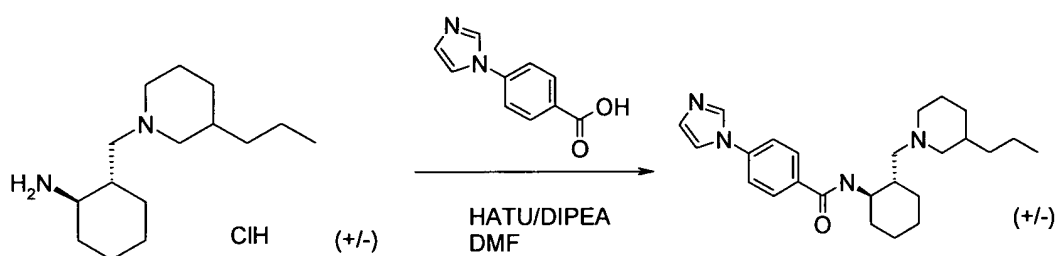


15 Em uma solução de cloridrato de *trans*-(+/-)-2-((3-propil-piperidin-1-il)-metil)-ciclo-hexil]-amina (69 mg, 0,25 mmol) em DMF seca (3 mL) foi adicionado ácido 6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotínico (57 mg, 0,3 mmol) seguido por HATU (114 mg, 0,3 mmol) e diisopropil-etil-amina (0,10 mL, 0,5 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 h, e a reação foi extinta com água (5 mL). O solvente foi removido em vácuo. DCM (15 mL) foi adicionado e lavado com NaHCO_3 saturado (10 mL) e salmoura (10 mL), seco sobre Na_2SO_4 . O produto bruto foi purificado com HPLC em

20 pH alto para dar *trans*-(+/-)-*N*-(2-[[3-propil-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-

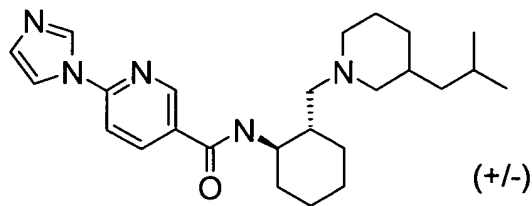
hexil)-6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotinamida (65 mg,63%) como um pó branco. MS (M+1): 410,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D4) δ ppm 0,65-0,91 (m, 5 H), 1,00-1,18 (m, 4 H), 1,22-1,43 (m, 5 H), 1,52-1,61 (m, 2 H), 1,63-1,84 (m, 5 H), 1,86-2,01 (m, 1 H), 2,06-2,21 (m, 2 H), 2,31-2,49 (m, 1 H), 2,66-3,01 (m, 2 H), 3,55-3,70 (m, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 7,81 (dd, J=8,59, 2,15 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,34 (dd, J=8,59, 1,56 Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H).

Exemplo 173. *trans*-(+/-)-4-(1*H*-imidazol-1-il)-*N*-{2-[(3-propil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-benzamida

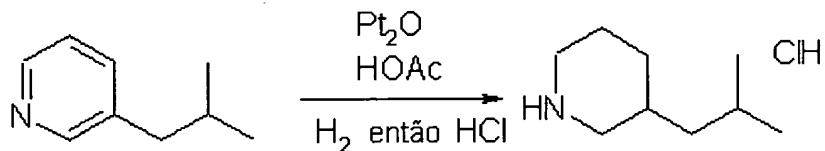


Em uma solução de cloridrato de *trans*-(+/-)-2-[(3-propil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil]-amina (69 mg, 0,25 mmol) em DMF seca (3 mL) foi adicionado ácido 4-(1*H*-imidazol-1-il)-benzóico (56 mg, 0,3 mmol) seguido por HATU (114 mg, 0,3 mmol) e diisopropil-etil-amina (0,10 mL, 0,5 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 h, e a reação foi extinta com água (5 mL). O solvente foi removido em vácuo. DCM (15 mL) foi adicionado e lavado com NaHCO₃ saturado (10 mL) e salmoura (10 mL), seco sobre Na₂SO₄. O produto bruto foi purificado com HPLC em pH alto para dar *trans*-(+/-)-4-(1*H*-imidazol-1-il)-*N*-{2-[(3-propil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-benzamida (74 mg,72%) como um pó branco. MS (M+1): 409,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D4) δ ppm 0,65-0,91 (m, 5 H), 0,97-1,06 (m, 1 H), 1,06-1,20 (m, 3 H), 1,21-1,45 (m, 5 H), 1,53-1,83 (m, 7 H), 1,87-2,00 (m, 1 H), 2,06-2,24 (m, 2 H), 2,36-2,51 (m, 1 H), 2,64-3,01 (m, 2 H), 3,50-3,66 (m, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 7,62-7,68 (m, 1 H), 7,70 (d, J=7,62 Hz, 2 H), 7,97 (d, J=8,01 Hz, 2 H), 8,24 (d, J=2,93 Hz, 1 H).

Exemplo 174. *trans*-(+/-)-*N*-(2-[[3-isobutil-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotinamida

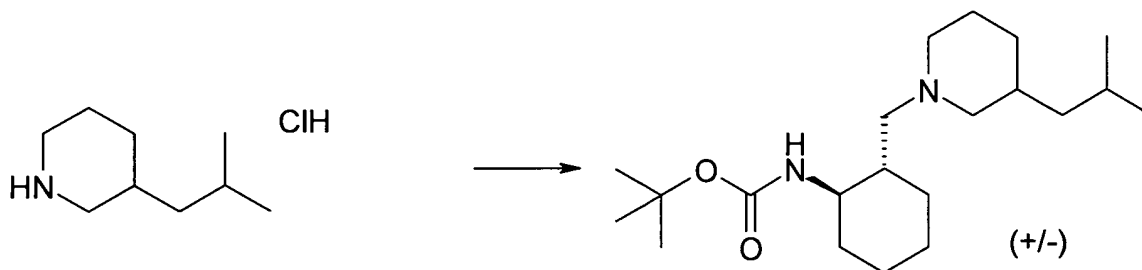


Etapa A. A preparação de cloridrato de 3-isobutil-piperidina



Em uma solução de 3-isobutil-piridina (2,5 g, 18,5 mmol) em HOAc (40 mL) foi adicionada Pt₂O (0,2 g) e a mistura foi hidrogenada na temperatura ambiente (276 kPa) por 5 h. Após ser filtrada e concentrada, NaOH aq. 40% (30 mL) foi adicionado, extraída com EtOAc (3 x 40 mL), seca sobre Na₂SO₄, então tratada com HCl 4 N em dioxano, evaporada para dar o sal de HCl como pós brancos (2,92 g, 89%).

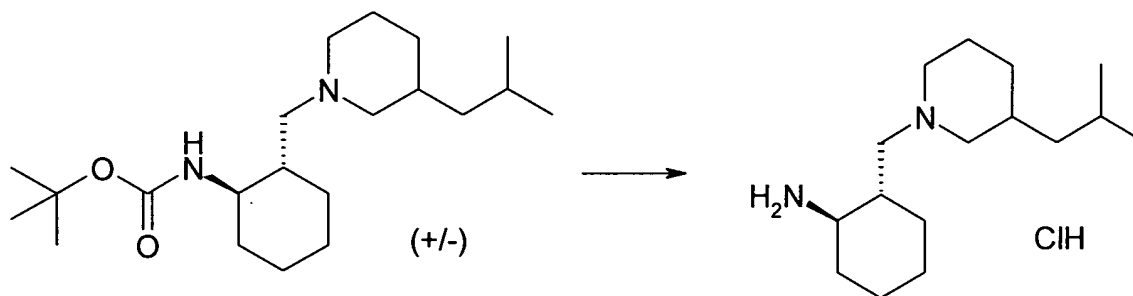
Etapa B: A preparação de *trans*-(+/-)-{2-[(3-isobutil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-carbamato de *terc*-butila



O sal de HCl de etapa A (cloridrato de 3-isobutil-piperidina, 356 mg, 2,0 mmol) foi adicionado em uma solução de *trans*-(+/-)-[2-formil-ciclo-hexil]-carbamato de *terc*-butila (454 mg, 2,0 mmol) em diclorometano (16 mL). A reação foi agitada na temperatura ambiente por 30 minutos, e então triacetóxi-boro-hidreto de sódio (636 mg, 3,00 mmol) foi adicionado na mistura reacional. A reação foi agitada na temperatura ambiente por 12 horas, e então esfriada para 0°C. Água (1 mL) foi adicionada em gotas. Uma solução de hidróxido de sódio 1N (20 mL) e diclorometano (80 mL) foram adicionados na mistura. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída

com diclorometano (2x30mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, seco sobre Na₂SO₄, filtrada, e concentrada em vácuo. O composto título foi obtido como um óleo bruto (624mg, 89%), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

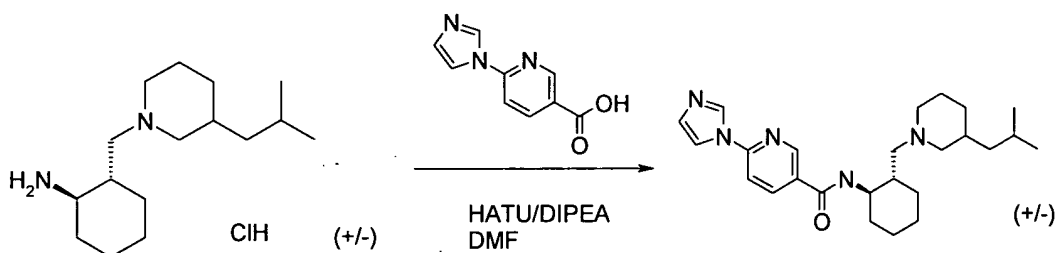
- 5 Etapa C: A preparação de *trans*-(+/-)-{2-[(3-isobutil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-carbamato de *terc*-butila



O produto bruto de etapas B foi tratado com HCl 4 N em dioxano (10 mL), agitado na temperatura ambiente por 3 h. Após concentrada, o composto título foi obtido como seu sal de HCl (543mg, 94%), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

10

- Etapa D. A preparação de *trans*-(+/-)-*N*-(2-[[3-isobutil-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotinamida

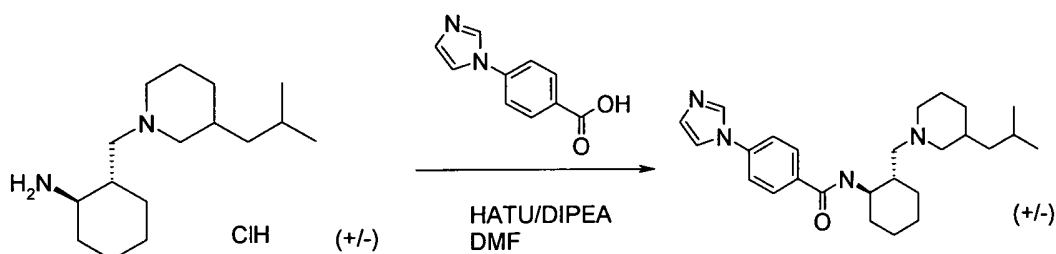


Em uma solução de cloridrato de *trans*-(+/-)-2-([3-isobutil-piperidin-1-il]-metil)-ciclo-hexil]-amina (73 mg, 0,25 mmol) em DMF seca (3 mL) foi adicionado ácido 6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotínico (57 mg, 0,3 mmol) seguido por HATU (114 mg, 0,3 mmol) e diisopropil-etil-amina (0,10 mL, 0,5 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 h, e a reação foi extinta com água (5 mL). O solvente foi removido em vácuo. DCM (15 mL) foi adicionado e lavado com NaHCO₃ saturado (10 mL) e salmoura (10 mL), seco sobre Na₂SO₄. O produto bruto foi purificado com HPLC em

20

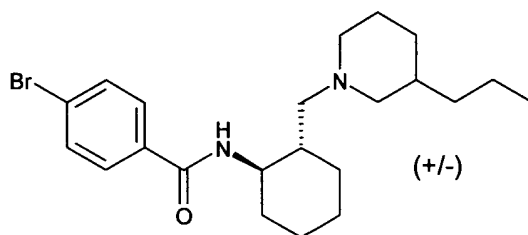
pH alto para dar *trans*-(+/-)-*N*-(2-{{[3-isobutil-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotinamida (62 mg, 58%) como um pó branco. MS (M+1): 424,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D4) δ ppm 0,65 (dd, J=5,96, 2,44 Hz, 3 H), 0,76-0,97 (m, 5 H), 0,99-1,16 (m, 2 H), 1,23-1,51 (m, 5 H), 1,59-1,86 (m, 8 H), 1,85-2,04 (m, 1 H), 2,06-2,27 (m, 2 H), 2,36-2,54 (m, 1 H), 2,62-3,09 (m, 2 H), 3,54-3,71 (m, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 7,78-7,85 (m, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,36 (dd, J=5,66, 2,93 Hz, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,84-8,97 (m, 1 H).

Exemplo 175. *trans*-(+/-)-4-(1*H*-imidazol-1-il)-*N*-{2-[(3-isobutil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-benzamida



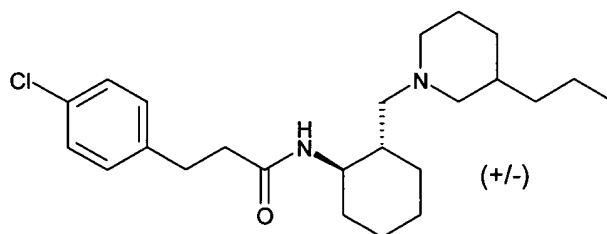
Em uma solução de cloridrato de *trans*-(+/-)-2-({3-isobutil-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-amina (73 mg, 0,25 mmol) em DMF seca (3 mL) foi adicionado ácido 4-(1*H*-imidazol-1-il)-benzóico (56 mg, 0,3 mmol) seguido por HATU (114 mg, 0,3 mmol) e diisopropil-etil-amina (0,10 mL, 0,5 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1 h, e a reação foi extinta com água (5 mL). O solvente foi removido em vácuo. DCM (15 mL) foi adicionado e lavado com NaHCO₃ saturado (10 mL) e salmoura (10 mL), seco sobre Na₂SO₄. O produto bruto foi purificado com HPLC em pH alto para dar *trans*-(+/-)-4-(1*H*-imidazol-1-il)-*N*-{2-[(3-isobutil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-benzamida (74 mg, 72%) como um pó branco. MS (M+1): 423,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D4) δ ppm 0,60-0,69 (m, 3 H), 0,78-0,97 (m, 5 H), 0,97-1,19 (m, 2 H), 1,23-1,51 (m, 5 H), 1,56-1,82 (m, 8 H), 1,82-2,11 (m, 2 H), 2,10-2,28 (m, 1 H), 2,37-2,57 (m, 1 H), 2,72-3,15 (m, 2 H), 3,51-3,70 (m, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,70 (dd, J=8,50, 1,46 Hz, 2 H), 7,97 (d, J=8,40 Hz, 2 H), 8,25 (s, 1 H).

Exemplo 176. *trans*-(+/-)4-bromo-*N*-{2-[(3-propil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-benzamida



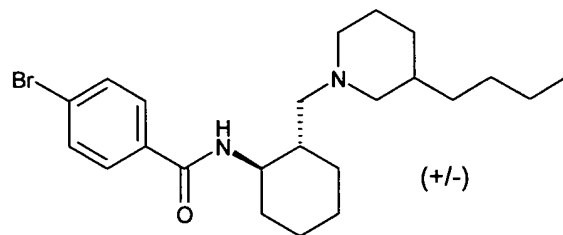
Seguindo o procedimento de copulação com HATU descrito em Exemplo 173: O composto título foi obtido como um sólido branco em um rendimento de 50% (111 mg). MS (M+1): 421,3. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 0,68 (dd, J=7,13 Hz, 3 H um isômero), 0,74-0,86 (m, 1 H), 0,93 (t, J=7,32 Hz, 3 H um isômero), 0,96-1,92 (m, 18 H), 2,04 (dd, J=12,79, 3,61 Hz, 1 H), 2,30-2,67 (m, 3 H), 3,10 (d, J=10,35 Hz, 1 H), 3,39 (t, J=10,06 Hz, 1 H), 7,50-7,57 (m, 2 H), 7,71 (t, J=7,71 Hz, 2 H), 9,18 (d, J=17,58 Hz, 1 H).

Exemplo 177. *trans*-(+/-)3-(4-cloro-fenil)-*N*-{2-[(3-propil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-propanamida



Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 173, o composto título foi obtido como um sólido branco em um rendimento de 52% (112 mg). MS (M+1): 405,3. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 0,77-1,06 (m, 3 H), 0,85 (t, J=7,23 Hz, 3 H um isômero), 0,89 (t, J=7,32 Hz, 3 H um isômero), 1,08-1,47 (m, 9 H), 1,52-2,03 (m, 8 H), 2,16-2,59 (m, 5 H), 2,82-3,03 (m, 3 H), 3,15-3,25 (m, 1 H), 7,10-7,16 (m, 2 H), 7,19-7,25 (m, 2 H), 8,16 (amida NH, um isômero), 8,23 (amida NH, um isômero).

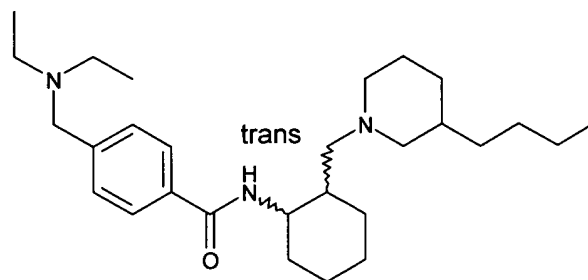
Exemplo 178. *trans*-(+/-)-4-bromo-*N*-{2-[(3-butyl-piperidin-



1-il)-metil}-ciclo-hexil}-benzamida

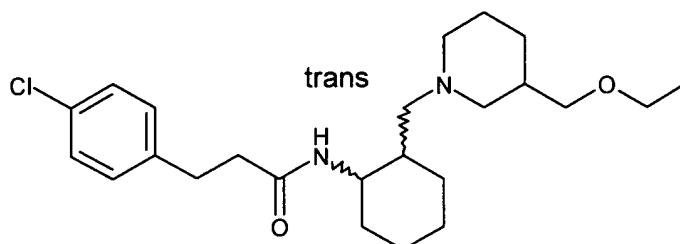
Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 165: o composto título foi obtido como um sólido branco em um rendimento de 52% (80 mg). MS (M+1): 435,3. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 0,72-1,46 (m, 15 H), 1,48-1,87 (m, 8 H), 1,99-2,25 (m, 2 H), 2,37-2,86 (m, 3 H), 3,20 (s, 1 H), 3,51 (s, 1 H), 7,48-7,59 (m, 2 H), 7,77 (d, J=7,42 Hz, 2 H), 9,03 (s, 1 H).

Exemplo 179. trans-(+/-)-N-{2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-4-[(dietil-amino)-metil]-benzamida



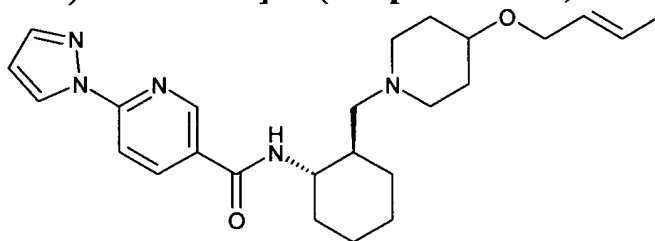
Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 165: o composto título foi obtido como um sólido amarelo em um rendimento de 12% (18 mg). MS (M+1): 442,3. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 0,72-0,95 (m, 5 H), 0,96-1,46 (m, 17 H), 1,50-1,95 (m, 7 H), 2,03-2,46 (m, 3 H), 2,47-2,65 (m, 5 H), 2,75 (s, 1 H), 3,26 (s, 1 H), 3,47-3,76 (m, 3 H), 7,35-7,48 (m, 2 H), 7,89 (s, 2 H), 8,80 (s, 1 H).

Exemplo 180. trans-(+/-)-3-(4-cloro-fenil)-N-(2-[[3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-propanamida



Seguindo o procedimento descrito em Exemplo 2: o composto título foi obtido como um sólido branco em um rendimento de 50% (111 mg). MS (M+1): 421,3. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 0,85-1,05 (m, 3 H), 1,16 (dd, J=7,03 Hz, 3 H um isômero), 1,21 (t, J=7,03 Hz, 3 H um isômero), 1,22-2,03 (m, 13 H), 2,17-2,47 (m, 5 H), 2,83-3,01 (m, 3 H), 3,15-3,32 (m, 3 H), 3,37-3,50 (m, 2 H), 7,11-7,18 (m, 2 H), 7,21-7,25 (m, 2 H), 8,04 (br s, 1H). Anal. Calc. para C₂₄ H₃₇ Cl N₂ O₂: C, 68,47; H, 8,86; N, 6,65. Verificado: C, 68,03; H, 8,63; N, 6,57.

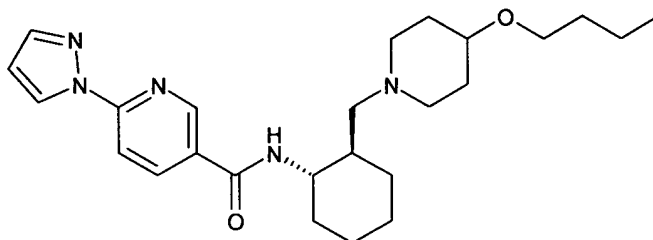
Exemplo 181. N-[(1S,2R)-2-({4-[(2E)-but-2-en-1-il-óxi]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-6-(1H-pirazol-1-il)-nicotinamida



trans-(+/-)-N-[2-({4-[(2E)-but-2-en-1-il-óxi]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-6-(1H-pirazol-1-il)-nicotinamida de Exemplo 117 foi separada em coluna AD quiral (etanol 10% em Hexanos), e a segunda fração foi coletada para dar o composto título como um enantiômero puro. MS (M+1): 438,3. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 1,05-1,16 (m, 2 H), 1,25-1,47 (m, 2 H), 1,58 (s, 3 H), 1,59-1,67 (m, 3 H), 1,71 (dq, J=6,27, 1,29 Hz, 2 H), 1,73-1,81 (m, 3 H), 2,03 (t, J=9,37 Hz, 1 H), 2,10 (d, J=12,50 Hz, 1 H), 2,38 (s, 1 H), 2,43 (dd, J=12,89, 9,57 Hz, 1 H), 2,50 (s, 1 H), 2,63 (dd, J=12,69, 2,34 Hz, 1 H), 2,89 (s, 1 H), 3,35-3,48 (m, 2 H), 3,88 (dt, J=6,01, 1,10 Hz, 2 H), 5,51-5,61 (m, 1 H), 5,64-5,74 (m, 1 H), 6,49 (dd, J=2,64, 1,66 Hz, 1 H), 7,76 (dd, J=1,66, 0,68 Hz, 1 H), 8,03 (dd, J=8,50, 0,68 Hz, 1 H), 8,24 (dd, J=8,59, 2,34 Hz, 1 H), 8,62 (dd, J=2,64, 0,68 Hz, 1 H), 8,87 (dd, J=2,25, 0,68 Hz, 1 H), 9,11 (s, 1 H). Anal. Calc. para C₂₅ H₃₅ N₅ O₂: C, 67,10; H, 8,13; N, 15,65. Verificado: C, 67,14; H, 8,19; N, 15,56. Coluna Chiralpak AD, coluna de 4,6 mm x 250 mm isopropanol 10% / hexano 90%, 1 pico em 11,423min, K': 1,75 >99%(215nm), >99%(254nm),

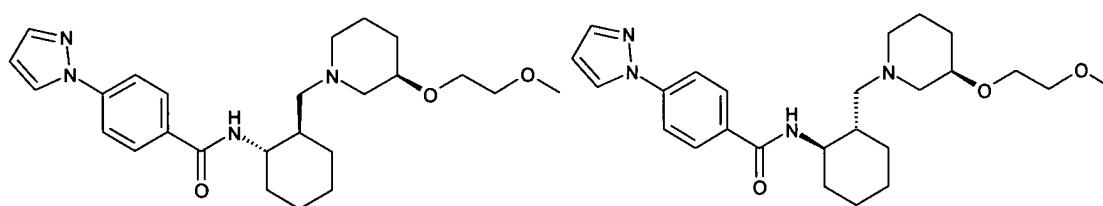
>99%(280nm).

Exemplo 182. *N*-{(1*S*,2*R*)-2-[(4-butóxi-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida

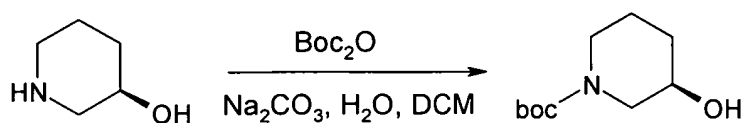


O composto título foi obtido da hidrogenação de *N*-[(1*S*,2*R*)-2-
5 ((4-[(2*E*)-but-2-en-1-il-óxi]-piperidin-1-il)-metil)-ciclo-hexil]-6-(1*H*-pirazol-
1-il)-nicotinamida de Exemplo 181. MS (M+1): 440,3. ¹H RMN (400 MHz,
CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 0,91 (t, J=7,32 Hz, 3 H), 1,06-1,24 (m, 2 H),
1,24-1,45 (m, 4 H), 1,44-1,58 (m, 3 H), 1,60-1,94 (m, 8 H), 2,05-2,31 (m, 2
H), 2,41-2,70 (m, 3 H), 2,87-3,04 (m, 1 H), 3,31-3,44 (m, 1 H), 3,38 (t, J=6,54
10 Hz, 2 H), 3,46-3,55 (m, 1 H), 6,48 (dd, J=2,64, 1,66 Hz, 1 H), 7,76 (d, J=0,98
Hz, 1 H), 8,03 (d, J=8,40 Hz, 1 H), 8,29 (d, J=7,81 Hz, 1 H), 8,62 (d, J=2,73
Hz, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 9,09 (s, 1 H).

Exemplos 183 e 184. *N*-{(1*S*,2*R*)-2-[(3*R*)-3-(2-metóxi-etóxi)-
piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-4-(1*H*-pirazol-1-il)-benzamida e *N*-
15 (1*R*,2*S*)-2-[(3*R*)-3-(2-metóxi-etóxi)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-4-
(1*H*-pirazol-1-il)-benzamida



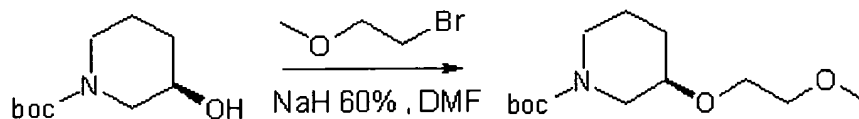
Etapa A: A preparação de (3*R*)-3-hidróxi-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butila



Em uma solução de sal de ácido clorídrico de (3*R*)-3-hidróxi-

piperidina (2,0 g, 14,6 mmol) em água (50 mL) e diclorometano (40 mL) foram adicionados carbonato de sódio (4,12 g, 29 mmol) e dicarbonato de *tert*-butila (3,5 g, 16 mmol). A reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. A reação foi diluída com água (50 mL) e diclorometano (50 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2x30mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas em vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (heptano 30% a 70% em acetato de etila). O produto foi obtido como óleo incolor (2,32 g, 79%). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 1,42-1,54 (m, 2 H), 1,46 (s, 9 H), 1,69-1,80 (m, 1 H), 1,86-1,93 (m, 1 H), 2,20-2,72 (m, 1 H), 2,99-3,16 (m, 2 H), 3,56 (d, *J*=4,49 Hz, 1 H), 3,50-3,60 (d, *J*=1,56 Hz, 1 H), 3,73-3,84 (m, 1 H).

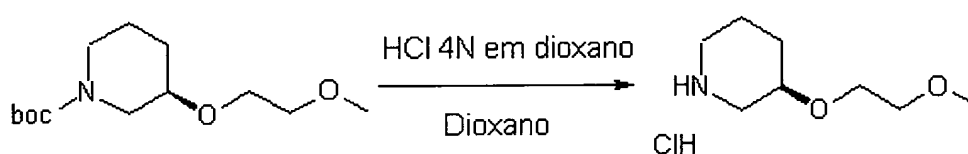
Etapa B: A preparação de (3*R*)-3-(2-metóxi-etóxi)-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila



Em uma solução de (3*R*)-3-hidróxi-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butila (300 mg, 1,5 mmol) em DMF seca (5 mL) foi adicionado hidreto de sódio (60%, 115 mg, 3,0 mmol) a 0°C sob nitrogênio e a suspensão foi agitada na temperatura ambiente por 30 min. 1-bromo-2-metóxi-etano (0,17 mL, 1,8 mmol) foi adicionado na mistura reacional e agitado durante a noite na temperatura ambiente. A mistura reacional foi aquecida a 0°C e Hidreto de sódio (60%, 58 mg, 1,5 mmol) foi adicionado, então 1-bromo-2-metóxi-etano (0,17 mL, 1,8 mmol). A mistura reacional foi agitada na 50°C por 2 horas. Hidreto de sódio (60%, 58 mg, 1,5 mmol) foi adicionado, então 1-bromo-2-metóxi-etano (0,17 mL, 1,8 mmol). A reação foi agitada na 50°C por 2 horas e então esfriada para temperatura ambiente. A reação foi extinta com água (1 mL) a 0°C. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi dissolvido em

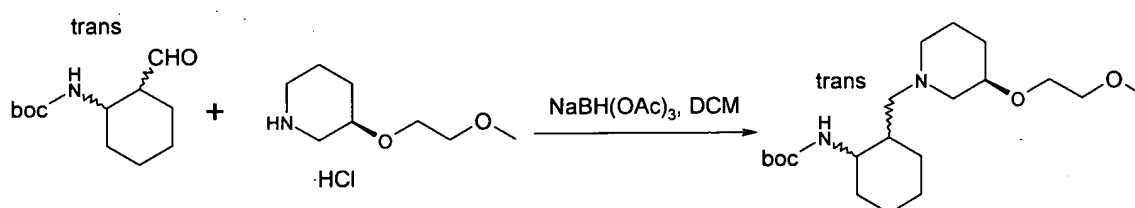
diclorometano (30 mL) e água (25 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2x30mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, seco sobre Na₂SO₄, filtrada, e concentrada em vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (50% heptano em acetato de etila). O produto foi obtido como óleo incolor (328 mg, 84%). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 1,38-1,53 (m, 4 H), 1,46 (s, 9 H), 1,68-1,79 (m, 1 H), 1,93-2,03 (m, 1 H), 2,89-3,00 (m, 2 H), 3,27-3,35 (m, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,51-3,56 (m, 2 H), 3,59-3,73 (m, 2 H).

10 Etapa C: A preparação de cloridrato de (3*R*)-3-(2-metóxi-etóxi)-piperidina



(3*R*)-3-(2-Metóxi-etóxi)-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila de etapa A foi agitado em HCl 4 N em dioxano (3 mL) e dioxano (10 mL) na temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido em vácuo. O produto foi usado diretamente na etapa seguinte.

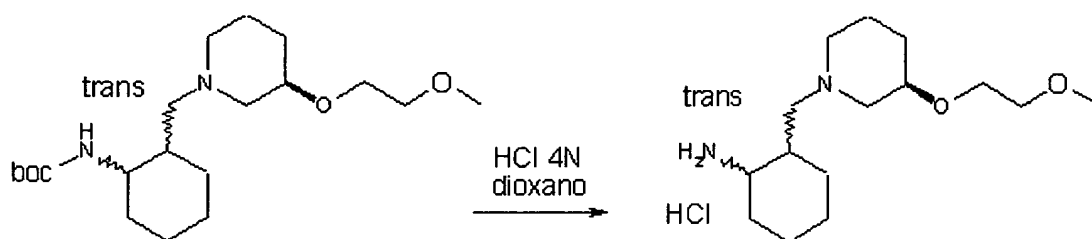
15 Etapa D: A preparação de *trans* (±)-*tert*-butila (2-{[(3*R*)-3-(2-metóxi-etóxi)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-carbamato de



O produto de etapa C foi adicionado em uma solução de *trans*-(±)-[2-formil-ciclo-hexil]-carbamato de *tert*-butila (290 mg, 4,40 mmol) em diclorometano (13 mL). A reação foi agitada na temperatura ambiente por 30 minutos, e então triacetóxi-boro-hidreto de sódio (530 mg, 2,54 mmol) foi adicionado em porções na mistura reacional. A reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite, e então esfriada para 0°C. Água (5 mL)

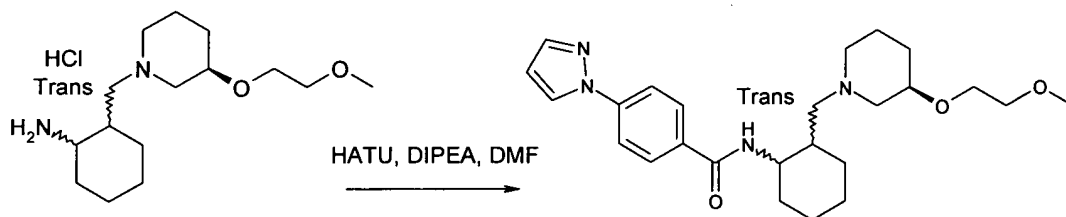
foi adicionada em gotas. Uma solução de hidróxido de sódio 1N (40 mL) e diclorometano (50 mL) foram adicionados na mistura. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2x30mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄,
 5 filtradas, e concentradas em vácuo. O produto foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

Etapa E: A preparação de cloridrato de trans(±)-(2-{{(3R)-3-(2-metóxi-etóxi)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-amina



Uma solução 4N de ácido clodrídrico em dioxano (6,0 mL, 24,0 mmol) foi adicionada em uma solução de produto bruto de etapa D trans(±)-(2-{{(3R)-3-(2-metóxi-etóxi)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-
 10 carbamato de *terc*-butila (1,27 mmol) em dioxano (20 mL). A reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido em vácuo. MS (M+1): 271,2.

15 Etapa F: A preparação de trans(±)-N-(2-{{(3R)-3-(2-metóxi-etóxi)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-4-(1H-pirazol-1-il)-benzamida

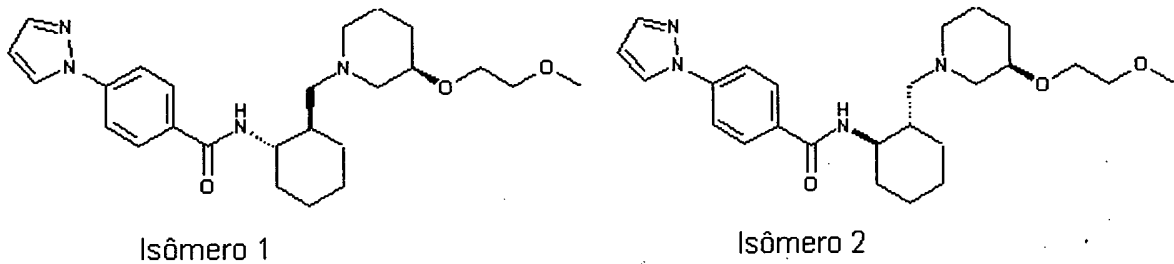


Na solução de cloridrato de trans(±)-(2-{{(3R)-3-(2-metóxi-etóxi)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-amina (161 mg, 0,47 mmol) em DMF seca (10 mL) a 0°C foi adicionado ácido 6-(1H-imidazol-1-il)-benzóico
 20 (98 mg, 0,52 mmol) seguido por diisopropil-etil-amina (0,33 mL, 1,88 mmol) e HATU (198 mg, 0,52 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido em vácuo. Uma solução de hidróxido

de sódio 1N (20 mL) e diclorometano (30 mL) foram adicionados na mistura. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2x30mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas em vácuo.

5

Etapa G: Separação de dois diastereoisômeros

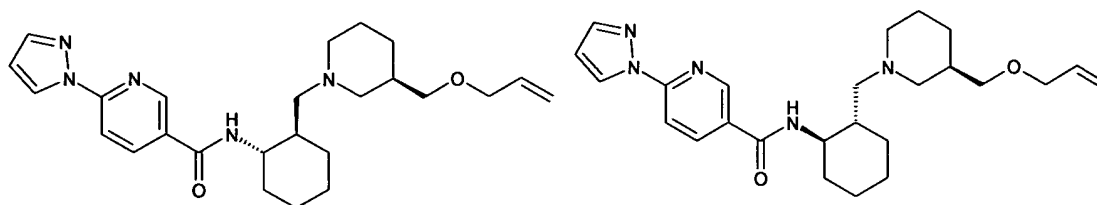


As misturas de diastereoisômeros de etapa F foram separadas com HPLC em pH alto em fase reversa para dar ambos os diastereoisômeros.

Isômero 1 (*N*-(1*S*,2*R*)-2-{[(3*R*)-3-(2-metóxi-etóxi)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-4-(1*H*-pirazol-1-il)-benzamida, sólido branco (41 mg, 20%):. MS (M+1): 441,3. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 1,03-1,48 (m, 5 H), 1,53-1,68 (m, 3 H), 1,68-1,80 (m, 3 H), 1,84 (br s, 1 H), 1,96 (t, J=11,03 Hz, 1 H), 2,02-2,14 (m, 2 H), 2,43-2,55 (m, 2 H), 2,60 (d, J=10,35 Hz, 1 H), 3,33 (d, J=8,59 Hz, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 3,43-3,50 (m, 2 H), 3,51-3,57 (m, 2 H), 3,60-3,68 (m, 1 H), 3,69-3,77 (m, 1 H), 6,51 (dd, J=2,54, 1,76 Hz, 1 H), 7,72-7,79 (m, 3 H), 7,93 (d, J=8,40 Hz, 2 H), 8,00 (d, J=2,54 Hz, 1 H), 8,74 (s, 1 H). Anal. Calc. para C₂₅ H₃₆ N₄ O₃ · 0,7 H₂O: C, 66,26; H, 8,32; N, 12,36. Verificado: C, 66,96; H, 8,32; N, 12,36.

Isômero 2 (*N*-(1*R*,2*S*)-2-{[(3*R*)-3-(2-metóxi-etóxi)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-4-(1*H*-pirazol-1-il)-benzamida): sólido branco (37 mg, 18%), MS (M+1): 441,3. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 1,03-1,16 (m, 2 H), 1,25-1,50 (m, 4 H), 1,53-1,82 (m, 7 H), 1,99-2,09 (m, 1 H), 2,10 (d, J=12,69 Hz, 1 H), 2,41 (dd, J=12,01, 9,86 Hz, 2 H), 2,56-2,69 (m, 2 H), 3,20 (s, 1 H), 3,23 (br s, 3 H), 3,35-3,51 (m, 5 H), 6,50 (dd, J=2,54, 1,76 Hz, 1 H), 7,74-7,77 (m, 2 H), 7,77-7,80 (m, 1 H), 8,00 (d, J=2,15 Hz, 1 H), 8,05 (d, J=8,40 Hz, 2 H), 8,96 (br s, 1 H).

Exemplos 185 e 186: *N*-[(1*S*,2*R*)-2-((3*R*)-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil]-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida e *N*-[(1*R*,2*S*)-2-((3*R*)-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil]-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida



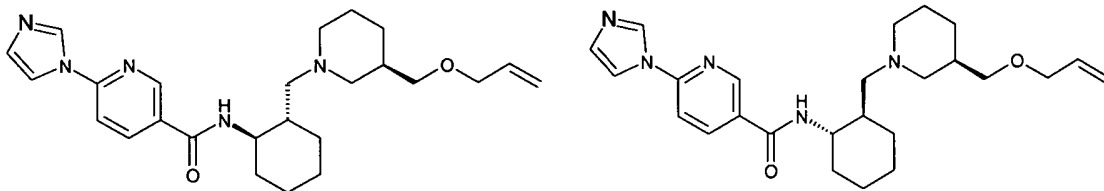
5 Seguindo o procedimento de copulação com HATU descrito em Exemplo 129, Etapa E: a *trans*(±)-*N*-[2-((3*R*)-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil]-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida da diastereo-mistura foi preparada a partir de cloridrato de *trans*(±)-[2-((3*R*)-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil]-amina, então a mistura
10 diastereomérica foi separada por coluna AD quiral (isopropanol 15% em Hexanos) para dar compostos diastereoisoméricos puros.

Fração 1: (*N*-[(1*R*,2*S*)-2-((3*R*)-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil]-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida): MS (M+1): 438,3.
15 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 0,88-1,03 (m, 1 H), 1,04-1,17 (m, 2 H), 1,24-1,48 (m, 2 H), 1,53-1,87 (m, 10 H), 2,09 (d, J=12,69 Hz, 1 H), 2,43 (dd, J=12,89, 9,77 Hz, 1 H), 2,60-2,74 (m, 2 H), 3,03-3,18 (m, 3 H), 3,43 (tt, J=10,55, 3,12 Hz, 1 H), 3,69 (d, J=5,47 Hz, 2 H), 4,98-5,10 (m, 2 H), 5,62-5,75 (dddd, J=17,24, 10,55, 5,57, 5,32 Hz, 1 H), 6,49 (dd, J=2,54, 1,56 Hz, 1 H), 7,76 (d, J=0,78 Hz, 1 H), 8,01 (d, J=8,59 Hz, 1 H), 8,24 (dd, J=8,50, 2,25 Hz, 1 H), 8,61 (d, J=2,54 Hz, 1 H), 8,86 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 9,14 (s, 1 H). Anal. Calc. para C₂₅ H₃₅ N₅ O₂: C, 68,62; H, 8,06; N, 16,00. Verificado: C, 68,30; H, 7,89; N, 15,93. Coluna Chiralpak AD, coluna de 4,6 mm x 250 mm isopropanol 10% / hexano 90%, 1 pico em 8,163min, K': 0,97 >99%(215nm), >99%(254nm), >99%280nm)

25 Fração 2: (*N*-[(1*S*,2*R*)-2-((3*R*)-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil]-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida): MS (M+1): 438,3.

¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 0,90 (qd, J=12,40, 3,81 Hz, 1 H), 1,01-1,18 (m, 2 H), 1,19-1,44 (m, 3 H), 1,45-1,57 (m, 2 H), 1,59-1,82 (m, 5 H), 1,94 (dd, 2 H), 2,07 (d, J=12,89 Hz, 1 H), 2,43 (dd, J=12,50, 10,16 Hz, 1 H), 2,61 (t, J=11,23 Hz, 2 H), 3,23 (t, J=8,50 Hz, 1 H), 3,31-3,47 (m, 3 H), 3,99 (d, J=5,47 Hz, 2 H), 5,18-5,35 (m, 2 H), 5,94 (ddd, J=22,61, 10,60, 5,66 Hz, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 8,01 (d, J=8,59 Hz, 1 H), 8,25 (dd, J=8,59, 2,15 Hz, 1 H), 8,62 (d, J=2,15 Hz, 1 H), 8,87 (d, J=1,56 Hz, 1 H), 9,21 (s, 1 H). Anal. Calc. para C₂₅ H₃₅ N₅ O₂: C, 68,82; H, 8,06; N, 16,00. Verificado: C, 68,30; H, 7,83; N, 15,73. Coluna Chiralpak AD, coluna de 4,6 mm x 250 mm isopropanol 10% , 1 pico em 12,653min, K': 2,05 >99%(215nm), >99%(254nm), >99%(280nm)

Exemplos 187 e 188. *N*-[(1*R*,2*S*)-2-({(3*R*)-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida e *N*-[(1*S*,2*R*)-2-({(3*R*)-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotinamida



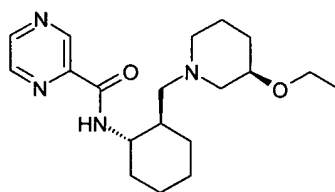
A *trans*(±)-*N*-[2-({(3*R*)-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotinamida da diastereo-mistura de Exemplo 129 foi separada por coluna AD quiral (etanol 10% em Hexanos) para produzir dois diastereoisômeros puros.

Fração 1: (*N*-[(1*R*,2*S*)-2-({(3*R*)-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida): MS (M+1): 438,3. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 0,96 (qd, J=12,11, 3,32 Hz, 1 H), 1,05-1,18 (m, 2 H), 1,26-1,48 (m, 2 H), 1,52-1,89 (m, 10 H), 2,10 (d, J=13,28 Hz, 1 H), 2,44 (t, J=10,84 Hz, 1 H), 2,67 (dd, J=3 5,74, 10,94 Hz, 2 H), 3,03-3,18 (m, 3 H), 3,44 (t, J=10,16 Hz, 1 H), 3,71 (d, J=5,47 Hz, 2 H), 5,00-5,12 (m, 2 H), 5,62-5,78 (m, J=17,31, 10,67, 5,47, 5,22 Hz, 1 H), 7,22 (t,

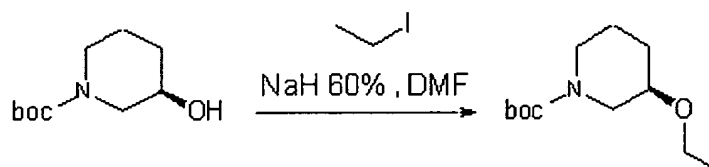
1 H), 7,39 (dd, J=8,40, 0.78 Hz, 1 H), 7,67 (t, J=1,37 Hz, 1 H), 8,30 (dd, J=8,50, 2,25 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,89 (d, J=1,95 Hz, 1 H), 9,21 (s, 1 H). Coluna Chiralpak OD, coluna de 4,6 mm x 250 mm Etanol 10% / hexano 90%, 1 pico em 10,672min, K': 1,57, >99%(215nm), >99%(254nm), >99%(280nm)

5 Fração 2: ((N-[(1S,2R)-2-((3R)-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil]-6-(1H-pirazol-1-il)-nicotinamida (MS (M+1): 438,3. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 0,85-0,99 (m, 1 H), 1,02-1,58 (m, 6 H), 1,59-1,84 (m, 6 H), 1,95 (t, J=10,35 Hz, 2 H), 2,09 (d, J=13,09 Hz, 1 H), 2,43 (t, J=10,84 Hz, 1 H), 2,60 (s, 2 H), 3,24 (dd, J=9,08, 7,91 Hz, 1 H), 3,31-3,48 (m, 3 H), 4,00 (dt, J=5,71, 1,34 Hz, 2 H), 5,20-5,34 (m, 2 H), 5,89-6,00 (ddt, J=17,16, 10,42, 5,74 Hz, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,39 (dd, J=8,50, 0,68 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 8,31 (dd, J=8,40, 2,34 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,89 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 9,29 (s, 1 H). Coluna Chiralpak OD, coluna de 4,6 mm x 250 mm Etanol 10% / hexano 90%, 1 pico em 13,684min, K': 2,30, >99%(215nm), >99%(254nm), >99%(280nm)

15 **Exemplo 189. (N-((1S,2R)-2-((3R)-3-etóxi-piperidin-1-il)-metil)-ciclo-hexil)-pirazina-2-carboxamida**



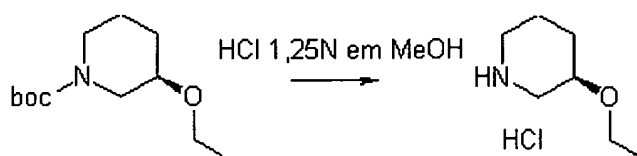
20 Etapa A. A preparação de 3R-(etóxi)-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butila



Em uma solução de 3R-(hidróxi)-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butila (145 mg, 0,72 mmol) em DMF seca (3 mL) foi adicionado NaH (60% , 55 mg, 1,44 mmol) a 0°C sob nitrogênio e a suspensão foi agitada na

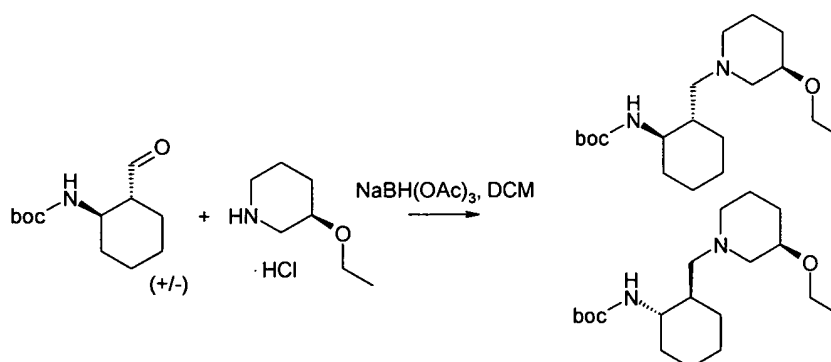
temperatura ambiente por 30 min. Iodeto de etila (0,07 mL, 0,86 mmol) foi adicionado na mistura reacional e agitado durante a noite na temperatura ambiente. Extinto com água. Extraído com diclorometano (3 x 20 mL), lavado com salmoura, seco sobre Na₂SO₄. Remoção de solvente deu 146 mg de produto bruto, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. MS (M+1): 230,1 (m-55): 174,0

Etapa B. A preparação de sal de cloridrato de 3*R*-(etóxi)-piperidina



Uma solução 1,25N de ácido clodrídrico em MeOH (8,0 mL, 10,0 mmol) foi adicionada em uma solução de produto bruto de etapa A 3*R*-(etil-óxi)-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butila (0,72 mmol). A reação foi agitada na temperatura ambiente por 3 dias. A mistura foi concentrada em vácuo para dar 153 mg de produto bruto. O produto foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional. MS (M+1): 130,0.

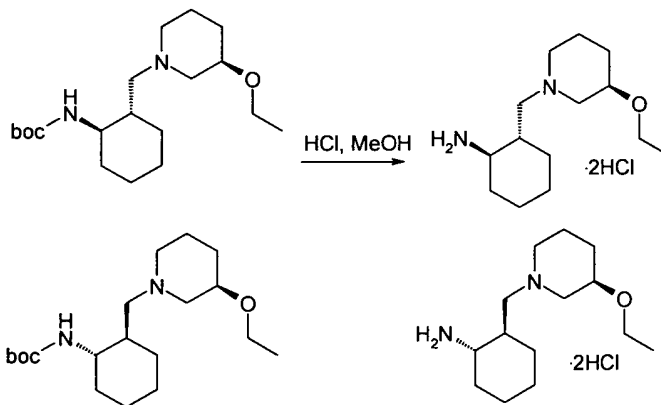
Etapa C. A preparação de ((1*R**, 2*S**)-2-[[3*R*]-3-etóxi-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-carbamato de *terc*-butila



Produto bruto de etapa B sal de cloridrato de (3*R*)-3-etóxi-piperidina (153 mg, 0,60 mmol) foi adicionado em uma solução de *trans*-(+/-)-[2-formil-ciclo-hexil]-carbamato de *terc*-butila (136 mg crude, 0,72 mmol) em diclorometano (4 mL). A reação foi agitada na temperatura ambiente por 30 minutos, e então triacetóxi-boro-hidreto de sódio (254 mg, 1,2 mmol) foi

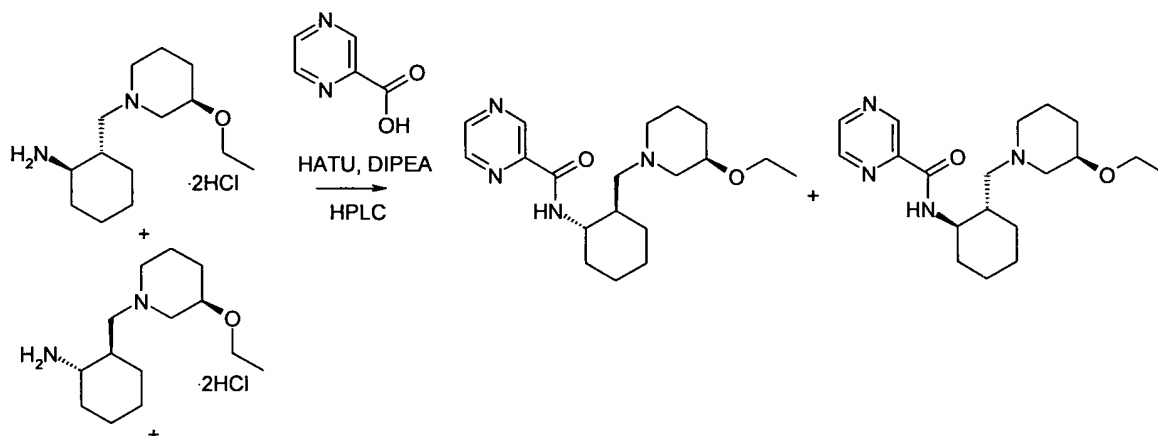
adicionado na mistura reacional. A reação foi agitada na temperatura ambiente por 12 horas. Água (1 mL) foi adicionada em gotas. Uma solução de hidróxido de sódio 2N (10 mL) e diclorometano (30 mL) foram adicionados na mistura. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2x15 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas em vácuo para dar 167 mg de produto bruto. MS (m+1): 341,3. O produto foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

10 Etapa D. A preparação de sal de cloridrato de *trans*-2-[[*(3R)*-3-etóxi-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-amina



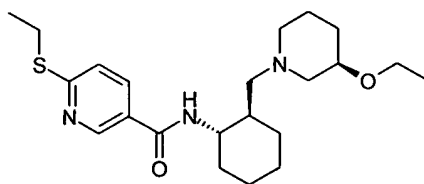
15 Uma solução 1,25N de ácido clodrídrico em MeOH (8,0 mL, 10,0 mmol) foi adicionada em uma solução de produto bruto de etapa C *trans*-(2-[[*(3R)*-3-etóxi-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-carbamato de *tert*-butila (0,50 mmol). A reação foi agitada na temperatura ambiente durante uma noite. Solução 1,25N de ácido clodrídrico em MeOH foi adicionada até conversão total se a reação não estava completa. A mistura foi concentrada em vácuo. O produto foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional. MS (M+1): 241,2

20 Etapa E. A preparação de *N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-etóxi-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-pirazina-2-carboxamida



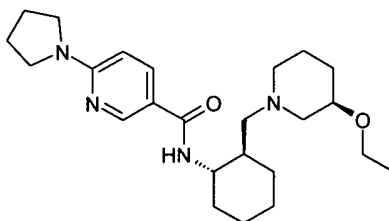
Uma solução de ácido pirazina-2-carboxílico (75 mg, 0,6 mmol), HATU (228 mg, 0,6 mmol) e diisopropil-etil-amina (0,18 mL, 1,0 mmol) em DMF seca (5 mL) foi agitado na temperatura ambiente por 10 minutos. Sal de cloridrato de *trans*-(+/-)-2-{[(3*R*)-3-etóxi-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-amina bruto (143 mg, 0,5 mmol) foi adicionado na solução. A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante uma noite, mas sem conversão total. Então 1,2 eq de ácido carboxílico, 1,2 eq de HATU e 4 eq de DIPEA foram adicionados na mistura, que foi agitada por 3 dias. O solvente foi removido em vácuo. DCM (15 mL) foi adicionado e lavado com NaHCO₃ saturado (10 mL) e salmoura (10 mL), seco sobre Na₂SO₄. Remoção de solvente deu as misturas diastereoméricas brutas de *trans*(±)-*N*-(2-{[(3*R*)-3-etóxi-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-pirazina-2-carboxamida. As misturas diastereoméricas foram separadas com HPLC preparativa em pH alto. A primeira fração foi coletada para dar o produto o composto título (*N*-((1*S*,2*R*)-2-{[(3*R*)-3-etóxi-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-pirazina-2-carboxamida como sua base livre (15 mg). MS (M+1): 347,3 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,98-1,18 (m, 3H), 1,21 (t, *J* = 6,93 Hz, 3H), 1,24-1,51 (m, 3H), 1,51-1,82 (m, 6H), 1,87 (t, *J* = 10,64 Hz, 1H), 1,98-2,09 (m, 1H), 2,09-2,19 (m, 1H), 2,34-2,50 (m, 2H), 2,56 (d, *J* = 9,96 Hz, 1H), 3,20 (s, 1H), 3,39-3,69 (m, 4H), 8,51 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 2,34 Hz, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,40 (s, 1H)

Exemplo 190. *N*-((1*S*,2*R*)-2-{[(3*R*)-3-etóxi-piperidin-1-il]-

metil}-ciclo-hexil)-6-(etil-tio)-nicotinamida

Uma solução de ácido 6-(etil-tio)-nicotínico (81 mg, 0,44 mmol), HATU (168 mg, 0,44 mmol) e diisopropil-etil-amina (0,12 mL, 0,88 mmol) em DMF seca (5 mL) foi agitada na temperatura ambiente por 10 minutos. Sal de cloridrato de *trans*-2-{{{(3*R*)-3-etóxi-piperidin-1-il}-metil}-ciclo-hexil)-amina descrito em Exemplo 189 Etapa D (68 mg, 0,22 mmol) foi adicionado na solução. A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante uma noite, mas sem conversão total. Então 1,2 eq de ácido carboxílico, 1,2 eq de HATU e 4 eq de DIPEA foram adicionados na mistura, que foi agitada por 3 dias. O solvente foi removido em vácuo. DCM (15 mL) foi adicionado e lavado com NaHCO₃ saturado (10 mL) e salmoura (10 mL), seco sobre Na₂SO₄. O produto bruto foi submetido à preparação em LC preparativa de pH alto - MS. A primeira fração foi coletada para dar o composto título N-((1*S*,2*R*)-2-{{{(3*R*)-3-etóxi-piperidin-1-il}-metil}-ciclo-hexil)-6-(etil-tio)-nicotinamida (15 mg) como sua base livre. MS (M+1): 406,1. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,99-1,42 (m, 5H), 1,18 (t, *J* = 6,93 Hz, 3H), 1,36 (t, *J* = 7,32 Hz, 3H), 1,48-1,82 (m, 4H), 1,88-2,16 (m, *J* = 20,70 Hz, 4H), 2,33-2,64 (m, 3H), 3,07-3,31 (m, 4H), 3,40 (d, *J* = 5,86 Hz, 2H), 3,47-3,66 (m, 3H), 7,17 (d, *J* = 8,20 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 18,75 Hz, 2H).

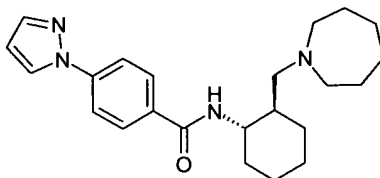
Exemplo 191. N-((1*S*,2*R*)-2-{{{(3*R*)-3-etóxi-piperidin-1-il}-metil}-ciclo-hexil)-6-pirrolidin-1-il-nicotinamida



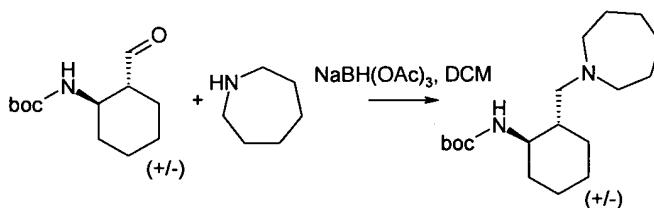
Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 189: *N*-

((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-etóxi-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-6-pirrolidin-1-il-nicotinamida (16 mg, 33 %) foi obtida como sua base livre. MS (M+1): 415,3. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,12 (d, *J* = 21,09 Hz, 2H), 1,20 (t, *J* = 6,54 Hz, 3H), 1,24-1,47 (m, 5H), 1,48-1,85 (m, 7H), 1,86-2,18 (m, 7H), 2,21-2,85 (m, 3H), 3,06-3,40 (m, *J* = 56,44 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,62 (d, 2H), 3,80-4,07 (m, 1H), 6,32 (d, *J* = 8,98 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,46-9,02 (m, 1H)

Exemplo 192. *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(azepan-1-il-metil)-ciclo-hexil]-4-(1*H*-pirazol-1-il)-benzamida



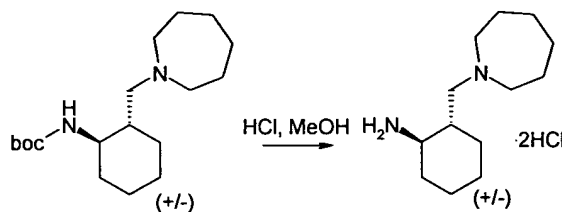
10 Etapa A. *trans*-(+/-) [2-(azepan-1-il-metil)-ciclo-hexil]-carbamato de *terc*-butila



Azepano (0,27 mL, 2,40 mmol) foi adicionado em uma solução de *trans*-(+/-)-[2-formil-ciclo-hexil]-carbamato de *terc*-butila de Elise Balaux (273 mg bruto, 1,2 mmol) em diclorometano (12 mL). A reação foi agitada na temperatura ambiente por 30 minutos, e então triacetóxi-boro-hidreto de sódio (254 mg, 1,2 mmol) foi adicionado na mistura reacional. A reação foi agitada na temperatura ambiente por 12Horas. Água (1 mL) foi adicionada em gotas. Uma solução de hidróxido de sódio 2N (15 mL) e diclorometano (30 mL) foram adicionados na mistura. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2x20mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada, e concentradas em vácuo. MS (m+1): 311,3. 421 mg foram obtidos.

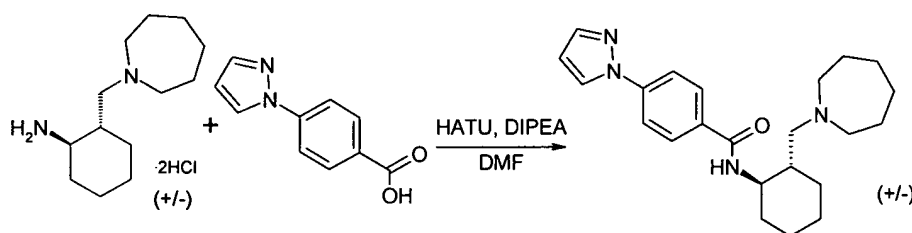
O produto foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

Etapa B. A preparação de sal de cloridrato de *trans*-(+/-)-[2-(azepan-1-il-metil)-1-etilpentil]-amina



Uma solução 1,25N de ácido clodrídrico em MeOH (6,0 mL, 7,20 mmol) foi adicionada em uma solução de produto bruto de etapa A *trans*-(+/-) [2-(azepan-1-il-metil)-ciclo-hexil]-carbamato de *terc*-butila (1,20 mmol). A reação foi agitada na temperatura ambiente por 3 dias. Reação não foi completada. 3 mL de solução 1,25N de ácido clodrídrico em MeOH foram adicionados e a mistura foi agitada por 4 horas. Ainda não completada, excesso de solução 1,25N de ácido clodrídrico em MeOH foi adicionado e agitado na temperatura ambiente por 12 horas. A mistura foi concentrada em vácuo para dar 563,6 mg de produto bruto. O produto foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional. MS (M+1): 211,1.

Etapa C. A preparação de *trans*-(+/-)-*N*-[2-(azepan-1-il-metil)-ciclo-hexil]-4-(1*H*-pirazol-1-il)-benzamida



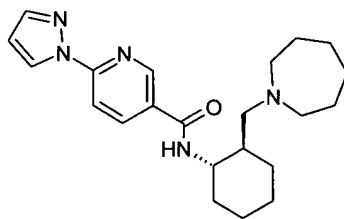
Uma solução de ácido pirazina-2-carboxílico (135 mg, 0,72 mmol), HATU (273 mg, 0,72 mmol) e diisopropil-etil-amina (0,42 mL, 2,4 mmol) em DMF seca (5 mL) foi agitada na temperatura ambiente por 10 minutos. Sal de cloridrato de *trans*-(+/-)-[2-(azepan-1-il-metil)-1-etilpentil]-amina cruda (0,6 mmol) foi adicionado na solução. A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante uma noite, mas sem conversão total. Então 1,2 eq de ácido carboxílico, 1,2 eq de HATU e 4 eq de DIPEA foram adicionados

na mistura, que foi agitada por 3 dias. O solvente foi removido em vácuo. DCM (15 mL) foi adicionado e lavado com NaHCO₃ saturado (10 mL) e salmoura (10 mL), seco sobre Na₂SO₄. O produto bruto foi purificado com HPLC em fase reversa de pH alto para dar a *trans*-(+/-)-*N*-[2-(azepan-1-il-metil)-ciclo-hexil]-4-(1*H*-pirazol-1-il)-benzamida. MS (M+1): 381,2

Etapa D: A preparação de *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(azepan-1-il-metil)-ciclo-hexil]-4-(1*H*-pirazol-1-il)-benzamida

A mistura racêmica de etapa C foi separada por coluna AD quiral com EtOH 10% /Hex. como eluente para dar a *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(azepan-1-il-metil)-ciclo-hexil]-4-(1*H*-pirazol-1-il)-benzamida (10 mg , 9 % em duas etapas) como sua base livre. MS (M+1): 381,3. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,06 (d, *J* = 7,42Hz, 2H), 1,20-1,47 (m, 4H), 1,47-1,67(m, 6H), 1,67-1,80 (m, 3H), 2,25-2,34 (m, 1H), 2,35-2,45 (m, 1H), 2,47-2,57 (m, 2H), 2,63 (d, *J* = 11,91 Hz, 4H), 3,36-3,50 (m, 1H), 6,47-6,52 (m, 1H), 7,70-7,78 (m, 3H), 7,92 (d, *J* = 8,20 Hz, 2H), 7,98 (d, *J* = 2,34 Hz, 1H), 9,20 (s, 1H).

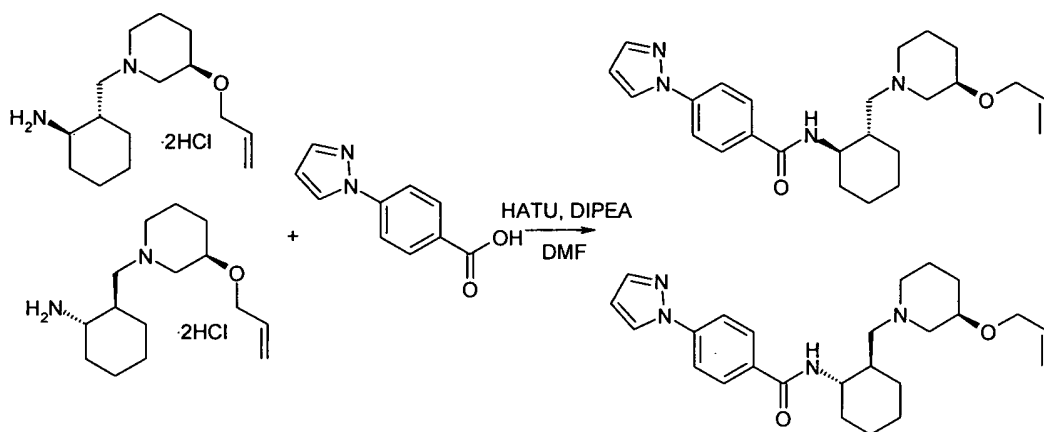
Exemplo 193. *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(azepan-1-il-metil)-ciclo-hexil]-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida



Seguindo o mesmo procedimento do exemplo 192, a mistura racêmica de *trans*-*N*-[2-(azepan-1-il-metil)-ciclo-hexil]-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida foi obtida e separada em coluna AD com EtOH 10% /Hex. como eluente. A primeira fração foi coletada para dar *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(azepan-1-il-metil)-ciclo-hexil]-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida 15 mg (13% em duas etapas) como sua base livre. MS (M+1) : 382,3 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,95-1,19 (m, 3H), 1,22-1,47 (m, 3H), 1,49-1,61 (m, *J* = 6,84 Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,69-1,81 (m, 3H), 2,27-2,45 (m, 3H), 2,48-2,58 (m, 3H), 2,64

(d, $J = 13,28$ Hz, 4H), 3,38-3,49 (m, $J = 10,45$, 10,45 Hz, 1H), 6,48 (m, 1H), 7,76 (d, $J = 0,78$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,59$ Hz, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,60 (d, $J = 2,54$ Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,44 (s, 1H)

Exemplo 194: *N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(alil-óxi)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-4-(1*H*-pirazol-1-il)-benzamida

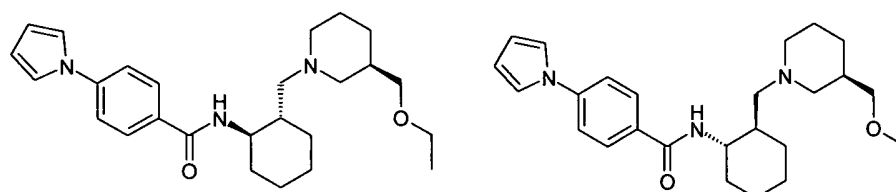


Uma solução de ácido pirazina-2-carboxílico (120 mg, 0,64 mmol), HATU (304 mg, 0,80 mmol) e diisopropil-etil-amina (0,28 mL, 1,60 mmol) em DMF seca (5 mL) foi agitada na temperatura ambiente por 10 minutos. O sal de cloridrato de *trans*-(+/-)-2-[[*(3R)*-3-(alil-óxi)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-amina (100 mg, 0,31 mmol) foi adicionado na solução.

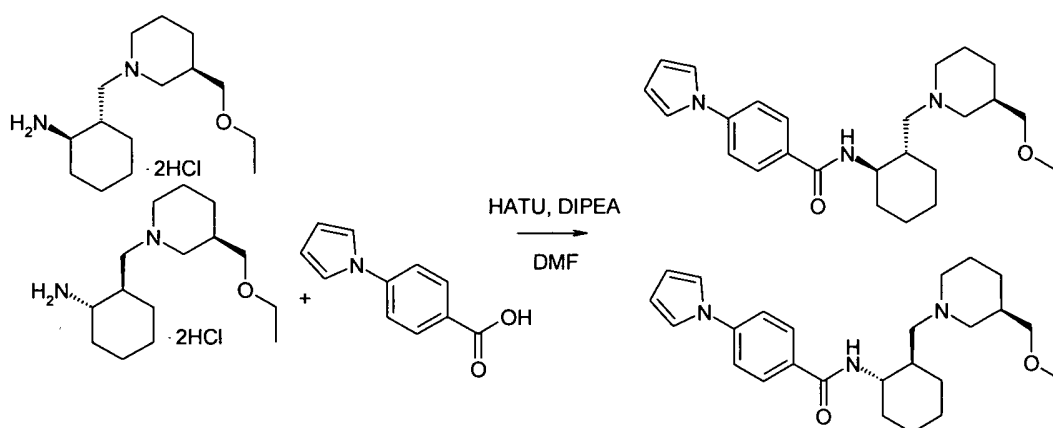
A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante uma noite. Então 1,2 eq de ácido pirazina-2-carboxílico, 1,2 eq de HATU e 4 eq de DIPEA foram adicionados na mistura, que foi agitada por 3 dias. O solvente foi removido em vácuo. DCM (15 mL) foi adicionado e lavado com NaHCO₃ saturado (10 mL) e salmoura (10 mL), seco sobre Na₂SO₄. O produto bruto foi purificado com LC de pH alto - MS para separar dois diastereoisômeros. A primeira fração foi coletada para dar o composto título *N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(alil-óxi)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-4-(1*H*-pirazol-1-il)-benzamida 16 mg (25 %) como sua base livre. MS (M+1) : 423,3. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,99-1,49 (m, 6H), 1,49-1,68 (m, 4H), 1,73 (q, $J = 9,96$ Hz, 3H), 1,91-2,06 (m, 2H), 2,09 (d, $J = 12,89$ Hz, 1H), 2,39-2,55 (m, 2H) 2,61 (d, $J = 10,94$ Hz, 1H), 3,26 (d, $J = 9,37$ Hz, 1H), 3,37-3,52 (m, 2H), 4,05 (ddd, $J = 31,10$,

12,55, 5,57 Hz, 2H), 5,18 (dd, $J = 10,35, 0,98$ Hz, 1H), 5,29 (dd, $J = 17,19, 1,56$ Hz, 1H), 5,85-5,98 (m, 1H), 6,45-6,54 (m, 1H), 7,70-7,79 (m, 2H), 7,91 (d, $J = 8,59$ Hz, 2H), 7,99 (d, $J = 2,34$ Hz, 1H), 8,71 (s, 1H).

5 **Exemplos 195 e 196. *N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-4-(1*H*-pirrol-1-il)-benzamida e *N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-4-(1*H*-pirrol-1-il)-benzamida**



Etapa A. A preparação de *trans-N*-(2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-4-(1*H*-pirrol-1-il)-benzamida



10 Uma solução ácido 4-(1*H*-pirrol-1-il)-benzóico (94 mg, 0,50 mmol), HATU (190 mg, 0,50 mmol) e umas poucas gotas de diisopropil-etil-
 15 solução. A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante uma noite. O solvente foi removido em vácuo. Resíduo foi dissolvido em DCM (15 mL) e lavado com NaHCO₃ saturado (10 mL) e salmoura (10 mL), seco sobre Na₂SO₄. O produto bruto foi purificado por LC prep. de pH alto - MS para dar as misturas diastereoméricas *trans*-(\pm)-*N*-(2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-

1-il]-metil}-ciclo-hexil)-4-(1*H*-pirrol-1-il)-benzamida como sua base livre.
MS(M+1): 424,3

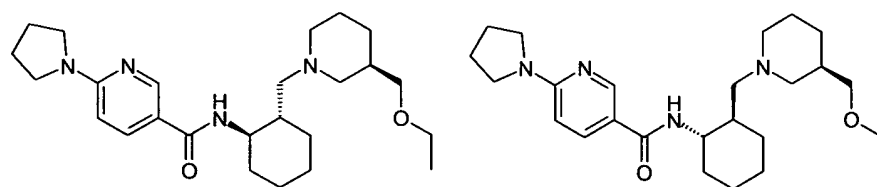
Etapa B. Separação quiral de *trans-N*-(2-{[(3*R*)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-4-(1*H*-pirrol-1-il)-benzamida

5 A *trans-N*-(2-{[(3*R*)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-4-(1*H*-pirrol-1-il)-benzamida da diastereo-mistura foi separada em colula AD quiral, eluente *i*-PrOH 10% /Hexano para obter dois isômeros.

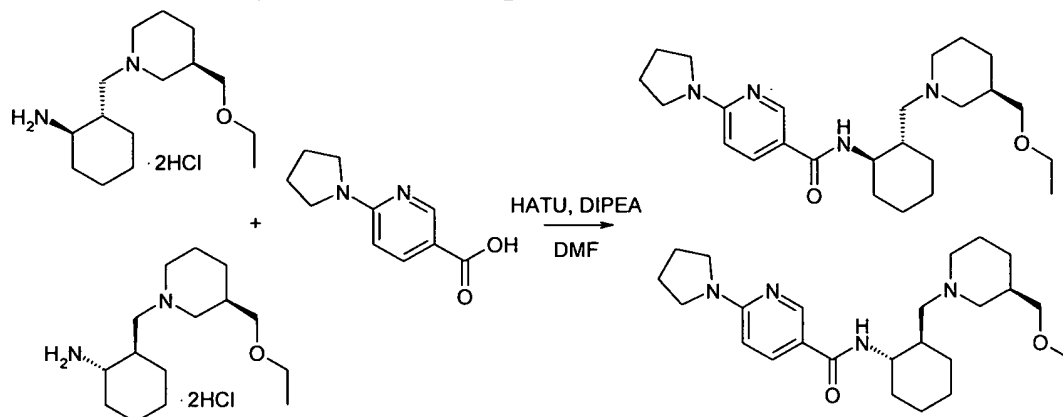
Isômero 1 (64 mg): *N*-((1*R*,2*S*)-2-{[(3*R*)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-4-(1*H*-pirrol-1-il)-benzamida como sua
10 base livre. MS (M+1): 424,3. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,83-0,96 (m, 1H), 1,00 (t, *J* = 6,93 Hz, 3H), 1,03-1,16 (m, 2H), 1,20-1,48 (m, 2H), 1,49-1,67 (m, 5H), 1,73 (d, *J* = 9,57 Hz, 5H), 2,05 (d, *J* = 12,69 Hz, 1H), 2,41 (dd, *J* = 12,21, 10,06 Hz, 1H), 2,51-2,72 (m, 2H), 2,97-3,11 (m, 3H), 3,11-3,23 (m, 2H), 3,42 (t, *J* = 10,45 Hz, 1H), 6,36 (t, 2H), 7,12 (t, *J* = 2,15 Hz,
15 2H), 7,41 (d, *J* = 8,40 Hz, 2H), 7,88 (d, *J* = 8,40 Hz, 2H), 8,90 (s, 1 H)

Isômero 2: *N*-((1*S*,2*R*)-2-{[(3*R*)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-4-(1*H*-pirrol-1-il)-benzamida 68 mg foi obtida como sua base livre. MS (M+1): 424,3. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,78-0,98 (m, 1H), 1,01-1,17 (m, 2H), 1,24 (t, *J* = 7,03 Hz, 3H), 1,27-1,44 (m, 2H),
20 1,42-1,53 (m, 2H), 1,53-1,70 (m, 4H), 1,70-1,81 (m, 2H), 1,84-1,98 (m, 2H), 2,05 (d, *J* = 12,69 Hz, 1H), 2,41 (dd, *J* = 12,69, 9,77 Hz, 1H), 2,59 (t, *J* = 11,52 Hz, 2H), 3,21 (t, *J* = 8,50 Hz, 1H), 3,25-3,38 (m, 2H), 3,38-3,55 (m, 3H), 6,36-6,40 (m, 2H), 7,15 (t, *J* = 2,15 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,59 Hz, 2H), 7,90 (d, *J* = 8,59 Hz, 2H), 8,98 (s, 1H)

25 **Exemplos 197 e 198.** *N*-((1*R*,2*S*)-2-{[(3*R*)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-6-pirrolidin-1-il-nicotinamida e *N*-((1*S*,2*R*)-2-{[(3*R*)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-6-pirrolidin-1-il-nicotinamida



Etapa A. A preparação de *trans-N*-(2-([(3*R*)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil)-ciclo-hexil)-6-pirrolidin-1-il-nicotinamida



Uma solução ácido 6-pirrolidin-1-il-nicotínico (96 mg, 0,50 mmol), HATU (190 mg, 0,50 mmol) e umas poucas gotas de diisopropil-etil-amina em DMF seca (5 mL) foi agitado na temperatura ambiente por 10 minutos. Sal de cloridrato de *trans*(±)-2-([(3*R*)-3-etóxi-piperidin-1-il]-metil)-ciclo-hexil)-amina bruto (162 mg, 0,50 mmol) foi adicionado na solução. A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante uma noite. O solvente foi removido em vácuo. Resíduo foi dissolvido em DCM (15 mL) e lavado com NaHCO₃ saturado (10 mL) e salmoura (10 mL), seco sobre Na₂SO₄. O produto bruto foi purificado por LC prep. de pH alto - MS para dar a mistura diastereomérica *trans-N*-(2-([(3*R*)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil)-ciclo-hexil)-6-pirrolidin-1-il-nicotinamida 123 mg (57 %) como sua base livre. MS(M+1): 429,3

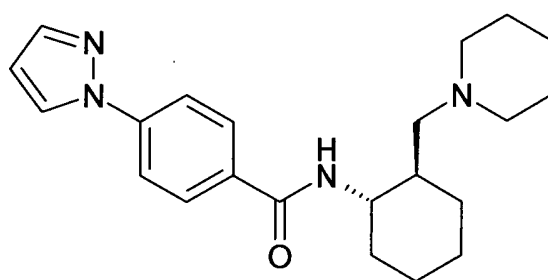
Etapa B. Separação quiral de *trans-N*-(2-([(3*R*)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil)-ciclo-hexil)-6-pirrolidin-1-il-nicotinamida

A *trans-N*-(2-([(3*R*)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil)-ciclo-hexil)-4-(1*H*-pirrol-1-il)-benzamida 123 mg (57 %) da diastereo-mistura foi separada em colula AD quiral, eluente *i*-PrOH 10% /Hexano para dar dois isômeros:

Isômero 1: *N*-((1*R*,2*S*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-6-pirrolidin-1-il-nicotinamida 5 mg (8 %) como sua base livre. MS (M+1): 429,3. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,80-1,15 (m, 2H), 1,03 (t, *J* = 7,03 Hz, 3H), 1,14-1,51 (m, 2H), 1,49-1,67 (m, 4H), 1,67-1,79 (m, 6H), 1,94-2,08 (m, 4H), 2,38 (dd, *J* = 12,60, 9,28 Hz, 1H), 2,53 (d, *J* = 11,33 Hz, 1H), 2,63 (d, *J* = 6,45 Hz, 1H), 3,03 (d, *J* = 10,35 Hz, 1H), 3,12 (d, *J* = 5,08 Hz, 2H), 3,14-3,26 (m, 3H), 3,37-3,53 (m, 6H), 6,29 (d, *J* = 8,79 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 8,79, 2,15 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 1,76 Hz, 1 H)

Isômero 2: *N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-6-pirrolidin-1-il-nicotinamida 10 mg (16 %) foi obtido como sua base livre. MS (M+1): 429,3. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,77-0,99 (m, 1H), 1,00-1,16 (m, 2H), 1,21 (t, *J* = 6,74 Hz, 3H), 1,26-1,57 (m, 6H), 1,60-1,79 (m, 6H), 1,82-1,98 (m, 2H), 1,95-2,07 (m, 4H), 2,28-2,46 (m, 1H), 2,46-2,65 (m, 2H), 3,12-3,39 (m, 3H), 3,38-3,55 (m, 6H), 6,29 (d, *J* = 8,79 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 7,23 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,64 (s, 1 H)

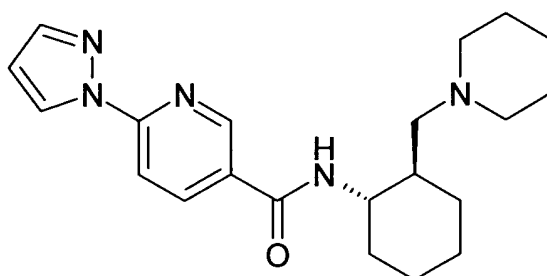
Exemplo 199. *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-4-(1*H*-pirazol-1-il)-benzamida



Uma solução de *trans*-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-4-(1*H*-pirazol-1-il)-benzamida (0,050 g, 0,14 mmol) em EtOH (2,5 mL) foi submetida à HPLC em fase quiral de escala preparativa (Coluna Chiralpak AD, 21 mm x 250 mm, 20 μm, EtOH 15% / Hexanos 85% com 0,1% de modificador dietil-amina, vazão de fluxo de 18 mL/min). Frações do primeiro enantiômero eluindo foram coletadas, concentradas, e liofilizadas de

CH₃CN/H₂O para dar o composto título como um sólido branco (23 mg, 45%). MS (M+1): 367,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D₄) δ ppm 1,04-1,15 (m, 1 H), 1,24-1,84 (m, 13 H), 1,90-1,99 (m, 1 H), 2,08-2,21 (m, 2 H), 2,28-2,50 (m, 4 H), 3,59 (td, J=10,7, 4,1 Hz, 1 H), 6,56 (dd, J=2,5, 2,0 Hz, 1 H), 7,73-7,78 (m, 1 H), 7,85-7,90 (m, 2 H), 7,92-7,99 (m, 2 H), 8,33 (dd, J=2,7, 0,6 Hz, 1 H).

Exemplo 200. N-[(1S,2R)-2-(piperidin-1-il-metil)-ciclohexil]-6-(1H-pirazol-1-il)-nicotinamida

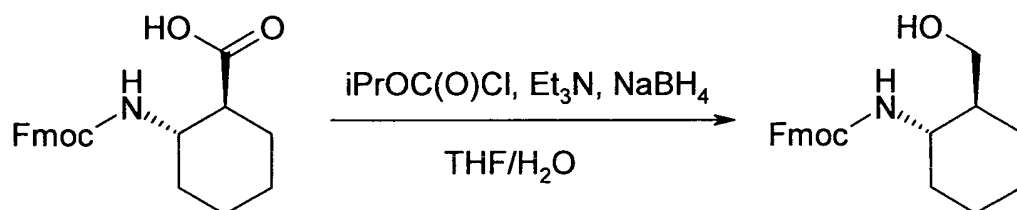


Método 1: Abordagem de separação quiral

Uma solução de *trans*-(+/-)-N-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclohexil]-6-(1H-pirazol-1-il)-nicotinamida (0,10 g, 0,27 mmol) em EtOH (2,5 mL) foi submetida à HPLC em fase quiral de escala preparativa (Coluna Chiralpak AD, 21 x 250 mm, 20 μm, EtOH 15% / Hexanos 85% com 0,1% de modificador dietil-amina, vazão de fluxo de 18 mL/min). Frações do primeiro enantiômero eluindo foram coletadas, concentradas, e liofilizadas de CH₃CN/H₂O para dar o composto título como um sólido quase branco (0,0372 g, 37%). MS (M+1): 368,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D₄) δ ppm 1,01-1,17 (m, 1 H), 1,23-1,85 (m, 13 H), 1,89-2,01 (m, 1 H), 2,06-2,23 (m, 2 H), 2,29-2,55 (m, 4 H), 3,62 (td, J=10,7, 3,8 Hz, 1 H), 6,56 (dd, J=2,6, 1,7 Hz, 1 H), 7,79 (d, J=1,0 Hz, 1 H), 8,02 (dd, J=8,6, 0,6 Hz, 1 H), 8,32 (dd, J=8,8, 2,3 Hz, 1 H), 8,65 (dd, J=2,5, 0,6 Hz, 1 H), 8,87 (dd, J=2,2, 0,7 Hz, 1 H). Anal. Calc. para C₂₁H₂₉N₅O· 0,4 H₂O: C, 67,32; H, 8,02; N, 18,69. Verificado: C, 67,34; H, 7,81; N, 18,52.

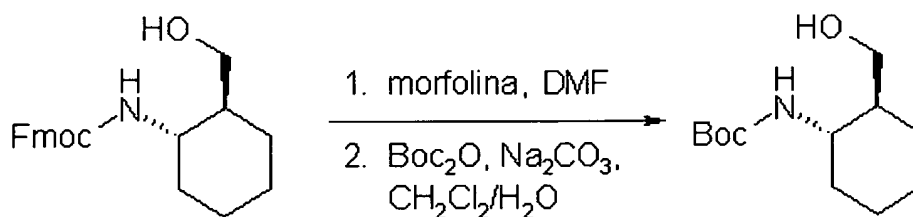
Método 2: Abordagem de síntese de material inicial quiral

Etapa A: [(1*S*,2*S*)-2-(hidróxi-metil)-ciclo-hexil]-carbamato de 9*H*-fluoren-9-il-metila



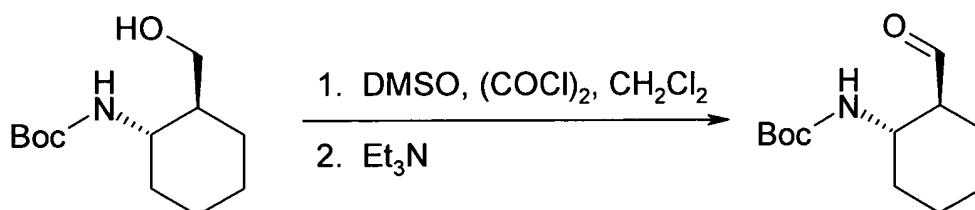
Uma solução de ácido (1*S*,2*S*)-2-[[9*H*-fluoren-9-il-metóxi]-carbonil]-amino}-ciclo-hexano-carboxílico (0,948 g, 2,59 mmol) em THF (18 mL) foi esfriada para 0°C, e Et₃N (1,1 mL, 7,9 mmol) e cloro-formiato de isopropila (4,9 mL de 1M em tolueno, 4,9 mmol) foram adicionados. A solução resultante foi agitada por 10 min, e então uma solução de NaBH₄ (0,353 g, 9,33 mmol) em H₂O (3,5 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada por 5 h, e NaBH₄ adicional (0,050 g, 1,3 mmol) em H₂O (0,5 mL) foi adicionado. Após agitação por um adicional de 30 min, uma porção final de NaBH₄ (0,030 g, 0,79 mmol) em H₂O (0,3 mL) foi adicionada e a reação foi agitada por mais 30 min. A reação foi então diluída com H₂O (50 mL) e extraída com CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (95:5 CH₂Cl₂:MeOH) para proporcionar o composto título como um sólido branco (0,711 g, 78%). MS (M+1): 352,2. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 1,00-1,37 (m, 3 H), 1,44-1,53 (m, 1 H), 1,60-1,82 (m, 4 H), 1,90-2,00 (m, 1 H), 3,08-3,20 (m, 1 H), 3,24-3,37 (m, 1 H), 3,38-3,51 (m, 1 H), 3,57-3,67 (m, 1 H), 4,20 (t, *J*=6,4 Hz, 1 H), 4,40 (dd, *J*=10,7, 6,4 Hz, 1 H), 4,53 (dd, *J*=10,7, 6,6 Hz, 1 H), 4,60 (d, *J*=9,2 Hz, 1 H), 7,32 (td, *J*=7,4, 1,2 Hz, 2 H), 7,36-7,45 (m, 2 H), 7,58 (d, *J*=7,6 Hz, 2 H), 7,71-7,80 (m, 2 H).

Etapa B: [(1*S*,2*S*)-2-(hidróxi-metil)-ciclo-hexil]-carbamato de *terc*-butila



Uma mistura de [(1*S*,2*S*)-2-(hidróxi-metil)-ciclo-hexil]-
 carbamato de 9*H*-fluoren-9-il-metila (0,700 g, 1,99 mmol) e morfolina (11
 mL) em DMF (11 mL) foi agitada na temperatura ambiente por 30 min. A
 mistura foi derramada em H₂O (300 mL) em um funil de separação e lavada
 5 com hexanos (4 x 150 mL). A fase aquosa foi então extraída com CH₂Cl₂ (4 x
 150 mL). Os extratos de CH₂Cl₂ combinados foram secos sobre Na₂SO₄,
 filtrados, e concentrados em vácuo. O resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ (5
 mL), e Na₂CO₃ (0,208 g, 1,96 mmol) dissolvido em H₂O (10 mL) foi
 adicionado, seguido por dicarbonato de di-*terc*-butila (0,393 g, 1,8 mmol) e
 10 CH₂Cl₂ adicional (3 mL). A mistura resultante foi agitada por 22 h. As
 camadas foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3x15
 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas,
 e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em
 coluna (95:5 CH₂Cl₂:MeOH) para proporcionar o composto título como um
 15 sólido branco (0,363 g, 79% sobre 2 etapas). MS (M+1): 230,1. ¹H RMN (400
 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 0,98-1,39 (m, 4 H), 1,44 (s, 9 H), 1,47-
 1,58 (m, 1 H), 1,61-1,82 (m, 3 H), 1,87-2,01 (m, 1 H), 3,23-3,46 (m, 2 H),
 3,49-3,60 (m, 1 H), 3,69-3,80 (m, 1 H), 4,43 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H).

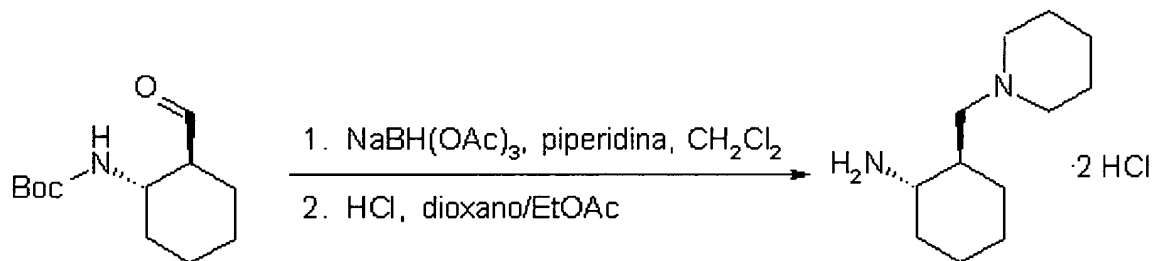
20 Etapa C: [(1*S*,2*S*)-2-formil-ciclo-hexil]-carbamato de *terc*-
 butila



Cloreto de oxalila (0,084 mL, 0,96 mmol) foi adicionado em
 gotas em uma solução de DMSO seco (0,14 mL, 2,0 mmol) em CH₂Cl₂ seco

(2 mL) esfriado em um banho frio a -78°C . A mistura resultante foi agitada por 10 min, e então uma solução de [(1*S*,2*S*)-2-(hidróxi-metil)-ciclo-hexil]-carbamato de *tert*-butila (0,148 g, 0,64 mmol) em CH_2Cl_2 (0,6 mL + 2 x 0,3 mL) foi adicionada em gotas. Após agitação por um adicional de 10 min, Et_3N (0,36 mL, 2,6 mmol) foi adicionada em gotas. A reação foi agitada por 20 min a -78°C e 1,5 h a 0°C . H_2O (5 mL) e CH_2Cl_2 (5 mL) foram então adicionados, as camadas separadas, e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 adicional (3 x 5 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas sucessivamente com uma solução saturada de NH_4Cl (10 mL) e então salmoura (10 mL) antes de serem secas sobre Na_2SO_4 , filtradas, e concentradas em vácuo para proporcionar uma amostra do composto título como um sólido amarelo (0,174 g, quantitativo). O composto foi usado em etapas subseqüentes sem purificação adicional. MS (M+1): 228,1.

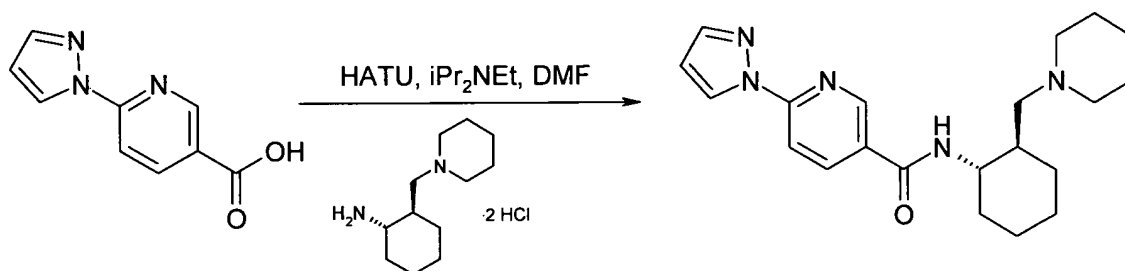
Etapa D: sal de cloridrato de [(1*S*,2*R*)-2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-amina



Uma mistura de [(1*S*,2*S*)-2-formil-ciclo-hexil]-carbamato de *tert*-butila bruto (0,081 g, $\sim 0,30$ mmol) e piperidina (0,035 mL, 0,35 mmol) em CH_2Cl_2 seco (6 mL) foi agitada por 30 min a 5°C . $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,127 g, 0,60 mmol) foi adicionado na reação e a mistura resultante foi permitida aquecer lentamente para temperatura ambiente e foi agitada por 14 h. A reação foi esfriada para 0°C , e água (3 mL) foi adicionada, seguida por NaOH 1 N (3 mL) e CH_2Cl_2 (10 mL). As camadas foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 adicional (2 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 , filtradas, e concentradas em vácuo. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (0,75 mL), e HCl 4 N em dioxano (0,75 mL,

3 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada por 3 h e então concentrada em vácuo para proporcionar o composto título. O composto foi usado em etapas subseqüentes sem purificação adicional. MS (M+1): 197,1.

5 Etapa E: *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida

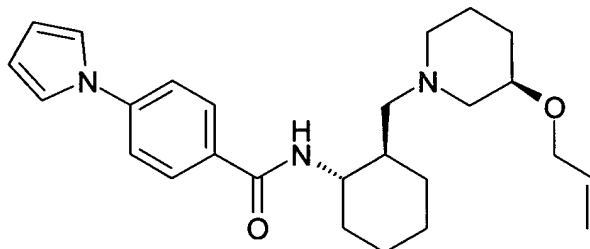


Uma mistura de ácido 6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotínico (0,0622 g, 0,33 mmol), HATU (0,125 g, 0,33 mmol), e diisopropil-etil-amina (0,073 mL, 0,42 mmol) em DMF seca (1 mL) foi agitada a 0°C por 10 min. Uma suspensão de sal de cloridrato de [(1*S*,2*R*)-2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-amina (~0,30 mmol) e diisopropil-etil-amina bruto (0,14 mL, 0,80 mmol) em DMF (0,5 mL + 2 x 0,5 mL) foi então adicionada na reação, e a mistura resultante foi agitada a 0°C por 30 min e então aquecida para temperatura ambiente e agitada por um adicional de 16h. A reação foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi recolhido em CH₂Cl₂ (5 mL) e uma solução saturada de NaHCO₃ em água (5 mL). A mistura foi passada através de um cartucho de extração Varian Chem ElutTM, e o cartucho foi lavado com CH₂Cl₂ adicional (3 x 5 mL). O extrato orgânico foi concentrado em vácuo, e o resíduo foi purificado por LC em fase reversa de escala preparativa / MS (gradiente CH₃CN 55-75% em H₂O contendo NH₄HCO₃ 10 mM) para proporcionar o composto título como um sólido amarelo claro (0,0574 g, 52% sobre as 3 etapas) após liofilização de CH₃CN/H₂O. MS (M+1): 368,3. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 1,00-1,16 (m, 2 H), 1,21-1,81 (m, 13 H), 2,02-2,25 (m, 3 H), 2,38 (dd, *J*=13,1, 10,0 Hz, 1 H), 2,44-2,71 (m, 2 H), 3,33-3,46 (m, 1 H), 6,48 (dd, *J*=2,6, 1,7 Hz, 1 H), 7,76 (dd, *J*=1,7, 0,7 Hz, 1 H), 8,00 (dd, *J*=8,6, 0,8 Hz, 1 H), 8,25 (dd, *J*=8,6, 2,3 Hz, 1 H), 8,61

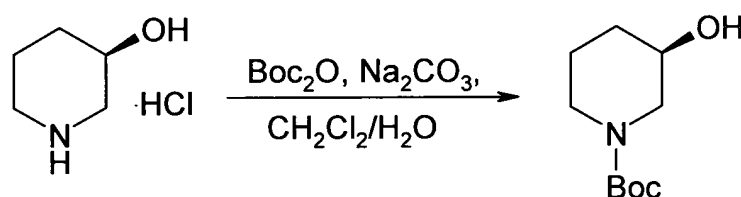
10
15
20
25

(dd, $J=2,7$, 0,8 Hz, 1 H), 8,89 (dd, $J=2,3$, 0,8 Hz, 1 H), 9,41 (s, 1 H)

Exemplo 201. *N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(alil-óxi)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-4-(1*H*-pirrol-1-il)-benzamida

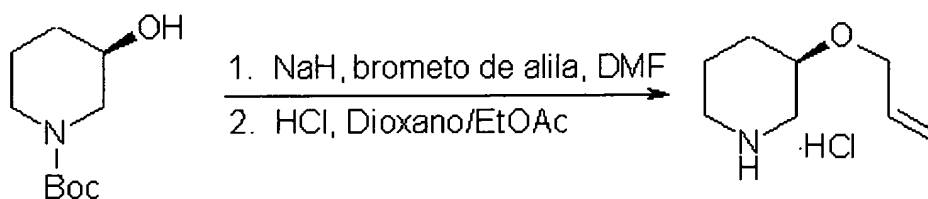


Etapa A: (*3R*)-3-hidróxi-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila



5 Uma suspensão de sal de cloridrato de (*3R*)-piperidin-3-ol (3,17 g, 0,023 mol) em CH_2Cl_2 (40 mL) foi tratada com Na_2CO_3 (5,13 g, 0,048 mol) dissolvido em H_2O (80 mL), seguido por dicarbonato de di-*tert*-butila (5,53 g, 0,025 mol) e CH_2Cl_2 adicional (24 mL). A mistura resultante foi agitada por 21 h. As camadas foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3x50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 , filtradas, e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (CH_2Cl_2 :MeOH 9:1) para proporcionar o composto título como um óleo incolor (5,07 g, quantitativo). MS (M+1): 202,0. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 1,40-1,56 (m, 2 H), 1,44 (s, 9 H), 1,67-1,80 (m, 1 H), 1,80-1,93 (m, 1 H), 2,95-3,22 (m, 2 H), 3,47 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 3,51 (br s, 1 H), 3,64-3,78 (m, 2 H).

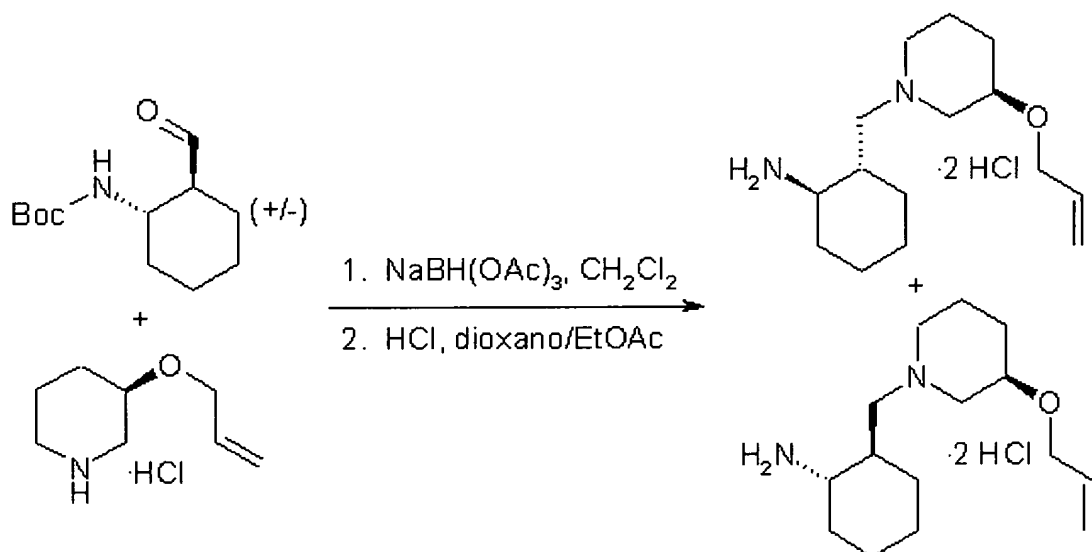
Etapa B: sal de cloridrato de (*3R*)-3-(alil-óxi)-piperidina



NaH (0,60 g de 60% em óleo, 15 mmol) foi lavado com

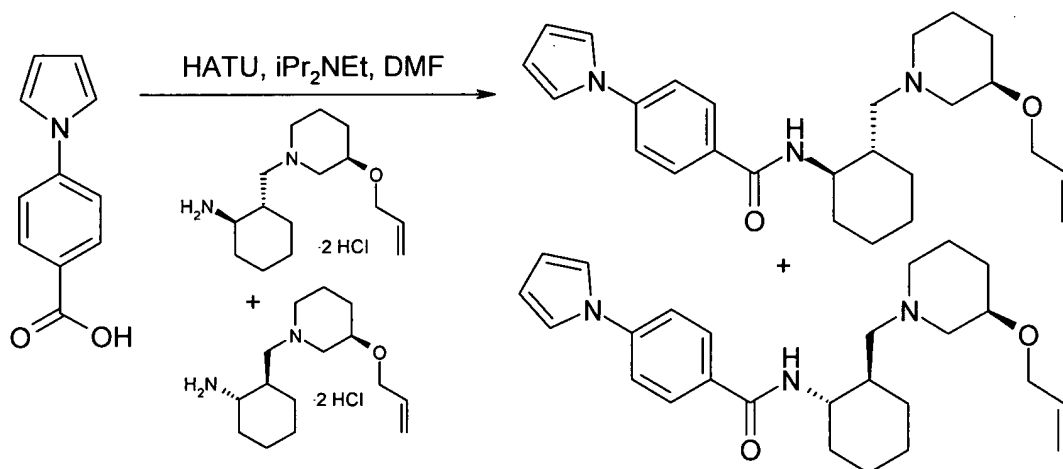
hexanos (2 x 10 mL), e então suspenso em DMF seca (12 mL) e esfriado para 0°C. Uma solução de (3*R*)-3-hidróxi-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (1,51 g, 7,5 mmol) em DMF seca (6 mL + 2 x 2 mL) foi lentamente adicionada, e a mistura resultante foi agitada por 30 min a 0°C. Brometo de alila (0,78 mL, 9,0 mmol) foi adicionado, e a reação foi permitida aquecer para temperatura ambiente e agitar por 13 h. A reação foi esfriada para 0°C, H₂O (2 mL) foi adicionada, e então a reação foi concentrada em vácuo. O resíduo foi particionado entre CH₂Cl₂ (50 mL) e H₂O (25 mL). As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ adicional (2 x 10 25 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 x 25 mL) e então secas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas em vácuo. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (9 mL), e HCl 4 N em dioxano (8,9 mL, 36 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada por 3 h e então concentrada em vácuo. O sólido resultante foi lavado com Et₂O e seco em vácuo para proporcionar o composto título (1,19 g, 89% sobre 2 etapas) como um sólido laranja higroscópico. O composto foi usado em etapas subseqüentes sem purificação adicional. MS (M+1): 142,0.

Etapa C: sal de cloridrato de ((1*R*,2*S*)-2-{[(3*R*)-3-(alil-óxi)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-amina e sal de cloridrato de ((1*S*,2*R*)-2- 20 {[(3*R*)-3-(alil-óxi)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-amina



Uma mistura de [*trans*-(+/-)-2-formil-ciclo-hexil]-carbamato de *terc*-butila bruto (1,38 g, ~6,1 mmol) e sal de cloridrato de (3*R*)-3-(alil-óxi)-piperidina (1,19 g, 6,7 mmol) em CH₂Cl₂ seco (60 mL) foi agitada por 30 min na temperatura ambiente. NaBH(OAc)₃ (2,58 g, 12 mmol) foi adicionado na reação e a mistura resultante foi agitada por 16 h. A reação foi esfriada para 0°C, e água (25 mL) foi adicionada, seguida por NaOH 1 N (25 mL) e CH₂Cl₂ (60 mL). As camadas foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ adicional (2 x 60 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas em vácuo. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (14 mL), e HCl 4 N em dioxano (14 mL, 56 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada por 2 h e então concentrada em vácuo. O óleo resultante foi dissolvido em CH₂Cl₂ e hexanos e concentrado em vácuo para dar uma espuma amarela clara. A espuma foi triturada com Et₂O duas vezes e seca em vácuo para proporcionar o composto título (1,89 g, 95% sobre duas etapas) como um sólido amarelo. O composto foi usado em etapas subseqüentes sem purificação adicional. MS (M+1): 253,0.

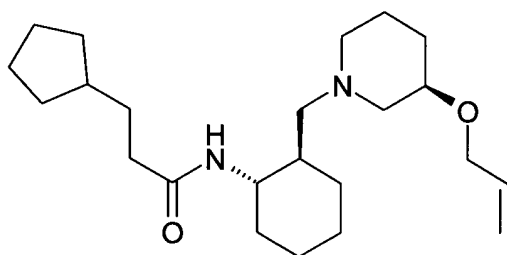
Etapa D: *N*-((1*R*,2*S*)-2-{[(3*R*)-3-(alil-óxi)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-4-(1*H*-pirrol-1-il)-benzamida e *N*-((1*S*,2*R*)-2-{[(3*R*)-3-(alil-óxi)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-4-(1*H*-pirrol-1-il)-benzamida



Uma mistura de 4-(1*H*-pirrol-1-il)-benzóico ácido (0,144 g, 0,77 mmol), HATU (0,293 g, 0,77 mmol), e diisopropil-etil-amina (0,17 mL, 0,98 mmol) em DMF seca (2 mL) foi agitada a 0°C por 10 min. Uma solução

de uma mistura de sal de cloridrato de ((1*R*,2*S*)-2-[[*(3R)*-3-(alil-óxi)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-amina bruto e sal de cloridrato de ((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(alil-óxi)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-amina (0,228 g, ~0,7 mmol) e diisopropil-etil-amina (0,32 mL, 1,8 mmol) em DMF (1 + 2 x 1 mL) foi então adicionada na reação, e a mistura resultante foi agitada a 0°C por 30 min e então aquecida para temperatura ambiente e agitada por um adicional de 15h. A reação foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi recolhido em CH₂Cl₂ (8 mL) e uma solução saturada de NaHCO₃ em água (8 mL). A mistura foi passada através de um cartucho de extração Varian Chem Elut™, e o cartucho foi lavado com CH₂Cl₂ adicional (3 x 12 mL). O extrato orgânico foi concentrado em vácuo, e o resíduo foi purificado por LC em fase reversa de escala preparativa / MS (gradiente CH₃CN 55-75% em H₂O contendo NH₄HCO₃ 10 mM). O primeiro estereoisômero do produto a eluir, *N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(alil-óxi)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-4-(1*H*-pirrol-1-il)-benzamida, foi obtido como um sólido branco (0,0577 g, 20%) após liofilização de CH₃CN/H₂O. MS (M+1): 422,2. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 1,02-1,49 (m, 6 H), 1,54-1,83 (m, 6 H), 1,94-2,06 (m, 2 H), 2,11 (dd, *J*=13,0, 1,5 Hz, 1 H), 2,47 (dd, *J*=12,9, 9,2 Hz, 2 H), 2,57-2,65 (m, 1 H), 3,20-3,30 (m, 1 H), 3,38-3,54 (m, 2 H), 3,95-4,15 (m, 2 H), 5,20 (ddd, *J*=10,4, 3,1, 1,4 Hz, 1 H), 5,30 (ddd, *J*=17,2, 3,4, 1,7 Hz, 1 H), 5,85-6,01 (m, 1 H), 6,34-6,43 (m, 2 H), 7,10-7,18 (m, 2 H), 7,37-7,45 (m, 2 H), 7,83-7,92 (m, 2 H), 8,66 (d, *J*=2,9 Hz, 1 H).

Exemplo 202. *N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(alil-óxi)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-3-ciclo-pentil-propanamida

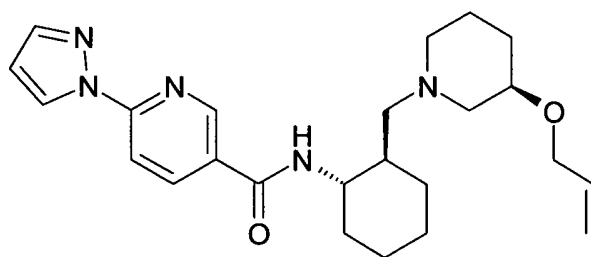


25

Uma mistura de ácido 3-ciclo-pentil-propanóico (0,11 mL,

0,77 mmol), HATU (0,293 g, 0,77 mmol), e diisopropil-etil-amina (0,17 mL, 0,98 mmol) em DMF seca (2 mL) foi agitada a 0°C por 10 min. Uma solução de uma mistura de sal de cloridrato de ((1*R*,2*S*)-2-{[(3*R*)-3-(alil-óxi)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-amina bruto e sal de cloridrato de ((1*S*,2*R*)-2-{[(3*R*)-3-(alil-óxi)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-amina bruto (0,228 g, ~0,7 mmol) e diisopropil-etil-amina (0,32 mL, 1,8 mmol) em DMF (1 + 2 x 1 mL) foi então adicionada na reação, e a mistura resultante foi agitada a 0°C por 30 min e então aquecida para temperatura ambiente e agitada por um adicional de 15h. A reação foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi recolhido em CH₂Cl₂ (8 mL) e uma solução saturada de NaHCO₃ em água (8 mL). A mistura foi passada através de um cartucho de extração Varian Chem ElutTM, e o cartucho foi lavado com CH₂Cl₂ adicional (3 x 12 mL). O extrato orgânico foi concentrado em vácuo, e o resíduo foi purificado por LC em fase reversa de escala preparativa / MS (gradiente CH₃CN 65-85% em H₂O contendo NH₄HCO₃ 10 mM). O primeiro estereoisômero do produto a eluir, *N*-((1*S*,2*R*)-2-{[(3*R*)-3-(alil-óxi)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-3-ciclo-pentil-propanamida, foi obtido como um óleo ligeiramente amarelo (0,0361 g, 14%) após liofilização de CH₃CN/H₂O. MS (M+1): 377,5. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 0,87-1,88 (m, 23 H), 1,93-2,21 (m, 5 H), 2,32-2,46 (m, 2 H), 2,50-2,62 (m, 1 H), 3,02-3,13 (m, 1 H), 3,21-3,33 (m, 1 H), 3,35-3,46 (m, 1 H), 3,96-4,12 (m, 2 H), 5,18 (ddd, *J*=10,4, 2,9, 1,4 Hz, 1 H), 5,29 (ddd, *J*=17,2, 3,4, 1,7 Hz, 1 H), 5,82-6,00 (m, 1 H), 7,54 (s, 1 H).

Exemplo 203. *N*-((1*S*,2*R*)-2-{[(3*R*)-3-(alil-óxi)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida

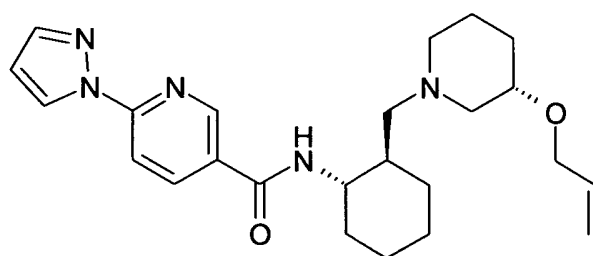


25

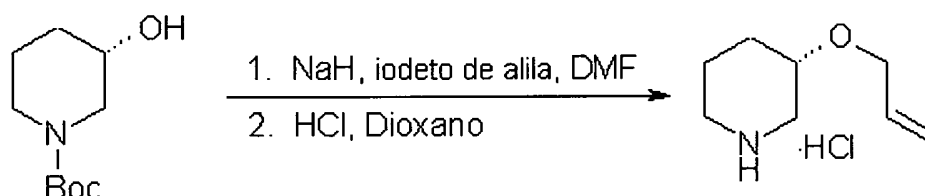
Uma mistura de ácido 6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotínico (0,146 g,

0,77 mmol), HATU (0,293 g, 0,77 mmol), e diisopropil-etil-amina (0,17 mL, 0,98 mmol) em DMF seca (2 mL) foi agitada a 0°C por 10 min. Uma solução de uma mistura de sal de cloridrato de ((1*R*,2*S*)-2-{[(3*R*)-3-(alil-óxi)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-amina bruto e sal de cloridrato de ((1*S*,2*R*)-2-{[(3*R*)-3-(alil-óxi)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-amina bruto (0,228 g, ~0,7 mmol) e diisopropil-etil-amina (0,32 mL, 1,8 mmol) em DMF (1 + 2 x 1 mL) foi então adicionada na reação, e a mistura resultante foi agitada a 0°C por 20 min e então aquecida para temperatura ambiente e agitada por um adicional de 14h. A reação foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi recolhido em CH₂Cl₂ (8 mL) e uma solução saturada de NaHCO₃ em água (8 mL). A mistura foi passada através de um cartucho de extração Varian Chem ElutTM, e o cartucho foi lavado com CH₂Cl₂ adicional (3 x 12 mL). O extrato orgânico foi concentrado em vácuo, e o resíduo foi purificado por LC em fase reversa de escala preparativa / MS (gradiente CH₃CN 55-75% em H₂O contendo NH₄HCO₃ 10 mM). O primeiro estereoisômero do produto a eluir, *N*-((1*S*,2*R*)-2-{[(3*R*)-3-(alil-óxi)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida, foi obtido como um sólido ligeiramente laranja (0,0627 g, 21%) após liofilização de CH₃CN/H₂O. MS (M+1): 424,3. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 1,00-1,48 (m, 6 H), 1,52-1,85 (m, 6 H), 1,89-2,18 (m, 3 H), 2,34-2,53 (m, 2 H), 2,62 (d, *J*=10,7 Hz, 1 H), 3,19 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H), 3,36-3,53 (m, 2 H), 3,86-4,15 (m, 2 H), 5,16 (d, *J*=10,4 Hz, 1 H), 5,27 (dd, *J*=17,1, 1,3 Hz, 1 H), 5,80-5,98 (m, *J*=22,6, 10,7, 5,8 Hz, 1 H), 6,42-6,54 (m, 1 H), 7,76 (d, *J*=0,8 Hz, 1 H), 7,99 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H), 8,21 (dd, *J*=8,5, 2,1 Hz, 1 H), 8,60 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H), 8,84 (d, *J*=1,6 Hz, 1 H), 8,90 (s, 1 H). Anal. Calc. para C₂₄H₃₃N₅O₂· 0,1 H₂O: C, 67,77; H, 7,87; N, 16,46. Verificado: C, 67,84; H, 7,79; N, 16,43.

Exemplo 204. *N*-((1*S*,2*R*)-2-{[(3*S*)-3-(alil-óxi)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida

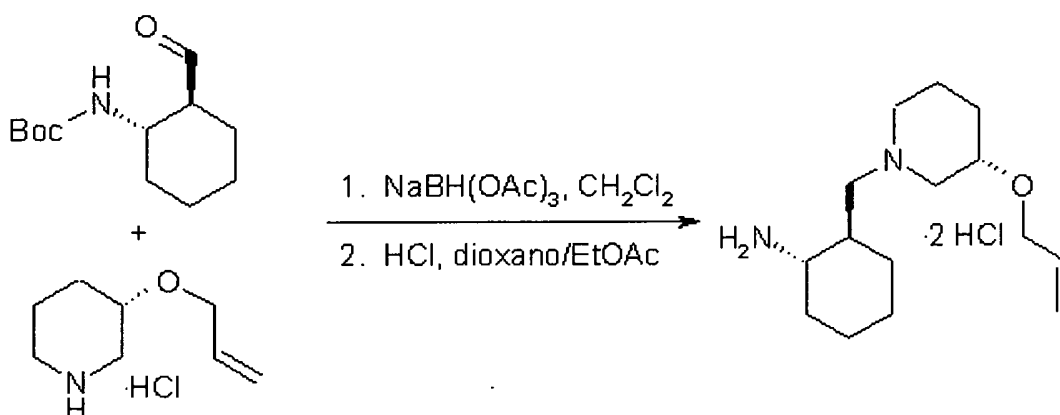


Etapa A: sal de cloridrato de (3*S*)-3-(alil-óxi)-piperidina



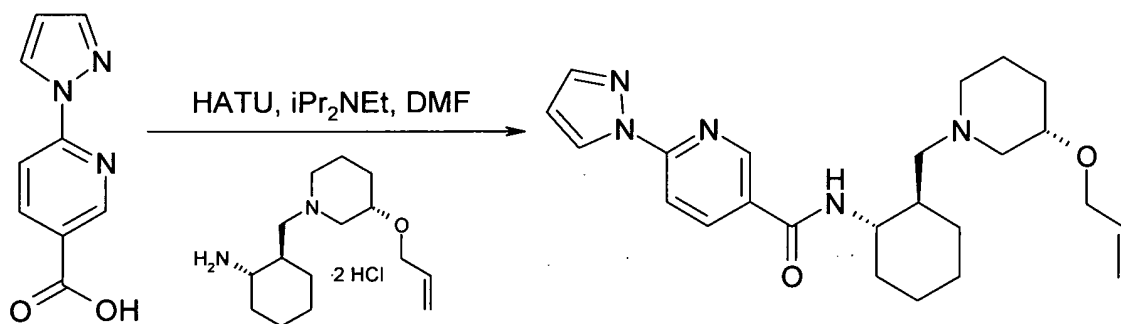
NaH (0,20 g de 60% em óleo, 5,0 mmol) foi adicionado em porções em uma solução de (3*S*)-3-hidróxi-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (0,514 g, 2,6 mmol) dissolvido em DMF seca. A mistura resultante foi agitada por 30 min, e então iodeto de alila (0,3 mL, 2,5 mmol) foi adicionado, e a reação foi agitada por 2 h. A reação foi esfriada para 0°C, H₂O foi adicionada, e então a reação foi concentrada em vácuo. O resíduo foi particionado entre CH₂Cl₂ e H₂O. As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ adicional. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas em vácuo. O resíduo foi dissolvido em HCl 4 N em dioxano (3,8 mL, 15 mmol). A mistura foi agitada por 16 h e então concentrada em vácuo. O composto foi usado em etapas subseqüentes sem purificação adicional. MS (M+1): 142,1.

Etapa B: sal de cloridrato de ((1*S*,2*R*)-2-[[3-(alil-óxi)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-amina



Uma mistura de [(1*S*,2*S*)-2-formil-ciclo-hexil]-carbamato *terc*-butila de bruto (0,0770 g, ~0,3 mmol) e sal de cloridrato de (3*S*)-3-(alil-óxi)-piperidina (0,0640 g, 0,36 mmol) em CH₂Cl₂ seco (6 mL) foi agitada por 30 min a 5°C. NaBH(OAc)₃ (0,127 g, 0,6 mmol) foi adicionado na reação e a
 5 mistura resultante foi permitida aquecer para temperatura ambiente e agitada por 14 h. A reação foi esfriada para 0°C, e água (3 mL) foi adicionada, seguida por NaOH 1 N (3 mL) e CH₂Cl₂ (10 mL). As camadas foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ adicional (2 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas, e
 10 concentradas em vácuo. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (0,75 mL), e HCl 4 N em dioxano (0,75 mL, 3 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada por 1,5 h e então concentrada em vácuo para proporcionar o composto título, que foi usado em etapas subseqüentes sem purificação adicional. MS (M+1): 253,2.

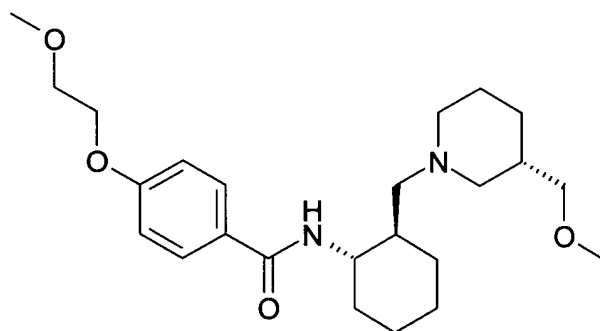
15 Etapa C: *N*-((1*S*,2*R*)-2-[[3*S*]-3-(alil-óxi)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida



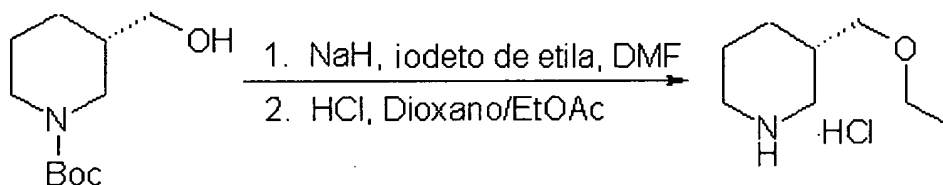
20 Uma mistura de ácido 6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotínico (0,0624 g, 0,33 mmol), HATU (0,126 g, 0,33 mmol), e diisopropil-etil-amina (0,073 mL, 0,42 mmol) em DMF seca (1 mL) foi agitada a 0°C por 10 min. Uma solução de sal de cloridrato de ((1*S*,2*R*)-2-[[3*S*]-3-(alil-óxi)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-amina bruto (~0,3 mmol) e diisopropil-etil-amina (0,14 mL, 0,8 mmol) em DMF (0,5 + 2 x 0,5 mL) foi então adicionada na reação, e a mistura resultante foi agitada a 0°C por 30 min e então aquecida para temperatura ambiente e agitada por um adicional de 21h. A reação foi

concentrada em vácuo, e o resíduo foi recolhido em CH₂Cl₂ (4 mL) e uma solução saturada de NaHCO₃ em água (4 mL). A mistura foi passada através de um cartucho de extração Varian Chem ElutTM, e o cartucho foi lavado com CH₂Cl₂ adicional (3 x 8 mL). O extrato orgânico foi concentrado em vácuo, e o resíduo foi purificado por LC em fase reversa de escala preparativa / MS (gradiente CH₃CN 55-75% em H₂O contendo NH₄HCO₃ 10 mM) para proporcionar o composto título como um sólido branco (0,0656 g, 52% sobre as 3 etapas) após liofilização de CH₃CN/H₂O. MS (M+1): 424,3. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 0,94-1,85 (m, 12 H), 1,97-2,79 (m, 7 H), 3,17-3,58 (m, 2 H), 3,73-4,04 (m, 2 H), 4,99 (d, *J*=10,4 Hz, 1 H), 5,13 (d, *J*=17,4 Hz, 1 H), 5,67-5,93 (m, 1 H), 6,47 (dd, *J*=2,6, 1,7 Hz, 1 H), 7,75 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H), 7,98 (dd, *J*=8,6, 0,4 Hz, 1 H), 8,37 (dd, *J*=8,7, 1,9 Hz, 1 H), 8,60 (dd, *J*=2,5, 0,6 Hz, 1 H), 8,95 (d, *J*=1,0 Hz, 1 H), 9,27 (s, 1 H). Anal. Calc. para C₂₄H₃₃N₅O₂ · 0,2 H₂O: C, 67,48; H, 7,88; N, 16,39. Verificado: C, 67,46; H, 7,65; N, 16,26.

Exemplo 205. *N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3S)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-4-(2-metóxi-etóxi)-benzamida



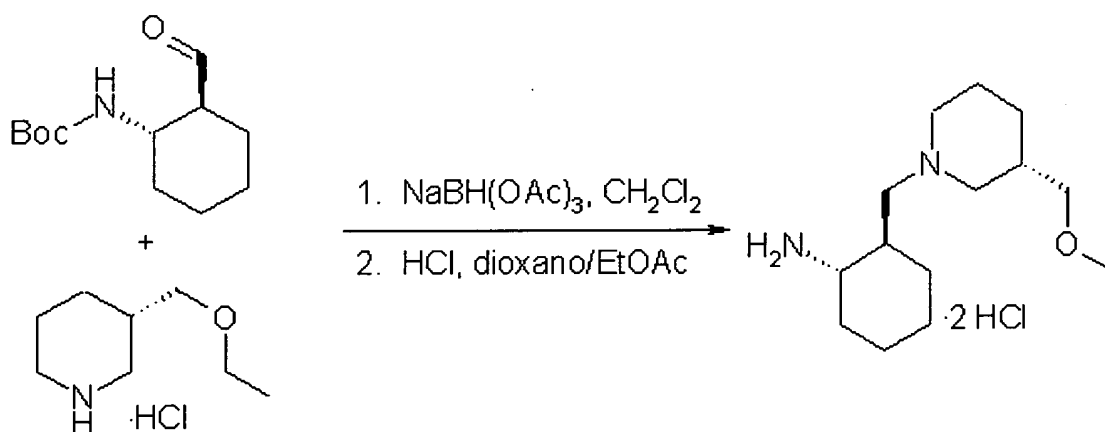
Etapa A: sal de cloridrato de (*3S*)-3-(etóxi-metil)-piperidina



NaH (0,271 g de 60% em óleo, 6,8 mmol) foi lavado com hexanos (2 x 10 mL), e então suspenso em DMF seca (6 mL) e esfriado para

0°C. Uma solução de (3*S*)-3-(hidróxi-metil)-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (0,730 g, 3,4 mmol) em DMF seca (3 mL + 2 x 1 mL) foi lentamente adicionada, e a mistura resultante foi agitada por 30 min a 0°C. Iodeto de etila (0,33 mL, 4,1 mmol) foi adicionado, e a reação foi permitida aquecer para temperatura ambiente e agitar por 40 h. A reação foi esfriada para 0°C, H₂O (1 mL) foi adicionada, e então a reação foi concentrada em vácuo. O resíduo foi particionado entre CH₂Cl₂ (25 mL) e H₂O (15 mL). As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ adicional (2 x 15 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 x 15 mL) e então secas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas em vácuo. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (5 mL), e HCl 4 N em dioxano (4,3 mL, 17 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada por 16 h e então concentrada em vácuo. O sólido resultante foi lavado com Et₂O e seco em vácuo para proporcionar o composto título (0,725 g, quantitativo sobre 2 etapas) como um sólido branco. O composto foi usado em etapas subseqüentes sem purificação adicional. MS (M+1): 144,1.

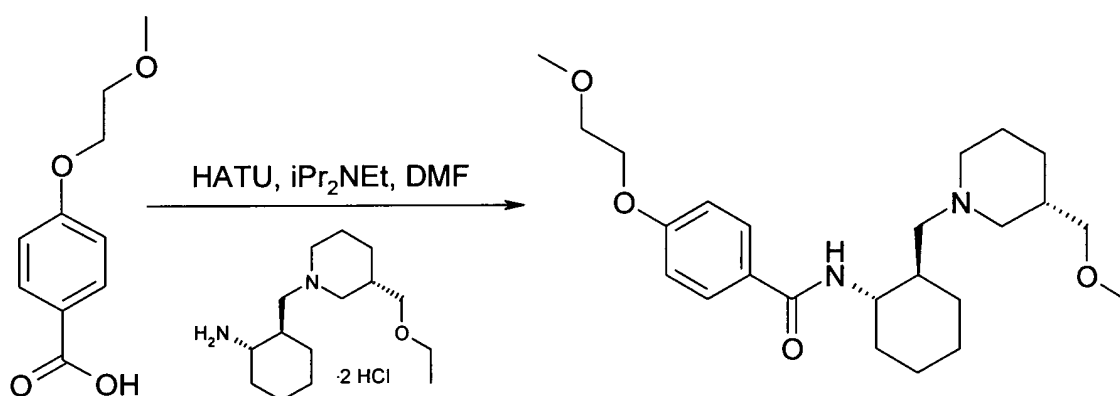
Etapa B: sal de cloridrato de ((1*S*,2*R*)-2-[[[(3*S*)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-amina



Uma mistura de [(1*S*,2*S*)-2-formil-ciclo-hexil]-carbamato de *terc*-butila bruto (0,316 g, ~1,2 mmol) e sal de cloridrato de (3*S*)-3-(etóxi-metil)-piperidina (0,315 g, ~1,5 mmol) em CH₂Cl₂ seco (24 mL) foi agitada por 30 min a 5°C. NaBH(OAc)₃ (0,521 g, 2,5 mmol) foi adicionado na reação

e a mistura resultante foi permitida aquecer para temperatura ambiente e agitar por 15 h. A reação foi esfriada para 0°C, e água (12 mL) foi adicionada, seguido por NaOH 1 N (12 mL) e CH₂Cl₂ (40 mL). As camadas foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ adicional (2 x 40 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas em vácuo. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (3 mL), e HCl 4 N em dioxano (3 mL, 12 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada por 6 h e então concentrada em vácuo para proporcionar o composto título, que foi usado em etapas subseqüentes sem purificação adicional. MS (M+1): 255,2.

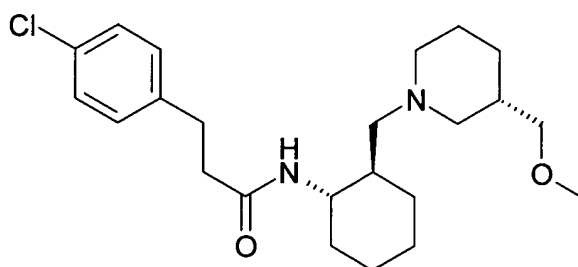
10 Etapa C: *N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3S)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-4-(2-metóxi-etóxi)-benzamida



Uma mistura de ácido 4-(2-metóxi-etóxi)-benzóico (0,0669 g, 0,34 mmol), sal de cloridrato de ((1*S*,2*R*)-2-[[*(3S)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-amina bruto (~0,31 mmol), e diisopropil-etil-amina (0,14 mL, 0,80 mmol) em DMF seca (2 mL) foi esfriada para 0°C, e HATU (0,130 g, 0,34mmol) em DMF seca (0,5 mL) foi adicionado. Diisopropil-etil-amina adicional (0,073 mL, 0,42 mmol) foi então adicionada, e a mistura resultante foi agitada a 0°C por 30 min e então aquecida para temperatura ambiente e agitada por um adicional de 15h. A reação foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi recolhido em CH₂Cl₂ (4 mL) e uma solução saturada de NaHCO₃ em água (4 mL). A mistura foi passada através de um cartucho de extração Varian Chem ElutTM, e o cartucho foi lavado com CH₂Cl₂ adicional (3 x 8 mL). O extrato orgânico foi concentrado em vácuo, e o resíduo foi

purificado por LC em fase reversa de escala preparativa / MS (gradiente CH₃CN 55-75% em H₂O contendo NH₄HCO₃ 10 mM) para proporcionar o composto título como um óleo ligeiramente amarelo (0,0410 g, 31% sobre as 3 etapas) após liofilização de CH₃CN/H₂O. MS (M+1): 433,3. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 0,84-0,98 (m, 1 H), 0,98-1,12 (m, 4 H), 1,14-1,45 (m, 2 H), 1,47-1,82 (m, 11 H), 2,02 (dd, *J*=12,8, 1,7 Hz, 1 H), 2,39 (dd, *J*=12,9, 9,4 Hz, 1 H), 2,49-2,67 (m, 2 H), 2,96-3,28 (m, 5 H), 3,34-3,43 (m, 1 H), 3,44 (s, 3 H), 3,71-3,78 (m, 2 H), 4,09-4,17 (m, 2 H), 6,87-6,94 (m, 2 H), 7,73-7,80 (m, 2 H), 8,68 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H). Anal. Calc. para C₂₅H₄₀N₂O₄ · 0,5 H₂O: C, 68,00; H, 9,36; N, 6,34. Verificado: C, 67,93; H, 9,28; N, 6,64.

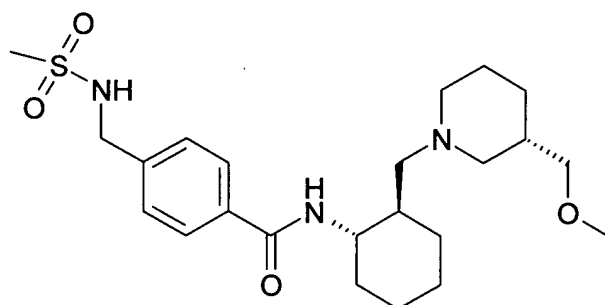
Exemplo 206. 3-(4-cloro-fenil)-*N*-((1*S*,2*R*)-2-[[3(*S*)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-propanamida



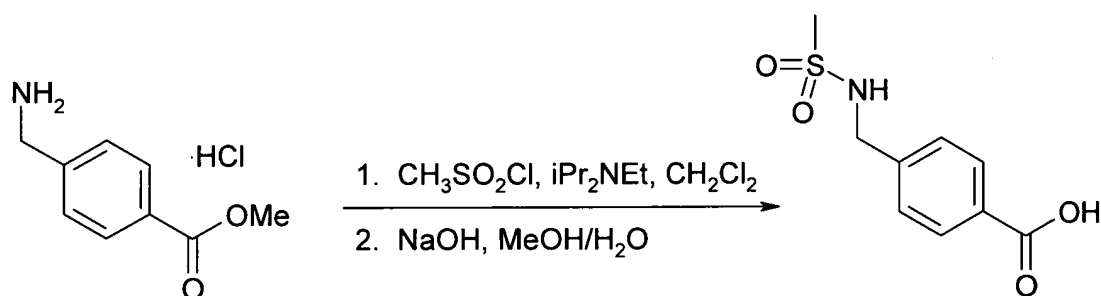
Uma mistura de ácido 3-(4-cloro-fenil)-propanóico (0,0630 g, 0,34 mmol), sal de cloridrato de ((1*S*,2*R*)-2-[[3(*S*)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-amina bruto (~0,31 mmol), e diisopropil-etil-amina (0,14 mL, 0,80 mmol) em DMF seca (2 mL) foi esfriada para 0°C, e HATU (0,130 g, 0,34mmol) em DMF seca (0,5 mL) foi adicionado. Diisopropil-etil-amina adicional (0,073 mL, 0,42 mmol) foi então adicionada, e a mistura resultante foi agitada a 0°C por 30 min e então aquecida para temperatura ambiente e agitada por um adicional de 15h. A reação foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi recolhido em CH₂Cl₂ (4 mL) e uma solução saturada de NaHCO₃ em água (4 mL). A mistura foi passada através de um cartucho de extração Varian Chem ElutTM, e o cartucho foi lavado com CH₂Cl₂ adicional (3 x 8 mL). O extrato orgânico foi concentrado em vácuo, e o resíduo foi

purificado por LC em fase reversa de escala preparativa / MS (gradiente CH₃CN 65-85% em H₂O contendo NH₄HCO₃ 10 mM) para proporcionar o composto título como um óleo ligeiramente amarelo (0,0455 g, 35% sobre as 3 etapas) após liofilização de CH₃CN/H₂O. MS (M+1): 421,3. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 0,83-1,06 (m, 3 H), 1,14 (t, *J*=7,0 Hz, 3 H), 1,17-1,89 (m, 12 H), 1,98 (dd, *J*=12,5, 1,8 Hz, 1 H), 2,25 (dd, *J*=12,7, 9,2 Hz, 1 H), 2,32-2,46 (m, 3 H), 2,65 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H), 2,77-2,98 (m, 3 H), 3,13-3,26 (m, 3 H), 3,33-3,44 (m, 2 H), 7,10-7,17 (m, 2 H), 7,18-7,24 (m, 2 H), 8,03 (d, *J*=2,9 Hz, 1 H). Anal. Calc. para C₂₄H₃₇ClN₂O₂: C, 68,47; H, 8,86; N, 6,65. Verificado: C, 68,21; H, 8,88; N, 6,41.

Exemplo 207. *N*-((1*S*,2*R*)-2-(((3*S*)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il)-metil)-ciclo-hexil)-4-(((metil-sulfonil)-amino)-metil)-benzamida



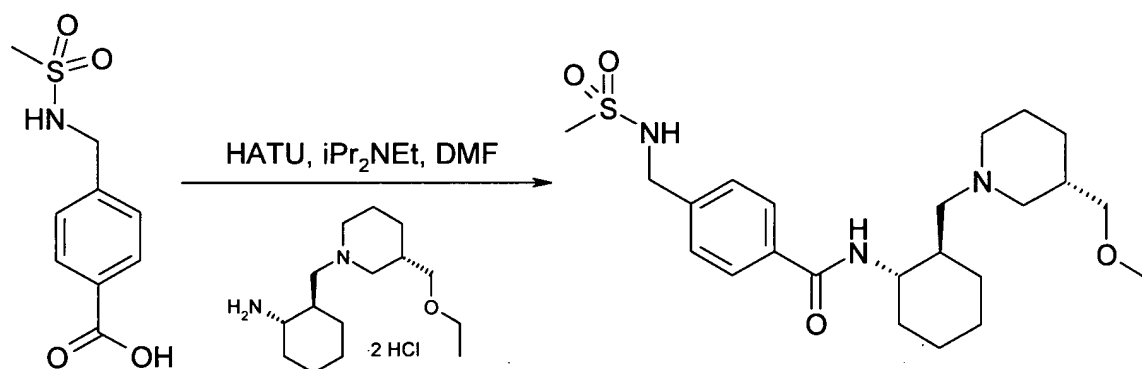
Etapa A: ácido 4-(((metil-sulfonil)-amino)-metil)-benzóico



Uma suspensão de sal de cloridrato de 4-(amino-metil)-benzoato de metila (0,541 g, 2,7 mmol) em CH₂Cl₂ seco (7 mL) foi esfriada para 0°C, e cloreto de metano-sulfonila (0,48 mL, 6,2 mmol) e diisopropil-etil-amina (1,5 mL, 8,8 mmol) foram adicionados. A mistura resultante foi permitida aquecer para temperatura ambiente e agitar por 15 h. A reação foi então diluída com CH₂Cl₂ (10 mL) e lavada com H₂O (10 mL), uma solução

aquosa saturada de NaHCO_3 (10 mL), e salmoura (10 mL) sucessivamente. A
 camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada em vácuo. O
 resíduo foi dissolvido em MeOH (14 mL), e NaOH (1,29 g, 32 mmol)
 dissolvido em H_2O (7 mL) foi adicionado. A reação foi agitada por 16 h e foi
 5 então concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em H_2O (10 mL) e
 acidulado para pH 1 com HCl 3 N. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (3
 x 50 mL), e as fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 ,
 filtradas, e concentradas em vácuo para proporcionar o composto título como
 um pó ligeiramente amarelo (0,60 g, 98% sobre 2 etapas), que foi usado em
 10 etapas subseqüentes sem purificação adicional. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-
 D6) δ ppm 2,88 (s, 3 H), 4,22 (d, $J=6,2$ Hz, 2 H), 7,45 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H),
 7,65 (t, $J=6,3$ Hz, 1 H), 7,86-7,95 (m, 2 H), 12,91 (s, 1 H)

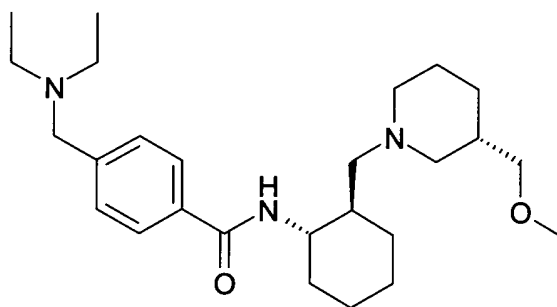
Etapa B: *N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3S)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-4-[[*(*metil-sulfonil)-amino]-metil]-benzamida



15 Uma mistura de ácido 4-[[*(*metil-sulfonil)-amino]-metil]-
 benzóico (0,0782 g, 0,34 mmol), sal de cloridrato de ((1*S*,2*R*)-2-[[*(3S)*-3-
 (etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-amina bruto (~0,31 mmol), e
 diisopropil-etil-amina (0,14 mL, 0,80 mmol) em DMF seca (2 mL) foi
 esfriada para 0°C , e HATU (0,130 g, 0,34mmol) em DMF seca (0,5 mL) foi
 20 adicionado. Diisopropil-etil-amina adicional (0,073 mL, 0,42 mmol) foi então
 adicionada, e a mistura resultante foi agitada a 0°C por 30 min e então
 aquecida para temperatura ambiente e agitada por um adicional de 15h. A
 reação foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi recolhido em CH_2Cl_2 (4 mL)

e uma solução saturada de NaHCO₃ em água (4 mL). A mistura foi passada através de um cartucho de extração Varian Chem ElutTM, e o cartucho foi lavado com CH₂Cl₂ adicional (3 x 8 mL). O extrato orgânico foi concentrado em vácuo, e o resíduo foi purificado por LC em fase reversa de escala preparativa / MS (gradiente 45-65% CH₃CN em H₂O contendo NH₄HCO₃ 10 mM) para proporcionar o composto título como um sólido branco (0,0453 g, 31% sobre as 3 etapas) após liofilização de CH₃CN/H₂O. MS (M+1): 466,3. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 0,73-0,94 (m, 1 H), 0,97-1,14 (m, 5 H), 1,18-1,81 (m, 13 H), 2,03 (dd, *J*=12,9, 1,2 Hz, 1 H), 2,35 (dd, *J*=12,9, 9,8 Hz, 1 H), 2,46-2,64 (m, 2 H), 2,88 (s, 3 H), 2,93-3,10 (m, 3 H), 3,25 (q, *J*=7,0 Hz, 2 H), 3,39 (tt, *J*=10,6, 3,6 Hz, 1 H), 4,21-4,42 (m, 2 H), 7,38 (d, *J*=8,2 Hz, 2 H), 7,73-7,83 (m, 2 H), 8,94 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H).

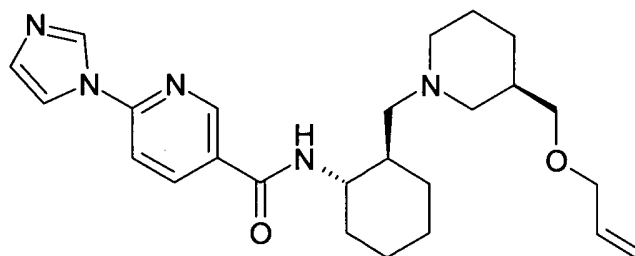
Exemplo 208. 4-[(dietil-amino)-metil]-*N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3S)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-benzamida



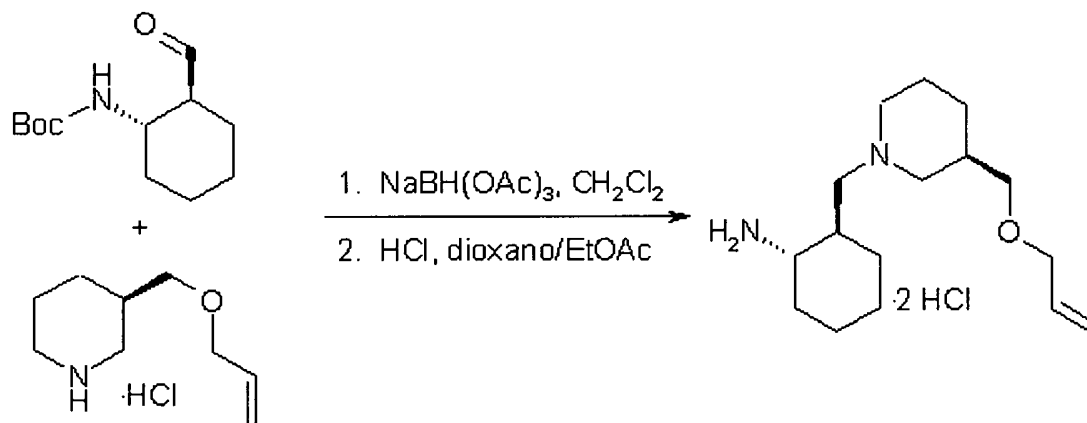
Uma mistura de ácido 4-[(dietil-amino)-metil]-benzóico (0,0707 g, 0,34 mmol), sal de cloridrato de ((1*S*,2*R*)-2-[[*(3S)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-amina bruto (~0,31 mmol), e diisopropil-etil-amina (0,14 mL, 0,80 mmol) em DMF seca (2 mL) foi esfriada para 0°C, e HATU (0,130 g, 0,34mmol) em DMF seca (0,5 mL) foi adicionado. Diisopropil-etil-amina adicional (0,073 mL, 0,42 mmol) foi então adicionada, e a mistura resultante foi agitada a 0°C por 30 min e então aquecida para temperatura ambiente e agitada por um adicional de 15h. A reação foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi recolhido em CH₂Cl₂ (4 mL) e uma solução saturada de NaHCO₃ em água (4 mL). A mistura foi passada através

de um cartucho de extração Varian Chem Elut™, e o cartucho foi lavado com CH₂Cl₂ adicional (3 x 8 mL). O extrato orgânico foi concentrado em vácuo, e o resíduo foi purificado por LC em fase reversa de escala preparativa / MS (gradiente CH₃CN 65-85% em H₂O contendo NH₄HCO₃ 10 mM) para proporcionar o composto título como um sólido amarelo (0,0501 g, 36% sobre as 3 etapas) após liofilização de CH₃CN/H₂O. MS (M+1): 444,5. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 0,84-0,98 (m, 1 H), 0,98-1,14 (m, 10 H), 1,16-1,82 (m, 13 H), 2,04 (dd, *J*=12,9, 1,4 Hz, 1 H), 2,39 (dd, *J*=12,9, 9,4 Hz, 1 H), 2,49 (q, *J*=7,1 Hz, 4 H), 2,60 (t, *J*=9,8 Hz, 2 H), 3,02 (d, *J*=10,9 Hz, 1 H), 3,08 (d, *J*=6,4 Hz, 2 H), 3,10-3,24 (m, 2 H), 3,34-3,49 (m, 1 H), 3,52-3,65 (m, 2 H), 7,35 (d, *J*=8,4 Hz, 2 H), 7,75 (d, *J*=8,4 Hz, 2 H), 8,77 (s, 1 H). Anal. Calc. para C₂₇H₄₅N₃O₂·0,3 H₂O: C, 72,21; H, 10,23; N, 9,36. Verificado: C, 72,39; H, 10,21; N, 9,08.

Exemplo 209. *N*-[(1*S*,2*R*)-2-({(3*R*)-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotinamida



Etapa A: sal de cloridrato de [(1*S*,2*R*)-2-({(3*R*)-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-amina

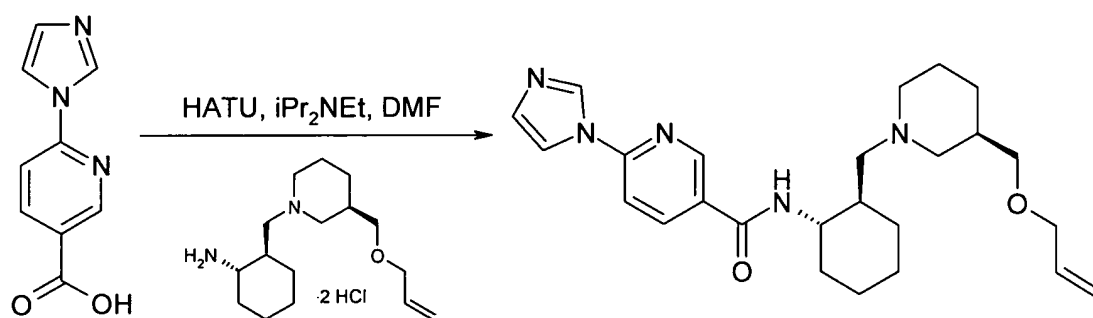


Uma mistura de [(1*S*,2*S*)-2-formil-ciclo-hexil]-carbamato de

tert-butila bruto (1,95 g, 8,6 mmol) e sal de cloridrato de (3*R*)-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidina bruto (2,08 g, 11 mmol) em CH₂Cl₂ seco (180 mL) foi agitada por 30 min a 5°C. NaBH(OAc)₃ (3,64 g, 17 mmol) foi adicionado na reação e a mistura resultante foi permitida aquecer para temperatura ambiente e agitar por 15 h. A reação foi esfriada para 0°C, e água (50 mL) foi adicionado, seguido por NaOH 1 N (50 mL). As camadas foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ adicional (3 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas em vácuo. O intermediário, [(1*S*,2*R*)-2-((3*R*)-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil]-carbamato de *tert*-butila, foi obtido como um óleo amarelo (2,46 g, 78%) após purificação por cromatografia em coluna (CH₂Cl₂:MeOH 9:1). MS (M+1): 367,3.

O [(1*S*,2*R*)-2-((3*R*)-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil]-carbamato de *tert*-butila obtido acima foi dissolvido em EtOAc (17 mL), e HCl 4 N em dioxano (17 mL, 68 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada por 1,5 h e então concentrada em vácuo para proporcionar o composto título (2,41 g, quantitativo), que foi usado em etapas subseqüentes sem purificação adicional. MS (M+1): 267,2.

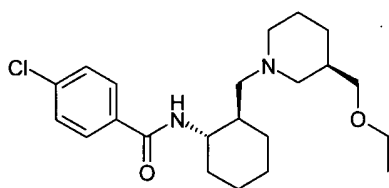
Etapa B: *N*-[(1*S*,2*R*)-2-((3*R*)-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil]-6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotinamida



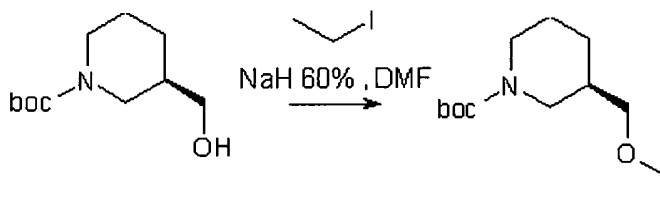
Uma mistura de ácido 6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotínico (1,39 g, 7,4 mmol) e sal de cloridrato de [(1*S*,2*R*)-2-((3*R*)-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil]-amina bruto (2,41 g, ~6,7 mmol) em DMF seca (40 mL) foi esfriada para 0°C, e HATU (2,80 g, 7,4 mmol) e diisopropil-

etil-amina (4,7 mL, 27 mmol) foram adicionados. A mistura resultante foi permitida aquecer lentamente para temperatura ambiente e agitada por um adicional de 16h. A reação foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi recolhido em CH₂Cl₂ (80 mL) e uma solução saturada de NaHCO₃ em água (80 mL). As camadas foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ adicional (3 x 60 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (CH₂Cl₂:MeOH 9:1), e o produto foi então dissolvido em CH₂Cl₂ e tratado com 1 N HCl em éter (8 mL) para proporcionar o composto título como seu sal de HCl (1,46 g, 43%) após liofilização de H₂O. MS (M+1): 438,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D4) δ ppm 1,16-2,37 (m, 14 H), 2,75-2,91 (m, 1 H), 2,96-3,09 (m, 1 H), 3,15-3,29 (m, 2 H), 3,42 (dd, *J*=9,6, 4,9 Hz, 1 H), 3,48-3,76 (m, 3 H), 3,76-3,87 (m, 1 H), 3,89-4,05 (m, 2 H), 5,08-5,19 (m, 1 H), 5,20-5,30 (m, 1 H), 5,78-5,95 (m, 1 H), 7,78-7,84 (m, 1 H), 8,06 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 8,39-8,48 (m, 1 H), 8,62 (dd, *J*=8,6, 2,3 Hz, 1 H), 9,10 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 9,86 (s, 1 H).

Exemplo 210. 4-cloro-*N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-benzamida



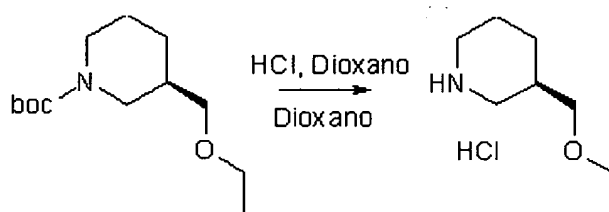
Etapa A. A preparação de (*3R*)-3-(etóxi-metil)-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila



Em uma solução de (*3R*)-3-(hidróxi-metil)-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (568 mg, 2,63 mmol) em DMF seca (10 mL) foi

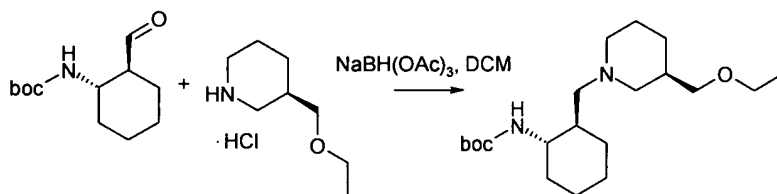
adicionado NaH (60% , 200 mg, 5,26 mmol) a 0°C sob nitrogênio e a suspensão foi agitada na temperatura ambiente por 30 min. Iodeto de etila (0,51 mL, 6,32 mmol) foi adicionado na mistura reacional e agitado durante a noite na temperatura ambiente. Extinta com água. Extraído com diclorometano (3 x 20 mL), lavado com salmoura, seco sobre Na₂SO₄. Remoção do solvente deu o produto bruto, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. MS (M+1): 244,2

Etapa B: A preparação de sal de cloridrato de (3*R*)-3-(etóxi-metil)-piperidina



Uma solução 4N de ácido clodrídrico em Dioxano (4,5 mL, 18,0 mmol) foi adicionada em uma solução de produto bruto de etapa A (3*R*)-3-(etóxi-metil)-piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (2,63 mmol) em dioxano (5 mL). A reação foi agitada na temperatura ambiente por 5 horas. A mistura foi concentrada em vácuo. O produto foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional. MS (M+1): 144,1 m: 477 mg

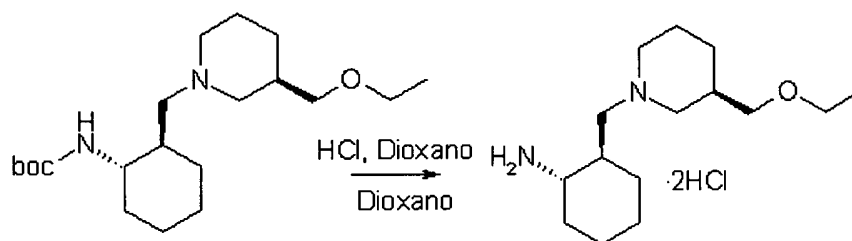
Etapa C. A preparação de ((1*S*,2*R*)-2-{[(3*R*)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-carbamato de *terc*-butila



Produto bruto de etapa B sal de cloridrato de (3*R*)-3-(etóxi-metil)-piperidina (340 mg, 1,89 mmol) foi adicionado em uma solução de [(1*S*,2*S*)-2-formil-ciclo-hexil]-carbamato de *terc*-butila (341 mg de produto bruto, 1,5 mmol) em diclorometano (5 mL) a 0°C. A reação foi agitada a 0°C por 30 min. e então triacetóxi-boro-hidreto de sódio (636 mg, 3,0 mmol) foi

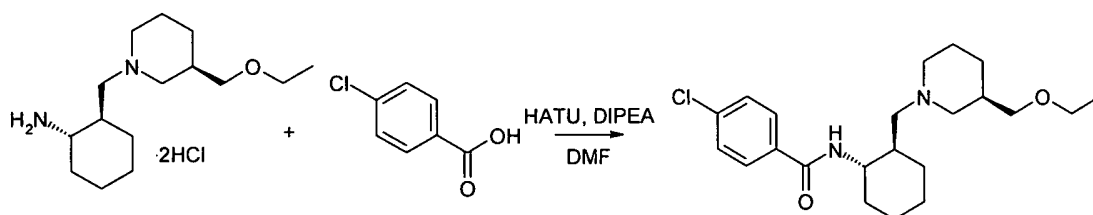
adicionado na mistura reacional. A reação foi agitada a de 0°C a temperatura ambiente, e agitado na temperatura ambiente por 3,5 h. Água (5 mL) foi adicionada em gotas. Uma solução de hidróxido de sódio 2N (10 mL) e diclorometano (30 mL) foram adicionados na mistura. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2x15mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas em vácuo. MS (m+1): 355,4 O produto foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

10 Etapa D. A preparação de sal de cloridrato de ((1*S*,2*R*)-2-
 {[(3*R*)-3-etóxi-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-amina



Uma solução 4N de ácido clodrítrico em Dioxano (2,25 mL, 9,0 mmol) foi adicionada em uma solução de produto bruto de etapa C ((1*S*,2*R*)-2-
 {[(3*R*)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-
 carbamato de *terc*-butila (1,50 mmol) em dioxano (5 mL). A reação foi agitada na temperatura ambiente durante uma noite. A mistura foi concentrada em vácuo. O produto foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional. 572 mg MS (M+1): 255,3

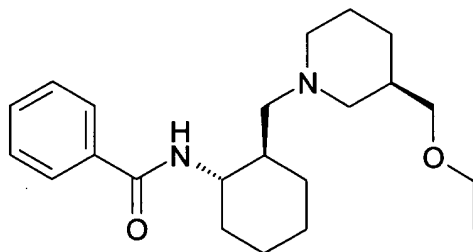
Etapa E. A preparação de 4-cloro-*N*-((1*S*,2*R*)-2-
 {[(3*R*)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-benzamida



20 Uma solução de ácido 4-cloro-benzóico (47 mg, 0,30 mmol), HATU (114 mg, 0,3 mmol) e diisopropil-etil-amina (0,07 mL, 0,40 mmol) em DMF seca (3 mL) foi agitada na temperatura ambiente por 10 minutos. Sal de

cloridrato de ((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-etóxi-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-amina bruto de etapa D (0,30 mmol) foi adicionado na solução. A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante uma noite. O solvente foi removido em vácuo. Resíduo foi dissolvido em DCM (15 mL) e lavado com NaHCO₃ saturado (10 mL) e salmoura (10 mL), seco sobre Na₂SO₄. O produto bruto foi purificado com HPLC em fase reversa de pH alto para dar 4-cloro-*N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-benzamida 17,3 mg (15%) como sua base livre. MS (M+1): 393,3 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) □ ppm 0,82-0,98 (m, *J* = 9,37 Hz, 1H) 0,98-1,15 (m, *J* = 9,18 Hz, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,03 Hz, 3H), 1,27-1,55 (m, 4H), 1,57-1,80 (m, 6H), 1,80-1,97 (m, 2H), 2,05 (d, *J* = 11,91 Hz, 1H), 2,40 (s, 1H), 2,57 (s, 2H), 3,20 (t, *J* = 8,50 Hz, 1H), 3,24-3,32 (m, *J* = 10,16 Hz, 1H), 3,34 (dd, *J* = 9,28, 5,18 Hz, 1H), 3,37-3,44 (m, *J* = 11,72 Hz, 1H), 3,44-3,55 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,40 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 7,81 Hz, 2H), 9,00 (s, 1H)

15 **Exemplo 211. *N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-benzamida**

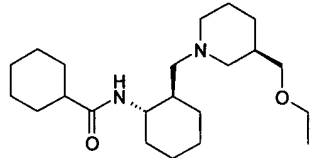
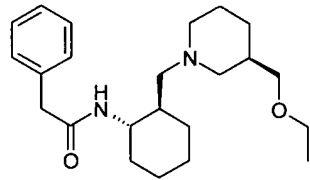
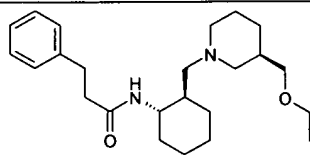


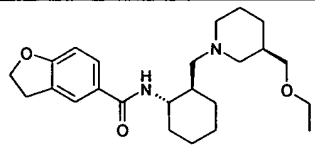
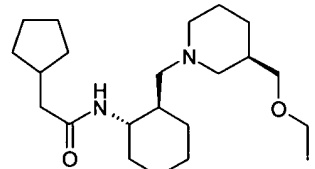
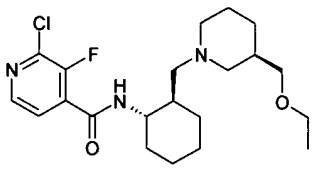
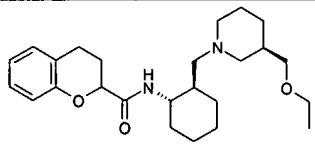
Uma mistura de ácido benzóico (0,0148 g, 0,12 mmol) e sal de cloridrato de ((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-amina bruto (0,0351 g, ~0,11 mmol) em DMF seca (1 mL) foi esfriada para 0°C, e HATU (0,0460 g, 0,12 mmol) e diisopropil-etil-amina (0,077 mL, 0,44 mmol) foram adicionados. A mistura resultante foi permitida aquecer lentamente para temperatura ambiente e agitado por um adicional de 16h. A reação foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi recolhido em CH₂Cl₂ (2 mL) e uma solução saturada de NaHCO₃ em água (2 mL). A mistura foi passada através de um cartucho de extração Varian Chem Elut™, e o cartucho foi

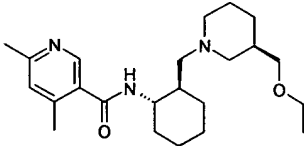
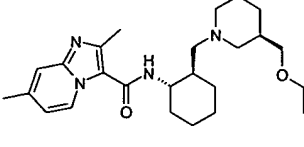
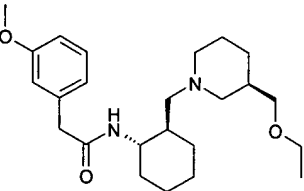
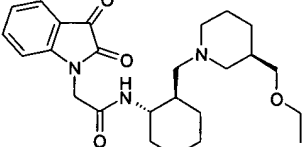
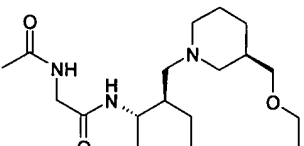
lavado com CH₂Cl₂ adicional (3 x 6 mL). O extrato orgânico foi concentrado em vácuo, e o resíduo foi purificado por LC em fase reversa de escala preparativa / MS (gradiente CH₃CN 55-75% em H₂O contendo NH₄HCO₃ 10 mM) para proporcionar o composto título como uma goma amarela (0,0234 g, 59%) após liofilização de CH₃CN/H₂O. MS (M+1): 359,4. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 0,77-1,17 (m, 3 H), 1,22 (t, *J*=7,0 Hz, 3 H), 1,25-1,78 (m, 10 H), 1,79-1,97 (m, *J*=11,3, 11,3 Hz, 2 H), 2,02 (d, *J*=12,5 Hz, 1 H), 2,39 (dd, *J*=12,1, 9,8 Hz, 1 H), 2,48-2,66 (m, 2 H), 3,18 (dd, *J*=9,3, 7,9 Hz, 1 H), 3,25 (d, *J*=10,7 Hz, 1 H), 3,31 (dd, *J*=9,4, 5,3 Hz, 1 H), 3,36-3,54 (m, 3 H), 7,33-7,50 (m, 3 H), 7,82 (d, *J*=7,0 Hz, 2 H), 8,89 (s, 1 H). Anal. Calc. para C₂₂H₃₄N₂O₂ · 0,6 H₂O: C, 71,55; H, 9,61; N, 7,58. Verificado: C, 71,74; H, 9,63; N, 7,36.

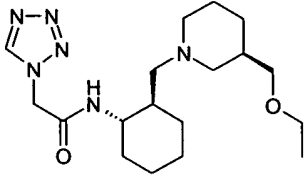
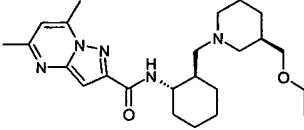
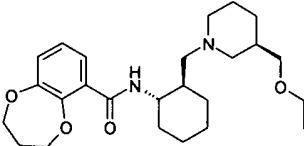
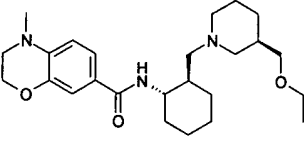
Exemplos 212-231: Compostos listados na seguinte tabela

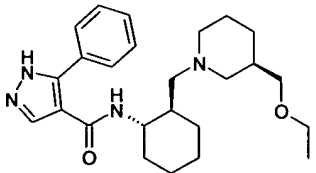
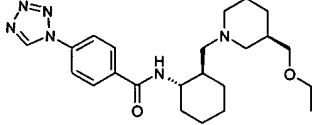
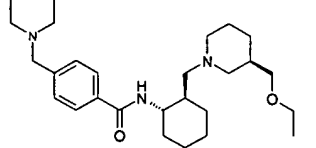
foram preparados como descrito em Exemplo 212:

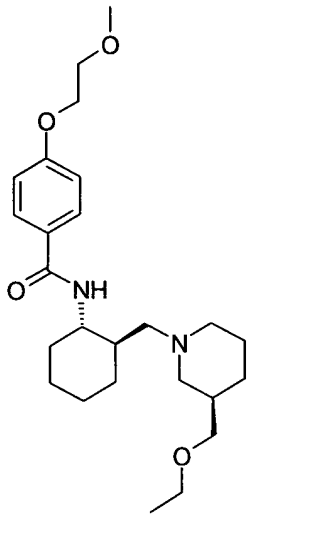
Exemplo No.	Estrutura	Nome	Dados
212		<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-[[[(3 <i>R</i>)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil]-ciclo-hexano-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 0,84-1,09 (m, 3 H), 1,13-2,03 (m, 27 H), 2,32 (dd, <i>J</i> =12,8, 9,1 Hz, 1 H), 2,36-2,45 (m, 1 H), 2,63-2,75 (m, 1 H), 3,07-3,26 (m, 3 H), 3,26-3,36 (m, 1 H), 3,41-3,55 (m, 2 H), 7,76 (s, 1 H). MS: 365,3 (M+1).
213		<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-[[[(3 <i>R</i>)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil]-2-fenil-acetamida	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) : δ ppm 0,84-1,06 (m, 3 H), 1,19 (t, <i>J</i> =6,9 Hz, 3 H), 1,22-1,92 (m, 12 H), 2,00 (dd, <i>J</i> =12,7, 2,9 Hz, 1 H), 2,20-2,39 (m, 2 H), 2,61 (d, <i>J</i> =11,1 Hz, 1 H), 3,02 (d, <i>J</i> =11,5 Hz, 1 H), 3,15-3,25 (m, 1 H), 3,24-3,35 (m, 2 H), 3,39-3,53 (m, 4 H), 7,17-7,36 (m, 5 H), 7,61 (s, 1 H). MS: 373,3 (M+1).
214		<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-[[[(3 <i>R</i>)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-	¹ H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 0,77-1,06 (m, 3 H), 1,19 (t, <i>J</i> =7,0 Hz, 3 H), 1,22-2,01 (m, 13 H), 2,15-2,50 (m, 5 H), 2,82-

		ciclo-hexil)-3-fenil-propanamida	3,03 (m, 2 H), 3,07 (d, $J=9,6$ Hz, 1 H), 3,13-3,32 (m, 3 H), 3,37-3,51 (m, 2 H), 7,11-7,21 (m, 3 H), 7,22-7,30 (m, 2 H), 8,00 (s, 1 H). MS: (M+1) 387,3.
215		N-((1S,2R)-2-[[[(3R)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-carboxamida	^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 0,80-0,96 (m, 1 H), 0,97-1,13 (m, 2 H), 1,21 (t, $J=7,0$ Hz, 3 H), 1,24-1,77 (m, 10 H), 1,81-1,96 (m, 2 H), 2,01 (d, $J=12,3$ Hz, 1 H), 2,29-2,45 (m, 1 H), 2,56 (d, $J=11,1$ Hz, 2 H), 3,11-3,54 (m, 8 H), 4,61 (t, $J=8,8$ Hz, 2 H), 6,74 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,60 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H). MS: (M+1) 401,4.
216		2-ciclo-pentil-N-((1S,2R)-2-[[[(3R)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-acetamida	^1H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 0,83-2,13 (m, 29 H), 2,16-2,28 (m, 1 H), 2,33 (dd, $J=12,7, 9,2$ Hz, 1 H), 2,37-2,47 (m, 1 H), 2,69 (d, $J=11,1$ Hz, 1 H), 3,10 (d, $J=10,9$ Hz, 1 H), 3,16-3,27 (m, 2 H), 3,27-3,35 (m, 1 H), 3,40-3,54 (m, 2 H), 7,84 (s, 1 H). MS: (M+1) 365,3.
217		sal de cloridrato de 2-cloro-N-((1S,2R)-2-[[[(3R)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-3-fluoro-isonicotinamida	^1H RMN (400 MHz, METANOL-D4) δ ppm 1,11-1,21 (m, 3 H), 1,21-1,58 (m, 5 H), 1,71-2,17 (m, 8 H), 2,17-2,34 (m, 1 H), 2,70-2,91 (m, 2 H), 2,98-3,32 (m, 3 H), 3,38-3,60 (m, 4 H), 3,65 (d, $J=10,9$ Hz, 1 H), 3,70-3,81 (m, 1 H), 7,56-7,65 (m, 1 H), 8,28-8,35 (m, 1 H). MS: (M+1) 412,3.
218		N-((1S,2R)-2-[[[(3R)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-cromano-2-carboxamida	^1H RMN (400 MHz, METANOL-D4) δ ppm 0,99-1,59 (m, 8 H), 1,62-2,56 (m, 12 H), 2,68-3,15 (m, 5 H), 3,23-3,29 (m, 1 H), 3,32-3,72 (m, 6 H), 4,52-4,59 (m, 0,5 H), 4,65-4,74 (m, 0,5 H), 6,82-7,01 (m, 2 H), 7,02-7,20 (m, 2 H). MS: (M+1) 415,3.

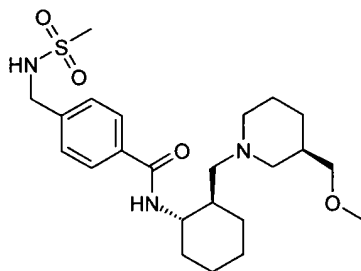
219		<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2- {[(3 <i>R</i>)-3- (etóxi-metil)- piperidin-1- il]-metil}- ciclo-hexil)- 4,6-dimetil- nicotinamida	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-D ₄) δ ppm 1,12- 1,22 (m, 3 H), 1,22-1,59 (m, 5 H), 1,73-2,14 (m, 9 H), 2,19- 2,34 (m, 1 H), 2,68 (s, 3 H), 2,77 (s, 3 H), 2,84-2,97 (m, 2 H), 2,99-3,11 (m, 1 H), 3,24-3,65 (m, 6 H), 3,70-3,82 (m, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 8,86-8,91 (m, 1 H). MS: (M+1) 388,3.
220		<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2- {[(3 <i>R</i>)-3- (etóxi-metil)- piperidin-1- il]-metil}- ciclo-hexil)- 2,7-dimetil- imidazo[1,2- a]-piridina-3- carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-D ₄) δ ppm 1,11- 1,19 (m, 3 H), 1,22-1,70 (m, 5 H), 1,74-2,34 (m, 9 H), 2,61 (s, 3 H), 2,76 (s, 3 H), 2,77-2,90 (m, 2 H), 3,02-3,12 (m, 1 H), 3,24- 3,29 (m, 1 H), 3,32-3,67 (m, 6 H), 3,85 (td, <i>J</i> =10,9, 3,9 Hz, 1 H), 7,38-7,44 (m, 1 H), 7,66- 7,73 (m, 1 H), 9,02-9,09 (m, 1 H). MS: (M+1) 427,2.
221		<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2- {[(3 <i>R</i>)-3- (etóxi-metil)- piperidin-1- il]-metil}- ciclo-hexil)-2- (3-metóxi- fenil)- acetamida	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-D ₄) δ ppm 1,12- 1,19 (m, 3 H), 1,20-1,56 (m, 5 H), 1,63-2,24 (m, 9 H), 2,39 (t, <i>J</i> =12,3 Hz, 1 H), 2,64-3,00 (m, 3 H), 3,24 (dd, <i>J</i> =9,6, 6,8 Hz, 1 H), 3,33-3,55 (m, 8 H), 3,80 (s, 3 H), 6,78-6,89 (m, 1 H), 6,90- 7,02 (m, 2 H), 7,26 (t, <i>J</i> =7,8 Hz, 1 H). MS: (M+1) 403,3.
222		2-(2,3-dioxo- 2,3-di-hidro- 1 <i>H</i> -indol-1- il)- <i>N</i> - ((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2- {[(3 <i>R</i>)-3- (etóxi-metil)- piperidin-1- il]-metil}- ciclo-hexil)- acetamida	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-D ₄) δ ppm 1,13- 1,20 (m, 3 H), 1,20-1,50 (m, 5 H), 1,71-2,07 (m, 9 H), 2,11- 2,27 (m, 1 H), 2,62-3,21 (m, 3 H), 3,34-3,68 (m, 7 H), 4,41- 4,54 (m, 2 H), 7,07-7,23 (m, 2 H), 7,58-7,72 (m, 2 H). MS: (M+1) 442,3.
223		<i>N</i> '-acetil- <i>N</i> '- ((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2- {[(3 <i>R</i>)-3- (etóxi-metil)- piperidin-1- il]-metil}- ciclo-hexil)- glicinamida	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-D ₄) δ ppm 1,12- 1,19 (m, 3 H), 1,19-1,48 (m, 5 H), 1,68-2,11 (m, 9 H), 2,03 (s, 3 H), 2,17-2,32 (m, 1 H), 2,74- 2,95 (m, 3 H), 3,16 (dd, <i>J</i> =13,3, 2,7 Hz, 1 H), 3,25-3,33 (m, 1 H), 3,38-3,66 (m, 6 H), 3,70-3,77 (m, 1 H), 3,78-3,87 (m, 1 H).

224		<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2- {[(3 <i>R</i>)-3- (etóxi-metil)- piperidin-1- il]-metil}- ciclo-hexil)-2- (1 <i>H</i> -tetrazol- 1-il)- acetamida	MS: (M+1) 354,2. ¹ H RMN (400 MHz, METANOL-D ₄) δ ppm 1,12-1,18 (m, 3 H), 1,21-1,50 (m, 5 H), 1,70-2,10 (m, 9 H), 2,15-2,33 (m, 1 H), 2,76-2,90 (m, 2 H), 2,95 (dd, <i>J</i> =13,3, 9,8 Hz, 1 H), 3,16-3,24 (m, 1 H), 3,25-3,33 (m, 1 H), 3,38-3,71 (m, 5 H), 5,26-5,34 (m, 1 H), 5,36-5,45 (m, 1 H), 9,25 (s, 1 H). MS: (M+1) 365,2.
225		<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2- {[(3 <i>R</i>)-3- (etóxi-metil)- piperidin-1- il]-metil}- ciclo-hexil)- 5,7-dimetil- pirazolo[1,5- a]-pirimidina- 2- carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-D ₄) δ ppm 1,06-1,17 (m, 3 H), 1,16-1,54 (m, 4 H), 1,57-1,71 (m, 1 H), 1,72-2,30 (m, 9 H), 2,64 (s, 3 H), 2,68-2,88 (m, 4 H), 2,97-3,27 (m, 3 H), 3,32-3,57 (m, 5 H), 3,67 (d, <i>J</i> =11,3 Hz, 1 H), 3,82 (td, <i>J</i> =10,8, 4,1 Hz, 1 H), 7,02-7,05 (m, 1 H), 7,07 (s, 1 H). MS: (M+1) 428,3.
226		<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2- {[(3 <i>R</i>)-3- (etóxi-metil)- piperidin-1- il]-metil}- ciclo-hexil)- 3,4-di-hidro- 2 <i>H</i> -1,5- benzodioxepi- na-6- carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-D ₄) δ ppm 1,11-1,19 (m, 3 H), 1,19-1,65 (m, 5 H), 1,72-2,35 (m, 11 H), 2,67-2,87 (m, 2 H), 2,98-3,29 (m, 3 H), 3,33-3,59 (m, 4 H), 3,65 (d, <i>J</i> =11,3 Hz, 1 H), 3,76 (td, <i>J</i> =10,6, 4,1 Hz, 1 H), 4,11-4,26 (m, 2 H), 4,26-4,34 (m, 2 H), 6,97-7,04 (m, 1 H), 7,07-7,13 (m, 1 H), 7,24-7,32 (m, 1 H). MS: (M+1) 431,3.
227		<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2- {[(3 <i>R</i>)-3- (etóxi-metil)- piperidin-1- il]-metil}- ciclo-hexil)-4- metil-3,4-di- hidro-2 <i>H</i> -1,4- benzoxazina- 7- carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-D ₄) δ ppm 1,10-1,20 (m, 3 H), 1,20-1,63 (m, 5 H), 1,69-2,32 (m, 9 H), 2,66-2,84 (m, 2 H), 2,91-3,03 (m, 1 H), 3,05 (s, 3 H), 3,08-3,17 (m, 1 H), 3,24 (dd, <i>J</i> =9,6, 7,2 Hz, 1 H), 3,34-3,55 (m, 6 H), 3,62 (d, <i>J</i> =11,7 Hz, 1 H), 3,74 (td, <i>J</i> =10,8, 4,1 Hz, 1 H), 4,25-4,34 (m, 2 H), 6,84-6,94 (m, 1 H), 7,28-7,35 (m, 1 H), 7,41-7,51 (m, 1 H). MS: (M+1) 430,2.

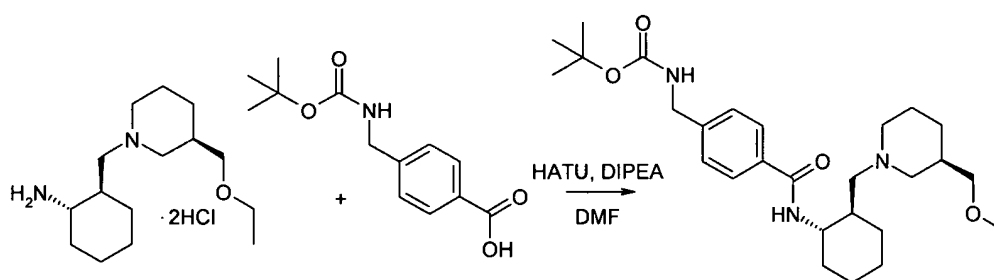
228		<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-[[3-(3- <i>et</i> oxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-5-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-D ₄) δ ppm 1,11-1,20 (m, 3 H), 1,21-1,47 (m, 5 H), 1,68-2,27 (m, 9 H), 2,61 (td, <i>J</i> =12,8, 3,3 Hz, 1 H), 2,74 (t, <i>J</i> =12,3 Hz, 1 H), 2,91-3,14 (m, 2 H), 3,26 (dd, <i>J</i> =9,4, 7,0 Hz, 1 H), 3,35-3,51 (m, 4 H), 3,55 (d, <i>J</i> =12,9 Hz, 1 H), 3,67 (td, <i>J</i> =10,4, 4,1 Hz, 1 H), 7,40-7,51 (m, 3 H), 7,61-7,71 (m, 2 H), 8,13-8,19 (m, 1 H). MS: (M+1) 425,2.
229		<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-[[3-(3- <i>et</i> oxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-4-(1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)-benzamida	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-D ₄) δ ppm 1,08-1,21 (m, 3 H), 1,21-1,68 (m, 5 H), 1,73-2,31 (m, 9 H), 2,71-2,92 (m, 2 H), 3,00-3,28 (m, 3 H), 3,36-3,61 (m, 4 H), 3,66 (d, <i>J</i> =11,3 Hz, 1 H), 3,81 (td, <i>J</i> =10,8, 4,1 Hz, 1 H), 7,94-8,07 (m, 2 H), 8,11-8,18 (m, 2 H), 9,83-9,90 (m, 1 H). MS: (M+1) 427,2.
230		4-[(diel-amino)-metil]- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-[[3-(3- <i>et</i> oxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-benzamida	MS (M+1): 444,5 ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 0,76 – 0,96 (m, 1H), 1,03 (t, <i>J</i> = 7,13 Hz, 6H), 1,06 – 1,20 (m, 2H), 1,23 (t, <i>J</i> = 7,03 Hz, 3H), 1,27 – 1,51 (m, 4H), 1,53 – 1,69 (m, 5H), 1,69 – 1,79 (m, 2H), 1,88 (t, <i>J</i> = 11,33 Hz, 2H), 2,03 (d, <i>J</i> = 12,89 Hz, 1H), 2,39 (dd, <i>J</i> = 12,60, 9,67 Hz, 1H), 2,50 (q, <i>J</i> = 7,10 Hz, 4H), 2,55 – 2,65 (m, 1H), 3,17 – 3,23 (m, 1H), 3,26 (d, <i>J</i> = 10,55 Hz, 1H), 3,33 (dd, <i>J</i> = 9,28, 5,18 Hz, 1H), 3,37 – 3,44 (m, 1H), 3,46 – 3,54 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 7,37 (d, <i>J</i> = 8,01 Hz, 2H), 7,77 (d, <i>J</i> = 8,01 Hz, 2H), 8,85 (s, 1H)

231		<p><i>N</i>-((1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-[[<i>(3R)</i>-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-4-(2-metóxi-etóxi)-benzamida</p> <p>. MS (M+1): 433,3 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,17 (t, <i>J</i> = 6,35 Hz, 3H), 1,21-1,35 (m, 2H), 1,34-1,50 (m, 3H), 1,58-1,83 (m, 8H), 1,83-2,00 (m, 1H), 2,02-2,19 (m, 1H), 2,30-2,72 (m, 3H), 3,10 (dd, <i>J</i> = 7,42, 3,91 Hz, 1H), 3,13-3,24 (m, 1H), 3,28 (dd, <i>J</i> = 9,57, 5,08 Hz, 1H), 3,35-3,53 (m, 4H), 3,45 (s, 3H), 3,52-3,72 (m, 1H), 3,73-3,79 (m, 2H), 3,79-3,93 (m, 1H), 6,97 (d, <i>J</i> = 8,79 Hz, 2H), 8,20 (d, <i>J</i> = 1,17 Hz, 2H), 8,45 (d, <i>J</i> = 3,71 Hz, 1 H)</p>
-----	---	---

Exemplo 232. *N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-4-[[*(metil-sulfonil)-amino*]-metil]-benzamida



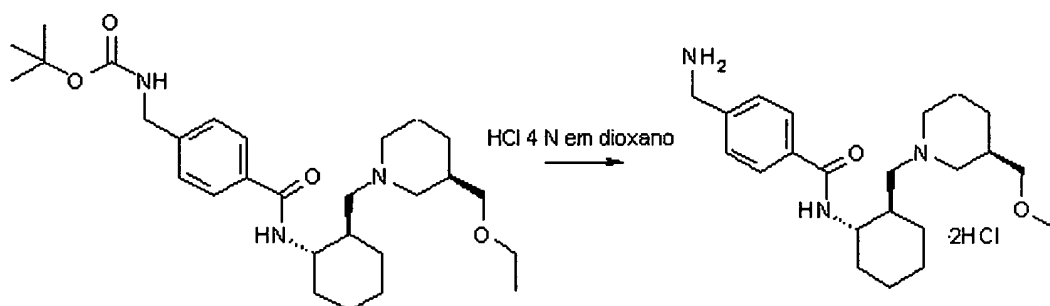
Etapa A. A preparação de (4-[[*(1S,2R)*-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-amino]-carbonil}-benzil)-carbamato de *terc*-butila



Uma solução ácido 4-[[*(terc*-butóxi-carbonil)-amino]-metil]-benzóico (75 mg, 0,30 mmol), HATU (114 mg, 0,30 mmol) e umas poucas gotas de diisopropil-etil-amina em DMF seca (3 mL) foi agitada na temperatura ambiente por 10 minutos. Sal de cloridrato de ((1*R*,2*S*)-2-[[*(3R)*-3-etóxi-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-amina bruto (87mg, 0,30 mmol) foi adicionado na solução. A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante

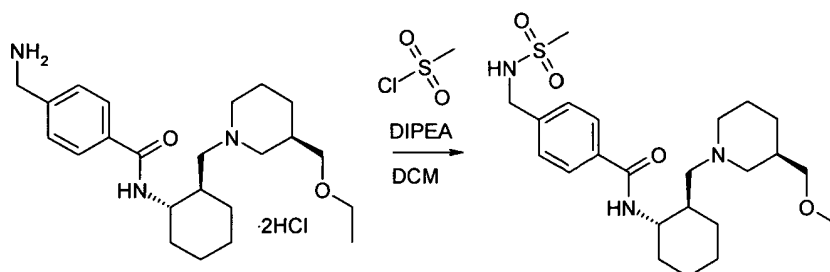
uma noite. O solvente foi removido em vácuo. Resíduo foi dissolvido em DCM (15 mL) e lavado com NaHCO₃ saturado (10 mL) e salmoura (10 mL), seco sobre Na₂SO₄. O produto bruto foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. MS(M+1): 488,5

5 Etapa B A preparação de sal de cloridrato de 4-(amino-metil)-*N*-((1*S*,2*R*)-2-{{(3*R*)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-benzamida



10 Uma solução 4N de ácido clodrídrico em Dioxano (4,5 mL, 18,0 mmol) foi adicionado em uma solução de produto bruto de etapa A (4-{{((1*S*,2*R*)-2-{{(3*R*)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-amino]-carbonil}-benzil)-carbamato de *terc*-butila (0,30 mmol) em dioxano (5 mL). A reação foi agitada na temperatura ambiente por 6 horas. A mistura foi concentrada em vácuo. O produto foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional. MS (M+1): 388,4

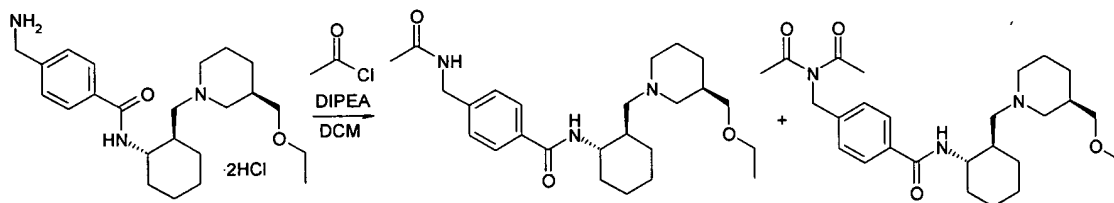
15 Etapa C. A preparação de *N*-((1*S*,2*R*)-2-{{(3*R*)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-4-{{(metil-sulfonil)-amino]-metil}-benzamida



20 Em uma solução de sal de cloridrato de 4-(amino-metil)-*N*-((1*S*,2*R*)-2-{{(3*R*)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-benzamida bruto (0,3 mmol) de etapa B e diisopropil-etil-amina (poucas

gotas) foi adicionado 0,05 mL em DCM (5mL), 0,60 mmol de cloreto de metano-sulfonila. A mistura foi agitada durante a noite na temperatura ambiente. Solução aquosa de NaHCO₃ sat. foi adicionada (10 mL), então a mistura de ambas as camadas foi derramada em cartuchos VARIAN CHEM ELUT™. A coluna foi lavada com DCM (2x20 mL). A camada orgânica foi concentrada em vácuo. O produto bruto foi purificado por LC prep. de pH alto - MS para dar o composto título *N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-4-[[*(metil-sulfonil)*-amino]-metil]-benzamida (42 mg, 30%) como sua base livre. MS (M+1): 466,3 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,79-0,96 (m, 1H), 0,98-1,21 (m, 2H), 1,24 (t, *J* = 6,93 Hz, 3H), 1,28-1,40 (m, 2H), 1,40-1,51 (m, 2H), 1,50-1,70 (m, 3H), 1,69-1,79 (m, 3H), 1,90 (t, *J* = 10,64 Hz, 2H), 2,04 (d, *J* = 12,69 Hz, 1H), 2,40 (dd, *J* = 11,52, 10,55 Hz, 1H), 2,58 (dd, *J* = 15,23, 13,67 Hz, 2H), 2,88 (s, 3H), 3,20 (t, *J* = 8,50 Hz, 1H), 3,25-3,32 (m, 1H), 3,34 (dd, *J* = 9,18, 5,08 Hz, 1H), 3,37-3,46 (m, 1H), 3,45-3,55 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,62 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,01 Hz, 2H), 7,85 (d, *J* = 7,81 Hz, 2H), 8,99 (s, 1 H)

Exemplo 233. 4-[(acetil-amino)-metil]-*N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-benzamida



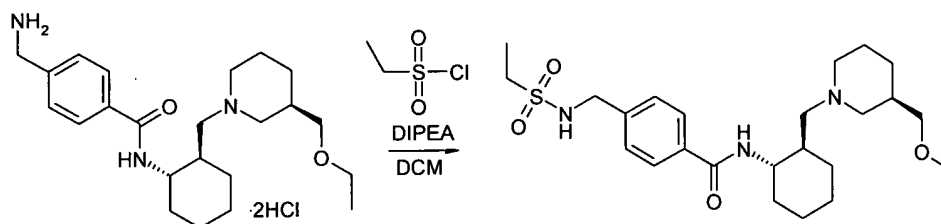
Em uma solução de sal de cloridrato de 4-(amino-metil)-*N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-benzamida bruto (0,3 mmol) de exemplo 13 etapa B e diisopropil-etil-amina (poucas gotas) foi adicionado 0,05 mL em DCM (5mL), 0,60 mmol de cloreto de acetila. A mistura foi agitada durante a noite na temperatura ambiente. Solução aquosa de NaHCO₃ sat. foi adicionada (10 mL), então a mistura de ambas as camadas foi derramada em cartuchos VARIAN CHEM ELUT™. A coluna foi lavada com DCM (2x20 mL). A camada orgânica foi concentrada

em vácuo. O produto bruto foi purificado por LC prep. de pH alto - MS para obter duas frações, e a fração 1 é o composto título 4-[(acetil-amino)-metil]-*N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-benzamida 10 mg como sua base livre. MS (M+1): 430,2 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,18 (s, 3H), 1,21-1,89 (m, 9H), 1,89-2,23 (m, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,29-2,70 (m, 3H), 2,74-3,17 (m, *J* = 82,22 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,35-3,53 (m, 3H), 3,54-3,72 (m, *J* = 5,66 Hz, 1H), 3,76-3,97 (m, 1H), 4,47 (d, *J* = 5,66 Hz, 2H), 5,81 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,01 Hz, 2H), 7,95 (s, 2H), 8,25 (s, 1H), 11,41 (s, 1 H)

10 **Exemplo 234: 4-[(diacetil-amino)-metil]-*N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-benzamida**

Fração 2 de Exemplo 233: 4-[(diacetil-amino)-metil]-*N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-benzamida 15 mg como sua base livre. MS (M+1): 472,3 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,17 (t, *J* = 6,93 Hz, 3H), 1,35 (t, 5H), 1,71-2,20 (m, 9H), 2,42 (s, 6H), 2,44-2,54 (m, 2H), 2,54-2,62 (m, 1H), 3,23-3,38 (m, 3H), 3,38-3,53 (m, 3H), 3,63 (d, *J* = 9,57 Hz, 1H), 3,80-3,94 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,20 Hz, 2H), 7,95 (d, *J* = 8,20 Hz, 2H), 8,14 (t, *J* = 9,67 Hz, 1 H)

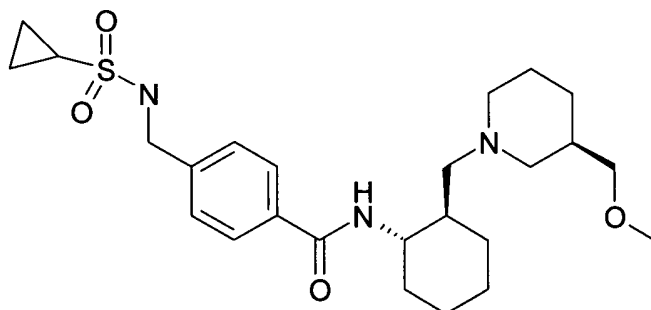
20 **Exemplo 235. *N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-4-[[*(etil-sulfonil)*-amino]-metil]-benzamida**



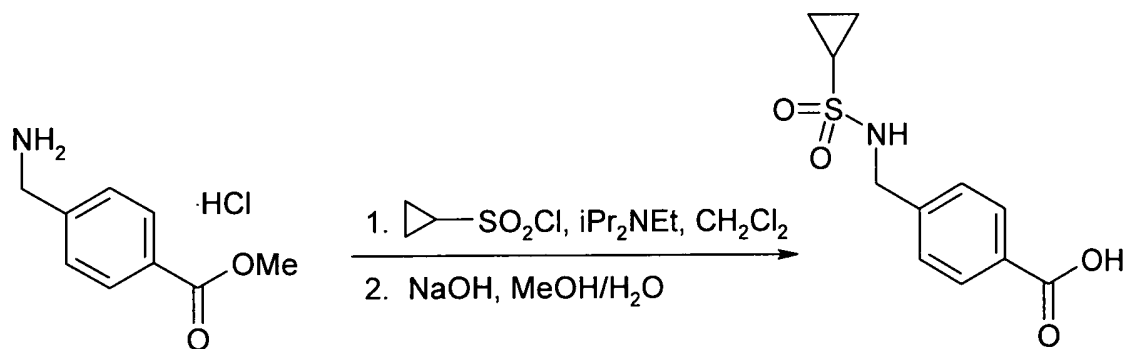
Em uma solução de sal de cloridrato de 4-(amino-metil)-*N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-benzamida bruto (0,3 mmol) e diisopropil-etil-amina (poucas gotas) foi adicionado 0,05 mL em DCM (5mL), cloreto de etano-sulfonila (0,6 mmol). A mistura foi agitada durante a noite na temperatura ambiente. Solução

aquosa de NaHCO₃ saturada foi adicionada (10 mL), então a mistura de
 ambas as camadas foi derramada em cartuchos VARIAN CHEM ELUT™. A
 coluna foi lavada com DCM (2x20 mL). A camada orgânica foi concentrada
 em vácuo. O produto bruto foi purificado por LC prep. de pH baixo - MS para
 5 dar *N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-4-
 {[(etil-sulfonil)-amino]-metil}-benzamida 32 mg (15 %) como sal de TFA.
 MS (M+1): 480,4. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,17 (t, *J* = 7,03 Hz,
 3H), 1,23-1,50 (m, 5H), 1,34 (t, *J* = 7,42 Hz, 3H), 1,65-1,87 (m, 3H), 1,86-
 2,17 (m, 4H), 2,37-2,63 (m, 4H), 2,98 (t, *J* = 7,42 Hz, 2H), 3,22-3,33 (m, 3H),
 10 3,39-3,52 (m, 3H), 3,63 (d, *J* = 6,64 Hz, 1H), 3,79-3,97 (m, 1H), 4,35 (d, *J* =
 5,86 Hz, 2H), 4,57 (t, *J* = 5,57 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,20 Hz, 2H), 7,98 (d, *J* =
 8,01 Hz, 2H), 8,27 (t, *J* = 8,79 Hz, 1H), 11,23 (s, 1 H)

Exemplo 236. 4-[[[(ciclo-propil-sulfonil)-amino]-metil]-*N*-
((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-
15 benzamida



Etapa A: ácido 4-[[[(ciclo-propil-sulfonil)-amino]-metil]-
 benzóico



Uma suspensão de sal de cloridrato de 4-(amino-metil)-

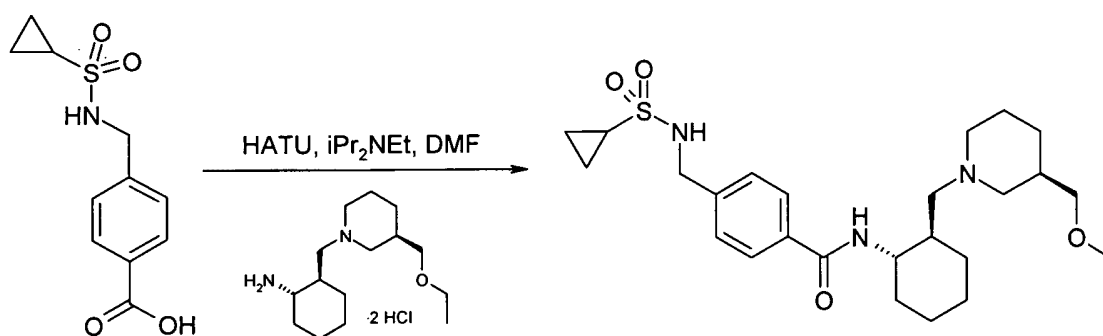
benzoato de metila (0,395 g, 2,0 mmol) em CH_2Cl_2 seco (5 mL) foi esfriada para 0°C , e cloreto de ciclo-propano-sulfonila (0,46 mL, 4,5 mmol) e diisopropil-etil-amina (1,1 mL, 6,3 mmol) foram adicionados. A mistura resultante foi permitida aquecer para temperatura ambiente e agitar por 89 h.

5 A reação foi então diluída com CH_2Cl_2 (10 mL) e lavada com H_2O (10 mL), uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 (10 mL), e salmoura (10 mL) sucessivamente. A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada, e concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em MeOH (10 mL), e NaOH (0,94 g, 24 mmol) dissolvido em H_2O (5 mL) foi adicionado. A reação foi

10 agitada por 20 h e foi então concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em H_2O (7 mL) e acidulado para pH 1 com HCl 3 N. O precipitado resultante foi coletado por filtração e lavado com H_2O para proporcionar o composto título como um sólido amarelo-amarronzado (0,46 g, 93% sobre 2 etapas), que foi usado em etapas subseqüentes sem purificação adicional. ^1H RMN

15 (400 MHz, METANOL- D_4) δ ppm 0,88-0,96 (m, 2 H), 0,99-1,05 (m, 2 H), 2,40-2,48 (m, 1 H), 4,35 (s, 2 H), 7,46-7,52 (m, 2 H), 7,97-8,02 (m, 2 H).

Etapa B: 4-[[[(ciclo-propil-sulfonil)-amino]-metil]-*N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*]-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-benzamida

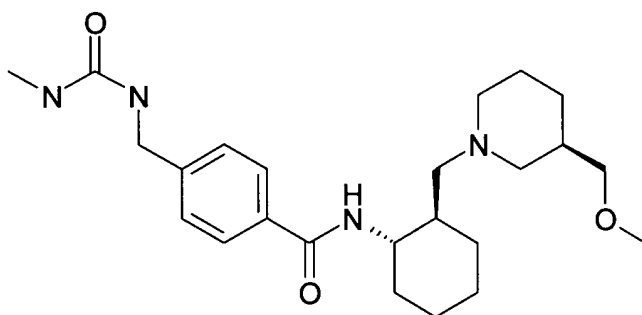


Uma mistura de ácido 4-[[[(ciclo-propil-sulfonil)-amino]-metil]-benzóico (0,0842 g, 0,33 mmol) e sal de cloridrato de ((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*]-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-amina bruto (~0,30 mmol) em DMF seca (3 mL) foi esfriada para 0°C , e HATU (0,126 g, 0,33 mmol) e diisopropil-etil-amina (0,21 mL, 1,2 mmol) foram adicionados. A mistura resultante foi agitada a 0°C por 30 min e então aquecida para

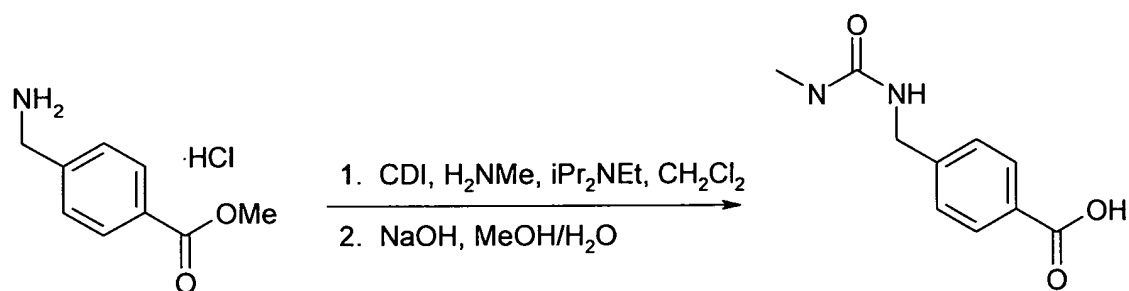
20

temperatura ambiente e agitada por um adicional de 16h. A reação foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi recolhido em CH₂Cl₂ (4 mL) e uma solução saturada de NaHCO₃ em água (4 mL). A mistura foi passada através de um cartucho de extração Varian Chem ElutTM, e o cartucho foi lavado com CH₂Cl₂ adicional (3 x 8 mL). O extrato orgânico foi concentrado em vácuo, e o resíduo foi purificado por LC em fase reversa de escala preparativa / MS (gradiente CH₃CN 55-75% em H₂O contendo NH₄HCO₃ 10 mM) para proporcionar o composto título como um sólido branco (0,0706 g, 48% sobre as 3 etapas) após liofilização de CH₃CN/H₂O. MS (M+1): 492,3. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 0,79-0,97 (m, 3 H), 0,99-1,18 (m, 4 H), 1,23 (t, *J*=7,0 Hz, 3 H), 1,26-1,49 (m, 4 H), 1,50-1,79 (m, 7 H), 1,89 (t, *J*=10,7 Hz, 2 H), 1,99-2,07 (m, 1 H), 2,26-2,46 (m, 2 H), 2,49-2,65 (m, 2 H), 3,12-3,23 (m, 1 H), 3,23-3,54 (m, 4 H), 4,38 (d, *J*=2,3 Hz, 2 H), 4,52-4,64 (m, 1 H), 7,35-7,43 (m, 2 H), 7,78-7,86 (m, 2 H), 8,97 (s, 1 H). Anal. Calc. para C₂₆H₄₁N₃O₄S·0,1 H₂O: C, 63,28; H, 8,42; N, 8,51. Verificado: C, 63,25; H, 8,80; N, 8,41.

Exemplo 237. *N*-((1*S*,2*R*)-2-(((3*R*)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il)-metil)-ciclo-hexil)-4-(((metil-amino)-carbonil)-amino)-metil)-benzamida

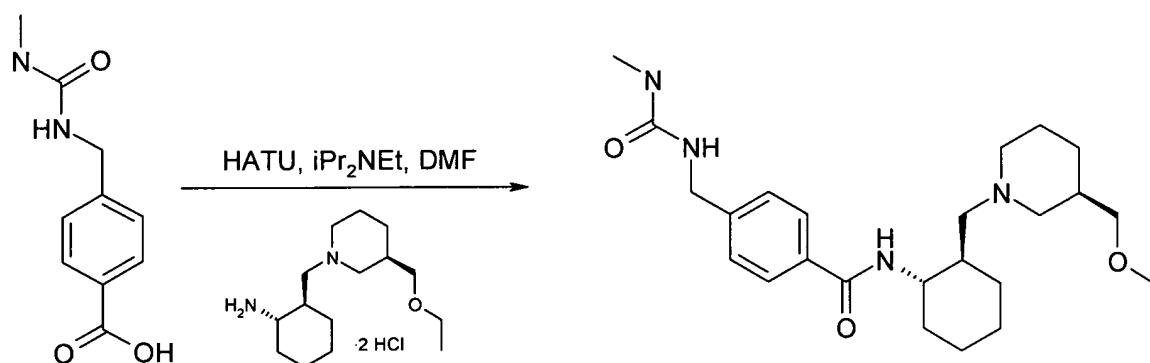


20 Etapa A: ácido 4-(((metil-amino)-carbonil)-amino)-metil)-benzóico



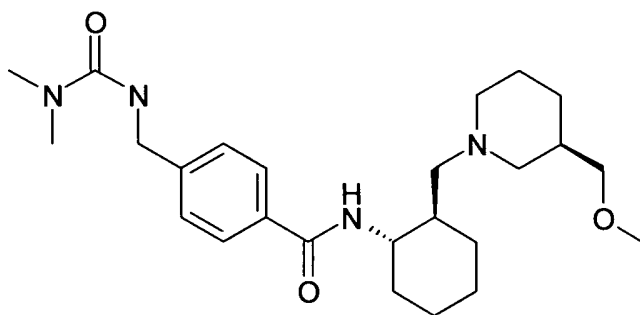
Uma suspensão de sal de cloridrato de 4-(amino-metil)-benzoato metila (0,257 g, 1,3 mmol) em CH₂Cl₂ seco (5 mL) foi tratada com diisopropil-etil-amina (0,67 mL, 3,8 mmol) e 1,1'-carbonil-diimidazol (0,207 g, 1,3 mmol). A mistura resultante foi agitada for 15 min, e então metil-amina (1,3 mL de 2M em MeOH, 2,6 mmol) foi adicionada e a reação foi agitada por um adicional de 132 h. Água (5 mL) foi adicionada, e a mistura foi passada através de um cartucho de extração Varian Chem ElutTM. O cartucho foi lavado com CH₂Cl₂ adicional (3 x 8 mL), e o extrato orgânico foi concentrado em vácuo. O resíduo foi dissolvido em MeOH (7 mL), e NaOH (0,61 g, 15 mmol) dissolvido em H₂O (3,5 mL) foi adicionado. A reação foi agitada por 20 h e foi então concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em H₂O (5 mL) e acidulado para pH 1 com HCl 3 N. O precipitado resultante foi coletado por filtração e lavado com H₂O para proporcionar o composto título como um sólido branco (0,22 g, 82% sobre 2 etapas), que foi usado em etapas subseqüentes sem purificação adicional. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D₄) δ ppm 2,71 (s, 3 H), 4,37 (s, 2 H), 7,38 (d, *J*=4,7 Hz, 2 H), 7,97 (d, *J*=5,5 Hz, 2 H).

Etapa B: *N*-((1*S*,2*R*)-2-{[(3*R*)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-4-({[(metil-amino)-carbonil]-amino}-metil)-benzamida

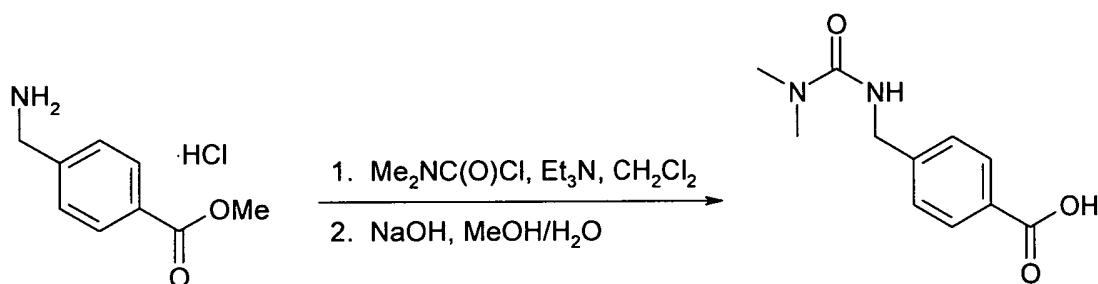


Uma mistura de ácido 4-({[(metil-amino)-carbonil]-amino}-metil)-benzóico (0,0687 g, 0,33 mmol) e sal de cloridrato de ((1*S*,2*R*)-2-{{[(3*R*)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-amina bruto (~0,30 mmol) em DMF seca (3 mL) foi esfriada para 0°C, e HATU (0,126 g, 0,33 mmol) e diisopropil-etil-amina (0,21 mL, 1,2 mmol) foram adicionados. A mistura resultante foi agitada a 0°C por 30 min e então aquecida para temperatura ambiente e agitada por um adicional de 16h. A reação foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi recolhido em CH₂Cl₂ (4 mL) e uma solução saturada de NaHCO₃ em água (4 mL). A mistura foi passada através de um cartucho de extração Varian Chem ElutTM, e o cartucho foi lavado com CH₂Cl₂ adicional (3 x 8 mL). O extrato orgânico foi concentrado em vácuo, e o resíduo foi purificado por LC em fase reversa de escala preparativa / MS (gradiente 45-65% CH₃CN em H₂O contendo NH₄HCO₃ 10 mM) para proporcionar o composto título como um sólido branco (0,0630 g, 47% sobre as 3 etapas) após liofilização de CH₃CN/H₂O. MS (M+1): 445,2. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 0,74-0,93 (m, 1 H), 0,96-1,18 (m, 2 H), 1,21 (t, *J*=7,0 Hz, 3 H), 1,24-1,49 (m, 4 H), 1,51-1,79 (m, 6 H), 1,79-1,93 (m, 2 H), 2,02 (d, *J*=12,9 Hz, 1 H), 2,36 (dd, *J*=13,1, 9,6 Hz, 1 H), 2,46-2,58 (m, 2 H), 2,79 (d, *J*=5,1 Hz, 3 H), 3,16 (dd, *J*=9,4, 8,2 Hz, 1 H), 3,21-3,29 (m, 1 H), 3,29-3,41 (m, 2 H), 3,42-3,53 (m, 2 H), 4,40 (d, *J*=5,5 Hz, 2 H), 5,02 (d, *J*=4,3 Hz, 1 H), 5,32 (t, *J*=5,7 Hz, 1 H), 7,22 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H), 7,58-7,66 (m, 2 H), 9,00 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H). Anal. Calc. para C₂₅H₄₀N₄O₃·0,3 H₂O: C, 66,72; H, 9,09; N, 12,45. Verificado: C, 66,63; H, 8,77; N, 12,73.

Exemplo 238. 4-({[(dimetil-amino)-carbonil]-amino}-metil)-*N*-((1*S*,2*R*)-2-{{[(3*R*)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-benzamida

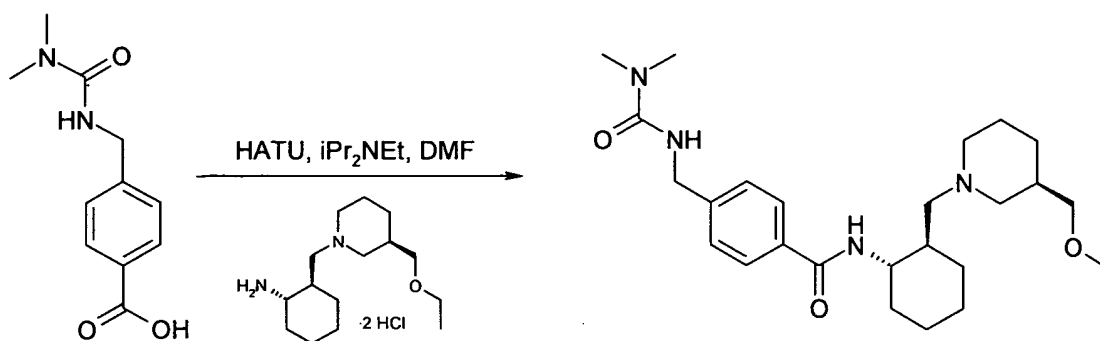


Etapa A: ácido 4-(((dimetil-amino)-carbonil)-amino)-metil)-benzóico



Uma suspensão de sal de cloridrato de 4-(amino-metil)-benzoato metila (0,266 g, 1,3 mmol) em CH_2Cl_2 seco (5 mL) foi tratada com trietil-amina (0,92 mL, 6,6 mmol) e cloreto de dimetil-carbamoila (0,13 mL, 1,4 mmol). A mistura resultante foi agitada por 132 h. Água (5 mL) foi adicionada, e a mistura foi passada através de um cartucho de extração Varian Chem ElutTM. O cartucho foi lavado com CH_2Cl_2 adicional (3 x 8 mL), e o extrato orgânico foi concentrado em vácuo. O resíduo foi dissolvido em MeOH (7 mL), e NaOH (0,63 g, 16 mmol) dissolvido em H_2O (3,5 mL) foi adicionado. A reação foi agitada por 20 h e foi então concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em H_2O (5 mL) e acidulado para pH 1 com HCl 3 N. O precipitado resultante foi coletado por filtração e lavado com H_2O para proporcionar o composto título como um sólido branco (0,20 g, 70% sobre 2 etapas), que foi usado em etapas subseqüentes sem purificação adicional. ^1H RMN (400 MHz, METANOL- D_4) δ ppm 2,93 (s, 6 H), 4,40 (s, 2 H), 7,38 (d, $J=8,2$ Hz, 2 H), 7,93-7,98 (m, 2 H)

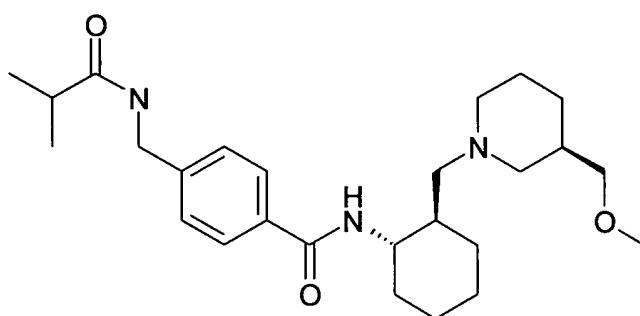
Etapa B: 4-(((dimetil-amino)-carbonil)-amino)-metil)-*N*-((1*S*,2*R*)-2-(((3*R*)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il)-metil)-ciclo-hexil)-benzamida



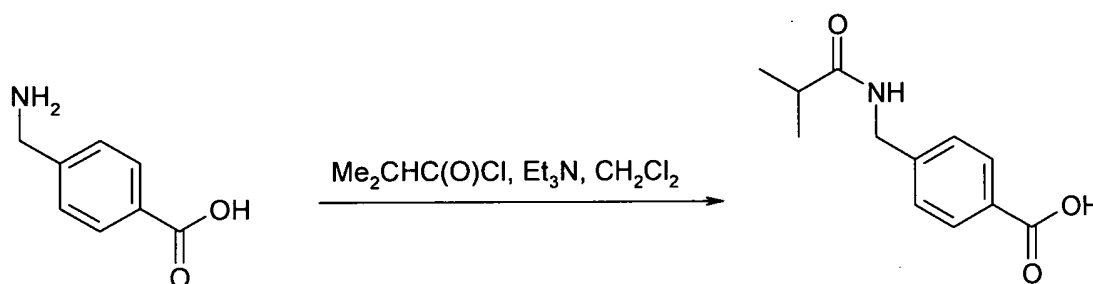
Uma mistura de ácido 4-(((dimetil-amino)-carbonil)-amino)-metil)-benzóico (0,0733 g, 0,33 mmol) e sal de cloridrato de ((1S,2R)-2-
 5 {[(3R)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-amina bruto (~0,30 mmol) em DMF seca (3 mL) foi esfriada para 0°C, e HATU (0,126 g, 0,33 mmol) e diisopropil-etil-amina (0,21 mL, 1,2 mmol) foram adicionados. A mistura resultante foi agitada a 0°C por 30 min e então aquecida para temperatura ambiente e agitada por um adicional de 16h. A reação foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi recolhido em CH₂Cl₂ (4 mL) e uma
 10 solução saturada de NaHCO₃ em água (4 mL). A mistura foi passada através de um cartucho de extração Varian Chem ElutTM, e o cartucho foi lavado com CH₂Cl₂ adicional (3 x 8 mL). O extrato orgânico foi concentrado em vácuo, e o resíduo foi purificado por LC em fase reversa de escala preparativa / MS (gradiente 45-65% CH₃CN em H₂O contendo NH₄HCO₃ 10 mM) para
 15 proporcionalar o composto título como um sólido branco (0,0722 g, 52% sobre as 3 etapas) após liofilização de CH₃CN/H₂O. MS (M+1): 459,2. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 0,78-0,93 (m, 1 H), 0,95-1,19 (m, 2 H), 1,22 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,24-1,50 (m, 4 H), 1,51-1,78 (m, 6 H), 1,81-1,95 (m, 2 H), 2,01 (d, J=12,9 Hz, 1 H), 2,38 (dd, J=12,9, 9,4 Hz, 1 H), 2,50-2,63 (m, 2 H), 2,89-2,96 (m, 6 H), 3,19 (dd, J=9,4, 7,8 Hz, 1 H), 3,25 (dd, J=10,7,
 20 2,9 Hz, 1 H), 3,32 (dd, J=9,2, 5,3 Hz, 1 H), 3,35-3,53 (m, 3 H), 4,36-4,55 (m, 2 H), 4,65 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 7,33 (d, J=8,2 Hz, 2 H), 7,75-7,82 (m, 2 H), 8,84 (d, J=2,7 Hz, 1 H). Anal. Calc. para C₂₆H₄₂N₄O₃·0,4 H₂O: C, 67,04; H, 9,26; N, 12,03. Verificado: C, 67,13; H, 9,24; N, 11,86.

Exemplo 239. N-((1S,2R)-2-(((3R)-3-(etóxi-metil)-piperidin-

1-il]-metil}-ciclo-hexil)-4-[(isobutiril-amino)-metil]-benzamida

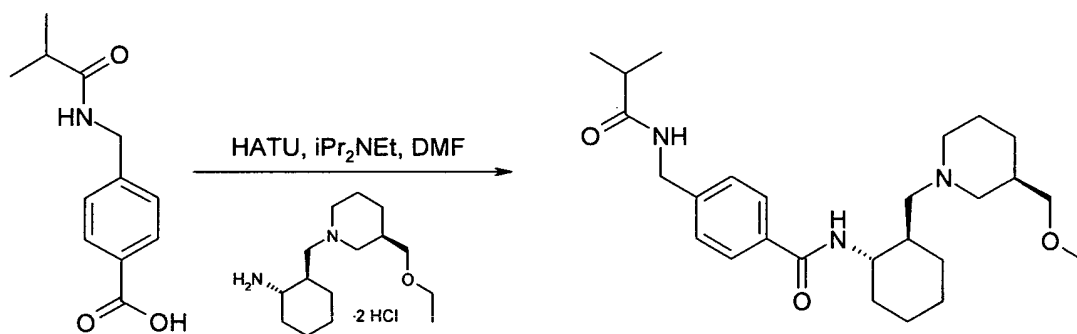


Etapa A: ácido 4-[(isobutiril-amino)-metil]-benzóico



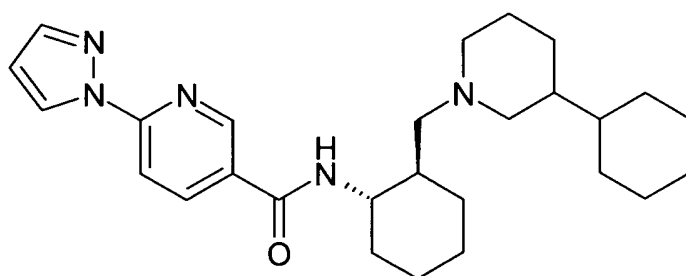
Uma suspensão de ácido 4-(amino-metil)-benzóico (0,214 g, 1,4 mmol) em CH_2Cl_2 seco (10 mL) foi tratado com trietil-amina (0,98 mL, 7,0 mmol) e cloreto de 2-metil-propanoila (0,16 mL, 1,5 mmol). A mistura resultante foi agitada por 132 h. Água (5 mL) e EtOAc (10 mL) foram adicionados, e a camada aquosa foi acidulada para pH 1 com 1 N HCl. As camadas foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com EtOAc adicional (3 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 , filtradas, e concentradas em vácuo para proporcionar o composto título como um sólido ligeiramente amarelo (0,318 g, quantitativo), que foi usado em etapas subseqüentes sem purificação adicional. ^1H RMN (400 MHz, METANOL-D4) δ ppm 1,14 (d, $J=7,0$ Hz, 6 H), 2,37-2,60 (m, 1 H), 4,33-4,47 (m, 2 H), 7,36 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H), 7,97 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H).

Etapa B: *N*-((1*S*,2*R*)-2-{(3*R*)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-4-[(isobutiril-amino)-metil]-benzamida

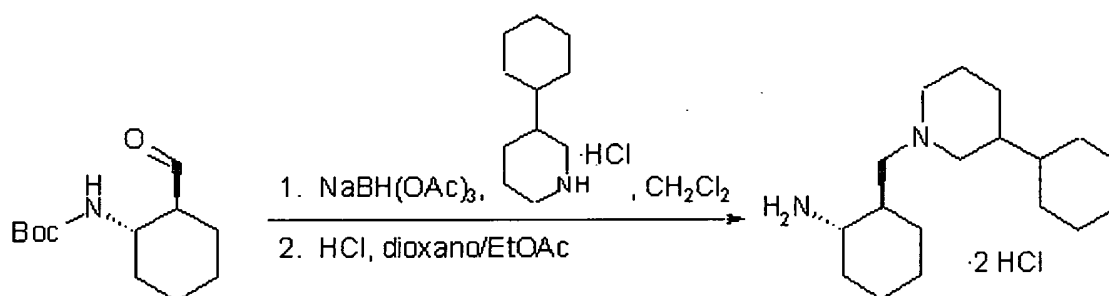


Uma mistura de ácido 4-[(isobutiril-amino)-metil]-benzóico (0,0730 g, 0,33 mmol) e sal de cloridrato de ((1*S*,2*R*)-2-[[3(*R*)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-amina bruto (~0,30 mmol) em DMF seca (3 mL) foi esfriada para 0°C, e HATU (0,126 g, 0,33 mmol) e diisopropil-etil-amina (0,21 mL, 1,2 mmol) foram adicionados. A mistura resultante foi agitada a 0°C por 30 min e então aquecida para temperatura ambiente e agitada por um adicional de 16h. A reação foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi recolhido em CH₂Cl₂ (4 mL) e uma solução saturada de NaHCO₃ em água (4 mL). A mistura foi passada através de um cartucho de extração Varian Chem ElutTM, e o cartucho foi lavado com CH₂Cl₂ adicional (3 x 8 mL). O extrato orgânico foi concentrado em vácuo, e o resíduo foi purificado por LC em fase reversa de escala preparativa / MS (gradiente 45-65% CH₃CN em H₂O contendo NH₄HCO₃ 10 mM) para proporcionar o composto título como um sólido branco (0,0534 g, 36% sobre as 3 etapas) após liofilização de CH₃CN/H₂O. MS (M+1): 458,3. ¹H RMN (400 MHz, METANOL-D₄) δ ppm 1,10-1,16 (m, 9 H), 1,16-1,65 (m, 5 H), 1,69-1,91 (m, 4 H), 1,91-2,27 (m, 5 H), 2,41-2,58 (m, 1 H), 2,66-2,85 (m, 2 H), 2,95-3,19 (m, 2 H), 3,20-3,27 (m, 1 H), 3,36-3,57 (m, 4 H), 3,63 (d, *J*=12,1 Hz, 1 H), 3,77 (td, *J*=10,8, 4,1 Hz, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 7,38 (d, *J*=8,2 Hz, 2 H), 7,78-7,86 (m, 2 H). Anal. Calc. para C₂₇H₄₃N₃O₃·2,1 HCl: C, 60,70; H, 8,51; N, 7,87. Verificado: C, 60,75; H, 8,25; N, 8,10.

Exemplo 240. *N*-((1*S*,2*R*)-2-[[3-ciclo-hexil-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida

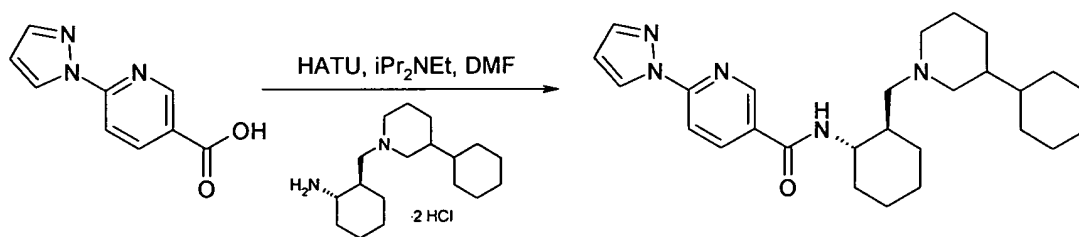


Etapa A: sal de cloridrato de ((1*S*,2*R*)-2-{[3-ciclo-hexil-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-amina



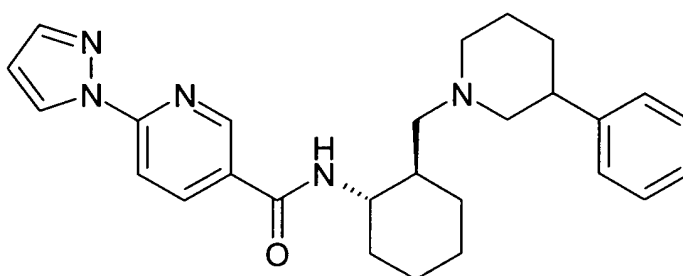
Uma mistura de [(1*S*,2*S*)-2-formil-ciclo-hexil]-carbamato de *tert*-butila bruto (0,136 g, ~ 0,60 mmol) e sal de cloridrato de 3-ciclo-hexil-piperidina (0,147 g, 0,72 mmol) em CH₂Cl₂ seco (12 mL) foi agitada por 30 min a 5°C. NaBH(OAc)₃ (0,254 g, 1,2 mmol) foi adicionado na reação e a mistura resultante foi permitida aquecer lentamente para temperatura ambiente e agitar por 16 h. A reação foi esfriada para 0°C, e água (6 mL) foi adicionada, seguido por NaOH 1 N (6 mL) e CH₂Cl₂ (20 mL). As camadas foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ adicional (2 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas em vácuo. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (1,5 mL), e HCl 4 N em dioxano (1,5 mL, 6 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada por 1 h e então concentrada em vácuo para proporcionar o composto título. O composto foi usado em etapas subsequentes sem purificação adicional. MS (M+1): 279,2.

Etapa B: *N*-((1*S*,2*R*)-2-{[3-ciclo-hexil-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida

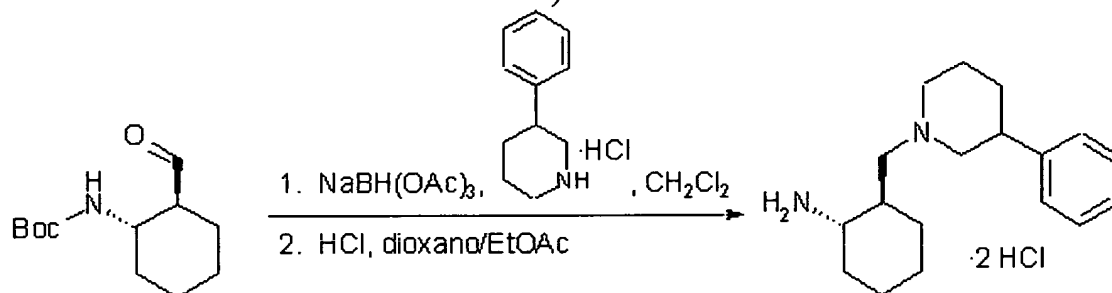


Uma mistura de sal de cloridrato de ((1*S*,2*R*)-2-[[3-ciclo-hexil-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-amina bruto (~0,6 mmol) e ácido 6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotínico (0,125 g, 0,66 mmol) em DMF seca (5 mL) foi esfriada para 0°C. HATU (0,251 g, 0,66 mmol) e diisopropil-etil-amina (0,42 mL, 2,4 mmol) foram então adicionados na reação, e a mistura resultante foi agitada a 0°C por 30 min e então aquecida para temperatura ambiente e agitada por um adicional de 63h. A reação foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi recolhido em CH₂Cl₂ (8 mL) e uma solução saturada de NaHCO₃ em água (8 mL). A mistura foi passada através de um cartucho de extração Varian Chem Elut™, e o cartucho foi lavado com CH₂Cl₂ adicional (2 x 12 mL). O extrato orgânico foi concentrado em vácuo, e o resíduo foi purificado por LC em fase reversa de escala preparativa / MS (gradiente 75-100% CH₃CN em H₂O contendo NH₄HCO₃ 10 mM) para proporcionar uma mistura dos compostos do título como um sólido branco (0,0414 g, 15% sobre as 3 etapas) após liofilização de CH₃CN/H₂O. MS (M+1): 450,2. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 0,38-1,91 (m, 26 H), 2,05 (d, *J*=13,3 Hz, 1 H), 2,27-2,45 (m, 1 H), 2,47-2,73 (m, 2 H), 3,03-3,22 (m, 1 H), 3,34-3,48 (m, 1 H), 6,43-6,50 (m, 1 H), 7,72-7,79 (m, 1 H), 7,94-8,05 (m, 1 H), 8,17-8,29 (m, 1 H), 8,56-8,66 (m, 1 H), 8,79-8,92 (m, 1 H), 9,29-9,47 (m, 1 H).

20 **Exemplo 241. *N*-((1*S*,2*R*)-2-[[3-fenil-piperidin-1-il]-metil]-ciclo-hexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida**

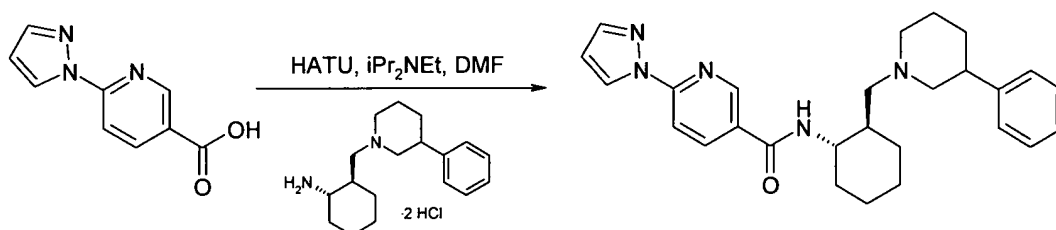


Etapa A: sal de cloridrato de ((1*S*,2*R*)-2-{[3-fenil-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-amina



Uma mistura de [(1*S*,2*S*)-2-formil-ciclo-hexil]-carbamato de *tert*-butila bruto (0,136 g, ~ 0,60 mmol) e 3-fenil-piperidina (0,116 g, 0,72 mmol) em CH₂Cl₂ seco (12 mL) foi agitada por 30 min a 5°C. NaBH(OAc)₃ (0,254 g, 1,2 mmol) foi adicionado na reação e a mistura resultante foi permitida aquecer lentamente para temperatura ambiente e agitar por 16 h. A reação foi esfriada para 0°C, e água (6 mL) foi adicionada, seguida por NaOH 1 N (6 mL) e CH₂Cl₂ (20 mL). As camadas foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ adicional (2 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas em vácuo. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (1,5 mL), e HCl 4 N em dioxano (1,5 mL, 6 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada por 1 h e então concentrada em vácuo para proporcionar o composto título. O composto foi usado em etapas subseqüentes sem purificação adicional. MS (M+1): 273,2.

Etapa B: *N*-((1*S*,2*R*)-2-{[3-fenil-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida

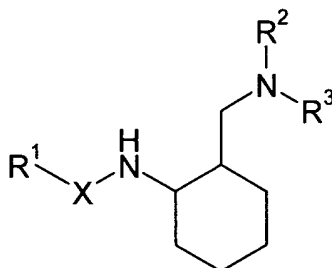


Uma mistura de sal de cloridrato de ((1*S*,2*R*)-2-{[(3*S*)-3-fenil-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-amina bruto e sal de cloridrato de ((1*S*,2*R*)-2-{[(3*R*)-3-fenil-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-amina bruto (~0,6 mmol) e ácido 6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotínico (0,125 g, 0,66 mmol) em DMF seca (5

mL) foi esfriada para 0°C. HATU (0,251 g, 0,66 mmol) e diisopropil-etil-
amina (0,42 mL, 2,4 mmol) foram então adicionados na reação, e a mistura
resultante foi agitada a 0°C por 30 min e então aquecida para temperatura
ambiente e agitada por um adicional de 63h. A reação foi concentrada em
5 vácuo, e o resíduo foi recolhido em CH₂Cl₂ (8 mL) e uma solução saturada de
NaHCO₃ em água (8 mL). A mistura foi passada através de um cartucho de
extração Varian Chem ElutTM, e o cartucho foi lavado com CH₂Cl₂ adicional
(2 x 12 mL). O extrato orgânico foi concentrado em vácuo, e o resíduo foi
10 purificado por LC em fase reversa de escala preparativa / MS (gradiente
CH₃CN 65-85% em H₂O contendo NH₄HCO₃ 10 mM) para proporcionar
uma mistura dos compostos do título como um sólido branco (0,131 g, 49%
sobre as 3 etapas) após liofilização de CH₃CN/H₂O. MS (M+1): 444,2. ¹H
RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-D) δ ppm 1,00-1,51 (m, 5 H), 1,51-2,19
(m, 9 H), 2,34-2,53 (m, 2 H), 2,56-2,88 (m, 3 H), 3,18-3,33 (m, 1 H), 3,37-
15 3,51 (m, 1 H), 6,45-6,52 (m, *J*=2,1, 2,1 Hz, 1 H), 6,86 (dd, *J*=7,6, 1,8 Hz, 1
H), 7,05-7,16 (m, 2 H), 7,20-7,38 (m, 2 H), 7,74-7,80 (m, 1 H), 8,01-8,09 (m,
1 H), 8,22-8,34 (m, *J*=8,8, 8,8, 2,3 Hz, 1 H), 8,63 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H), 8,85-
8,95 (m, 1 H), 9,16 (d, *J*=3,9 Hz, 1 H). Anal. Calc. para C₂₇H₃₃N₅O: C, 73,11;
H, 7,50; N, 15,79. Verificado: C, 72,93; H, 7,50; N, 15,89.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto um seu sal farmaceuticamente aceitável, diastereômero, enantiômero, ou mistura dos mesmos, o composto caracterizado pelo fato de ser de Fórmula I,:

I

5 em que:

R^1 é selecionado de C_{6-10} arila, C_{2-9} heteroarila, C_{3-5} heterocicloalquila, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquila, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquila, C_{3-5} heterocicloalquil- C_{1-3} alquila, C_{3-6} cicloalquila, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alquila, e C_{1-6} alquila, no qual citadas C_{6-10} arila, C_{2-9} heteroarila, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquila, C_{6-10} aril-O- C_{1-3} alquila, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquila, C_{3-6} cicloalquila, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alquila, e C_{1-6} alquila estão opcionalmente substituídas com um ou mais grupos selecionados de C_{6-10} arila, C_{1-9} heteroarila, C_{3-5} heterocicloalquila, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquila, C_{6-10} aril-O- C_{1-3} alquila, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquila, C_{3-5} heterocicloalquil- C_{1-3} alquila, -CN, -SR, -OR, -O(CH₂)_m-OR, R, -C(=O)-R, -CO₂R, -SO₂R, -SO₂NR₂, halogênio, -NO₂, -NR₂, -(CH₂)_mNR₂, -(CH₂)_mNHC(=O)-NR₂, -NHC(=O)-R, -N[C(=O)R]₂, -(CH₂)_mNHS(=O)₂-R, -(CH₂)_mNHC(=O)-R, -(CH₂)_mN[C(=O)-R]₂, e -C(=O)-NR₂;

R^2 e R^3 são independentemente selecionados de C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, e C_{1-6} alcoxila no qual citadas C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, e C_{1-6} alcoxila estão opcionalmente substituídas com um ou mais grupos selecionados de amino, halogênio, C_{1-6} alcoxila e -CN; ou R^2 e R^3 juntos com o nitrogênio conectado nos mesmos formam uma heterocicloalquila, no qual citada heterocicloalquila está opcionalmente substituída com um ou mais grupos selecionados de C_{6-10} arila, C_{2-9} heteroarila, C_{3-6} cicloalquila, C_{3-6} cicloalquil- C_{1-3} alquila, e C_{1-6} alquila;

$_5$ heterociclo-alquila, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquila, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquila, C_{3-5} heterociclo-alquil- C_{1-3} alquila, -CN, -SR, -OR, $-(CH_2)_mOR$, R , $-CO_2R$; $-SO_2R$; $-SO_2NR_2$, halogênio, $-NO_2$, $-NR_2$, $-(CH_2)_mNR_2$, e $-C(=O)-NR_2$;

5 cada R é independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{1-6} alquila halogenada; e

X é selecionado de $-C(=O)-$, $-C(=O)-NH-$, $-C(=O)-O-$ e $-S(=O)_2-$,

com a condição de que

10 quando X é $-C(=O)-$ e R^2 e R^3 juntos com o nitrogênio conectado nos mesmos formam citada piperdinila; R^1 não é 4-amino-5-cloro-2-alcóxi-fenila, 4-amino-5-cloro-2-ciclo-alcóxi-fenila, 4-amino-5-cloro-2-ciclo-alquil-alcoxil-fenila, 4-butóxi-fenila, 3-butóxi-fenila, 4-pentil-óxi-fenila, 4-isobutóxi-fenila, 4-benziolóxi-fenila e 7-(2,3-di-hidro)-benzofuranila.

15 2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

citados R^2 e R^3 juntos com o nitrogênio conectado nos mesmos formam uma heterociclo-alquila, no qual citada heterociclo-alquila está opcionalmente substituída com um ou mais grupos selecionados de C_{6-10} arila, C_{2-9} heteroarila, C_{3-6} ciclo-alquila, C_{3-5} heterociclo-alquila, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquila, 20 C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquila, C_{3-5} heterociclo-alquil- C_{1-3} alquila, -CN, -SR, -OR, $-(CH_2)_mOR$, R , $-CO_2R$; $-SO_2R$; $-SO_2NR_2$, halogênio, $-NO_2$, $-NR_2$, $-(CH_2)_mNR_2$, e $-C(=O)-NR_2$.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

25 citados R^2 e R^3 juntos com o nitrogênio conectado nos mesmos formam um grupo selecionado de piperdinila, 1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]dec-8-ila, piperazinila, metil-(2-fenil-etil)-amino, metil-(piridin-3-il-metil)-amino, (4-etil-benzil)-(metil)-amino, metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino, metil-(3-metil-butil)-amino, metil-(propil)-amino, metil-(butil)-amino, butil-(etil)-

amino, dietil-amino, benzil-(metil)-amino, morfolin-4-ila, pirrolidin-1-ila, e azepan-1-ila, no qual citada piperdinila, 1,4-dixo-8-azaspiro[4,5]dec-8-ila, piperazinila, metil-(2-fenil-etil)-amino, metil-(piridin-3-il-metil)-amino, (4-etil-benzil)-(metil)-amino, metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino, metil-(3-metil-butil)-amino, metil-(propil)-amino, metil-(butil)-amino, butil-(etil)-amino, dietil-amino, benzil-(metil)-amino, morfolin-4-ila, pirrolidin-1-ila, e azepan-1-ila estão opcionalmente substituídas com um ou mais grupos selecionados de C₆₋₁₀arila, C₂₋₉heteroarila, C₃₋₆ciclo-alquila, C₃₋₅heterocicloalquila, C₆₋₁₀aril-C₁₋₃alquila, C₂₋₉heteroaril-C₁₋₃alquila, C₃₋₅heterocicloalquil-C₁₋₃alquila, -CN, -SR, -OR, -(CH₂)_mOR, R, -CO₂R; -SO₂R; -SO₂NR₂, halogênio, NO₂, -NR₂, -(CH₂)_mNR₂, e -C(=O)-NR₂.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

citado R¹ é selecionado de 2-ciclo-pentil-etila, ciclo-propil-metila, metila, ciclo-hexila, ciclo-pentil-metila, cromanoila, etila, pentila, 2-fenil-etila, fenila, benzila, piridinila, piridinil-etila, 1-benzofuranila, benzotienila, furila, imidazolila, pirazolo[1,5-a]-pirimidinila, pirazinila, 1,3-benzotiazolila, indolila, indazolila, tienila, 1,3-benzodioxinila, tetra-hidro-2H-piran-4-il-metila, 1-H-1,2,3-benzotriazol-1-ila, 2-(tien-2-il)-etila, (1-benzofuran-4-il)-metila, 1,3-oxazolila, 1H-pirazol-1-ila, 2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-ila, 1,3-benzodioxol-5-ila, 2-oxo-2,3-di-hidro-2H-benzimidazolila, isoxazolila, imidazo[1,2,a]-piridinila, 2-3-dioxo-2,3-di-hidro-1H-indol-1-ila, 3,4-di-hidro-2H-1,4-benzoxazinila; pirazolila, 1H-tetrazol-1-il-metila, e 3,4-di-hidro-2H-1,5-benzodioxepinila, opcionalmente substituídas com 1H-pirozol-1-ila, fluoro, cloro, trifluorometila, metoxila, difluorometoxila, trifluorometoxila, 2-metóxi-etoxila, 2-etóxi-etoxila, t-butila, ciano, bromo, 1,3-oxazol-5-ila, 1H-imidazol-1-ila, (4-oxo-piperidin-1-il)-carbonila, piridin-3-il-metila, [(butil-amino)-carbonil]-amino, 1,1-dióxido-tio-morfolin-4-ila, amino-sulfonila, morfolin-4-ila, dietil-amino-metila,

acetila, (3-oxo-2,3-di-hidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-metila, 1-oxo-indan-4-ila, dimetil-amino-metila, metila, pirrolidin-1-ila, etil-tio, acetil-amino, dimetil-amino, 1H-pirrol-1-ila, etila, etoxila, fluoro-fenoxila, propila, fenila, metóxi-carbonila, diacetil-amino, (metil-sulfonil-amino)-metila, (ciclo-propil-sulfonil-amino)-metila, 1H-tetrazol-1-ila, pirazolila, metil-amino-carbonil-amino, dimetil-amino-carbonil-amino, e (metil-tio)-pirimidin-4-ila.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

citados R^2 e R^3 juntos com o nitrogênio conectado nos mesmos formam um grupo selecionado de piperdinila, 1,4-dixo-8-azaspiro[4,5]dec-8-ila, piperazinila, metil-(2-fenil-etil)-amino, metil-(piridin-3-il-metil)-amino, (4-etil-benzil)-(metil)-amino, metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino, metil-(3-metil-butil)-amino, metil-(propil)-amino, metil-(butil)-amino, butil-(etil)-amino, dietil-amino, benzil-(metil)-amino, morfolin-4-ila, pirrolidin-1-ila, e azepan-1-ila, no qual citadas piperdinila, 1,4-dixo-8-azaspiro[4,5]dec-8-ila, piperazinila, metil-(2-fenil-etil)-amino, metil-(piridin-3-il-metil)-amino, (4-etil-benzil)-(metil)-amino, metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino, metil-(3-metil-butil)-amino, metil-(propil)-amino, metil-(butil)-amino, butil-(etil)-amino, dietil-amino, benzil-(metil)-amino, morfolin-4-ila, pirrolidin-1-ila, e azepan-1-ila estão opcionalmente substituídas com um ou mais grupos selecionados de fenila, benzila, metila, fluoro, trifluorometila, metoxila, alil-oxila, (2E)-but-2-en-1-il-oxila, (alil-óxi)-metila, metóxi-metila, etóxi-metila, propila, butila, pentila, hexila, ciclo-pentila, piridin-4-il-metila, etoxila, butoxila, 2-metóxi-etoxila, ciclo-hexila, e tienil-metila.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que citados R^2 e R^3 juntos com o nitrogênio conectado nos mesmos formam um grupo selecionado de piperdinila, no qual citada piperdinila está opcionalmente substituída com um ou mais grupos selecionados de fenila, benzila, metila, fluoro, trifluorometila, metoxila, alil-

oxila, (2E)-but-2-en-1-il-oxila, (alil-óxi)-metila, metóxi-metila, etóxi-metila, propila, butila, pentila, hexila, ciclo-pentila, piridin-4-il-metila, etoxila, butoxila, 2-metóxi-etoxila, ciclo-hexila, e tienil-metila.

7. Composto, caracterizado pelo fato de ser selecionado de:

5 *trans*-(+/-)-4-fluoro-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida;

trans-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

10 *trans*-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-6-(trifluorometil)-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-4-(1*H*-pirazol-1-il)-benzamida;

trans-(+/-)-5-cloro-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-1-benzofuran-2-carboxamida;

15 *trans*-(+/-)-2-(4-metóxi-fenil)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-acetamida;

trans-(+/-)-4-(difluorometóxi)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida;

20 *trans*-(+/-)-4-(2-metóxi-etóxi)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida;

trans-(+)-4-(2-metóxi-etóxi)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida;

trans-(-) 4-(2-metóxi-etóxi)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida;

25 *trans*-(+/-)-3-ciclo-pentil-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-propanamida;

trans-(+/-)-3-(4-cloro-fenil)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-propanamida;

trans-(+/-)-3-(2-metóxi-fenil)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-

ciclo-hexil]-propanamida;

trans-(+/-)-4-*terc*-butil-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-

benzamida;

trans-(+/-)-4-metóxi-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-

5 benzamida;

trans-(+/-)-4-ciano-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-

benzamida;

trans-(+/-)-4-bromo-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-

benzamida;

10 *trans*-(+/-)-4-cloro-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-

benzamida;

trans-(+/-)-6-(1*H*-imidazol-1-il)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-

ciclo-hexil]-nicotinamida;

trans-(+/-)-4-(1,3-oxazol-5-il)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-

15 ciclo-hexil]-benzamida;

trans-(+/-)-6-metóxi-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-

nicotinamida;

trans-(+/-)-4-(1*H*-imidazol-1-il)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-

ciclo-hexil]-benzamida;

20 *trans*-(+/-)-4-[(4-oxo-piperidin-1-il)-carbonil]-*N*-[2-(piperidin-

1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida;

trans-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-2-piridin-3-

il-acetamida;

trans-(+/-)-2-{[(butil-amino)-carbonil]-amino}-*N*-[2-

25 (piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida;

trans-(+/-)-4-(1,1-dióxido-tio-morfolin-4-il)-*N*-[2-(piperidin-1-

il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida;

trans-(+/-)-4-(amino-sulfonil)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-

ciclo-hexil]-benzamida;

trans-(+/-)-2-morfolin-4-il-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-isonicotinamida;

trans-(+/-)-4-[(dietil-amino)-metil]-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida;

5 *trans*-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-1-benzotiofeno-3-carboxamida;

trans-(+/-)-4-acetil-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida;

10 *trans*-(+/-)-4-[(3-oxo-2,3-di-hidro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-il)-metil]-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida;

trans-(+/-)-1-oxo-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-indane-4-carboxamida;

trans-(+/-)-5-[(dimetil-amino)-metil]-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-2-furamida;

15 *trans*-(+/-)-1-metil-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-1*H*-imidazol-4-carboxamida;

trans-(+/-)-2-(4-cloro-fenil)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-acetamida;

20 *trans*-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-6-pirrolidin-1-il-nicotinamida;

trans-(+/-)-5-metil-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-7-(trifluorometil)-pirazolo[1,5-*a*]-pirimidina-2-carboxamida;

trans-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-pirazina-2-carboxamida;

25 *trans*-(+/-)-4-(etil-tio)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida;

trans-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-1,3-benzotiazol-6-carboxamida;

trans-(+/-)-4-(acetil-amino)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-

hexil]-benzamida;

trans-(+/-)-5-metóxi-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-

1*H*-indol-2-carboxamida;

trans-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-tiofeno-3-

5 carboxamida;

trans-(+/-)-2-fenil-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-

acetamida;

trans-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-4-

(trifluorometóxi)-benzamida;

10 *trans*-(+/-)-3-(2-cloro-fenil)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-propanamida;

trans-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-

pirazolo[1,5-*a*]-pirimidina-3-carboxamida;

trans-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-4-ciano

15 benzamida;

trans-(+/-)-3-(3-cloro-fenil)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-

hexil]-propanamida;

trans-(+/-)-6-fluoro-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-

4*H*-1,3-benzodioxina-8-carboxamida;

20 *trans*-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-2-(tetra-hidro-2*H*-piran-4-il)-acetamida;

trans-(+/-)-4-cloro-2,5-difluoro-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-

ciclo-hexil]-benzamida;

trans-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-1*H*-indol-6-

25 carboxamida;

trans-(+/-)-3-(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-il)-*N*-[2-(piperidin-1-il-

metil)-ciclo-hexil]-propanamida;

trans-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-3-(2-tienil)-

propanamida;

trans-(+/-)-2-(1-benzofuran-4-il)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-acetamida;

trans-(+/-)-4-(dimetil-amino)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida;

5 *trans*-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-3-piridin-3-il-propanamida;

trans-(+/-)-4,6-dimetil-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-nicotinamida;

10 *trans*-(+/-)-3-(5-metil-2-furil)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-1*H*-pirazol-5-carboxamida;

trans-(+/-)-2-ciclo-propil-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-acetamida;

trans-(+/-)-5-metóxi-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-1-benzofuran-2-carboxamida;

15 *trans*-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-1*H*-indazol-3-carboxamida;

trans-(+/-)-6-(etil-tio)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-nicotinamida;

20 *trans*-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-4-(1*H*-pirrol-1-il)-benzamida;

trans-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-1*H*-indol-4-carboxamida;

trans-(+/-)-2-cloro-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida;

25 *trans*-(+/-)-3-ciano-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida;

trans-(+/-)-2-metil-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-5-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-carboxamida;

trans-(+/-)-3-cloro-4-metil-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-

hexil]-tiofeno-2-carboxamida;

trans-(+/-)-3-(5-metil-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-propanamida;

5 benzamida;

trans-(+/-)-3-metóxi-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-

trans-(+/-)-2-(2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-il)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-acetamida;

trans-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-1,3-

benzodioxol-5-carboxamida;

10 *trans*-(+/-)-5-metil-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-tiofeno-2-carboxamida;

trans-(+/-)-1-etil-5-metil-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-

hexil]-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

trans-(+/-)-5-etóxi-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-2-

15 furamida;

trans-(+/-)-3-(4-fluoro-fenóxi)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-

ciclo-hexil]-propanamida;

trans-(+/-)-3-fluoro-4-metóxi-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-

hexil]-benzamida;

20 *trans*-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-4-propil-benzamida;

trans-(+/-)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-

hexanamida;

trans-(+/-)-4-butóxi-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-

25 benzamida;

trans-(+/-)-4-cloro-2-fluoro-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-

hexil]-benzamida;

trans-(+/-)-2-oxo-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-2,3-

di-hidro-1*H*-benzimidazol-5-carboxamida;

trans-(+/-)-2-(4-etóxi-fenil)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-acetamida;

trans-(+/-)-3-fenil-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-isoxazol-5-carboxamida;

5 *trans*-(+/-)-2-metóxi-5-metil-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida;

trans-(+/-)-4-metóxi-*N*-{2-[(4-fenil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-benzamida;

10 *trans*-(+/-)-*N*-[2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-il-metil)-ciclo-hexil]-4-metóxi-benzamida;

trans-(+/-)-*N*-{2-[(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-4-metóxi-benzamida;

trans-(+/-)-*N*-{2-[(4-fluoro-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-4-metóxi-benzamida;

15 *trans*-(+/-)-4-metóxi-*N*-(2-{[4-(trifluorometil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-benzamida;

trans-(+/-)-4-metóxi-*N*-{2-[(4-metóxi-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-benzamida;

20 *trans*-(+/-)-4-metóxi-*N*-(2-{[3-(trifluorometil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-benzamida;

trans-(+/-)-4-metóxi-*N*-{2-[(3-fenil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-benzamida;

trans-(+/-)-*N*-[2-({3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-4-metóxi-benzamida;

25 *trans*-(+/-)-*N*-[2-({3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-(2-{[3-(metóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-(2-{[3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-

hexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-{2-[(3-pentil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-

6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-{2-[(3-pentil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-

5 4-(1*H*-pirazol-1-il)-benzamida;

trans-(+/-)-6-(1*H*-imidazol-1-il)-*N*-{2-[(3-pentil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-{2-[(3-pentil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-

6-pirrolidin-1-il-nicotinamida;

10 *trans*(±)-6-(1*H*-imidazol-1-il)-*N*-(2-{[(3*R*)-3-pentil-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-nicotinamida;

trans(±)-6-(1*H*-imidazol-1-il)-*N*-(2-{[(3*S*)-3-pentil-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-{2-[(3-hexil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-

15 6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-{2-[(3-hexil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-

6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-{2-[(3-hexil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-

4-(1*H*-pirazol-1-il)-benzamida;

20 *trans*-(+/-)-*N*-{2-[(3-hexil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-

4-pirrolidin-1-il-benzamida;

trans-(+/-)-*N*-{2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-

6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-{2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-4-

25 pirrolidin-1-il-benzamida;

trans-(+/-)-*N*-{2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-6-

(1*H*-imidazol-1-il)-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-{2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-4-

(1*H*-pirazol-1-il)-benzamida;

cis-(+/-)-*N*-{2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-(2-{[4-(alil-óxi)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

5 *trans*-(+/-)-*N*-[2-({4-[(2*E*)-but-2-en-1-il-óxi]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-[2-({3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-6-pirrolidin-1-il-nicotinamida;

10 *trans*-(+/-)-*N*-[2-({3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-4-(1*H*-pirazol-1-il)-benzamida;

trans-(+/-)-*N*-[2-({3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotinamida;

trans-(±)-*N*-2-({3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-4-bromo-benzamida;

15 *trans*-(±)-(*N*-2-({3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil)-3-(4-cloro-fenil)-propanamida

trans-(±)-*N*-[2-({3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-3-(2-metóxi-fenil)-propanamida

20 *trans*-(±)-*N*-[2-({3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-4-ciano-benzamida

trans-(±)-*N*-[2-({3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-4-fluoro-benzamida

trans-(±)-*N*-[2-({3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-4-cloro-benzamida

25 *trans*-(±)-*N*-[2-({3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-4-[(di-til-amino)-metil]-benzamida

trans-(±)-*N*-[2-({3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-4-[(4-metil-piperazin-1-il)-metil]-benzamida;

trans(±)-[2-({(3*R*)-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-

ciclo-hexil]-6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotinamida;

trans(±)-[2-((3*S*)-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il)-metil]-

ciclo-hexil]-6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-{2-[(4-benzil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-

5 6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-{2-[(4-ciclo-pentil-piperazin-1-il)-metil]-ciclo-

hexil}-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-(2-{[metil-(2-fenil-etil)-amino]-metil}-ciclo-

hexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

10 *trans*-(+/-)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2-{[4-(piridin-4-il-metil)-
piperazin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-(2-{[metil-(piridin-3-il-metil)-amino]-metil}-

ciclo-hexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-(2-{[(4-etil-benzil)-(metil)-amino]-metil}-ciclo-

15 hexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-(2-{[metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amino]-

metil}-ciclo-hexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-(2-{[metil-(3-metil-butil)-amino]-metil}-ciclo-

hexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

20 *trans*-(+/-)-*N*-(2-{[metil-(propil)-amino]-metil}-ciclo-hexil)-6-
(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-(2-{[benzil-(metil)-amino]-metil}-ciclo-hexil)-6-

(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-{2-[(4-propil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-

25 6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-(2-{[2-(metóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-

ciclo-hexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-(2-{[butil-(metil)-amino]-metil}-ciclo-hexil)-6-

(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-(2-{[butil-(etil)-amino]-metil}-ciclo-hexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

trans-(+/-)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-*N*-(2-{[2-(3-tienil-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-nicotinamida;

5 *trans*-(+/-)-*N*-{2-[(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-4-metóxi-benzamida;

trans-(+/-)-4-metóxi-*N*-{2-[(4-metil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-benzamida;

10 *trans*-(+/-)-4-(2-metóxi-etóxi)-*N*-{2-[(4-metil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-benzamida;

trans-(+/-)-4-metóxi-*N*-[2-(morfolin-4-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida;

cis-(+/-)-4-(2-etóxi-etóxi)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida;

15 *cis*-(+/-)-4-(2-etóxi-etóxi)-*N*-[2-(pirrolidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida;

cis-(+/-)-*N*-{2-[(dietil-amino)-metil]-ciclo-hexil}-4-(2-etóxi-etóxi)-benzamida;

20 *trans*-(+/-)-4-(2-etóxi-etóxi)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzamida;

trans-(+/-)-*N*-[2-(azepan-1-il-metil)-ciclo-hexil]-4-(2-etóxi-etóxi)-benzamida;

trans-(+/-)-*N*-{2-[(dietil-amino)-metil]-ciclo-hexil}-4-(2-etóxi-etóxi)-benzamida;

25 *trans*-(+/-)-*N*-(4-cloro-fenil)-*N'*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-uréia;

trans-(+/-)-*N*-(4-ciano-fenil)-*N'*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-uréia;

trans-(+/-)-*N*-(4-metóxi-fenil)-*N'*-[2-(piperidin-1-il-metil)-

ciclo-hexil]-uréia;

trans-(+/-)-2-metóxi-4-metil-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-benzeno-sulfonamida;

5 *trans*-(+/-)-3-([2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-amino)-sulfonil)-tiofeno-2-carboxilato de metila;

trans-(+/-)-5-[2-(metil-tio)-pirimidin-4-il]-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-tiofeno-2-sulfonamida;

trans-(+/-)-1-(4-cloro-fenil)-*N*-[2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-metano-sulfonamida;

10 *trans*-(+/-)-*N*-{2-[(3-butyl-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-4-(1,3-oxazol-5-il)-benzamida;

trans-(+/-)-*N*-{2-[(3-butyl-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-6-(trifluorometil)-nicotinamida;

15 *trans*-(+/-)-*N*-{2-[(3-butyl-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-4-(2-metóxi-etóxi)-benzamida;

trans-(+/-)-*N*-{2-[(3-butyl-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-3-(4-cloro-fenil)-propanamida;

trans-(+/-)-*N*-{2-[(3-butyl-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-4-(1*H*-imidazol-1-il)-benzamida;

20 *trans*-(+/-)-*N*-(2-{[3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotinamida;

trans-(+/-)-*N*-(2-{[3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-4-(1,3-oxazol-5-il)-benzamida;

25 *trans*-(+/-)-*N*-(2-{[3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-4-(1*H*-imidazol-1-il)-benzamida;

trans-(+/-)-*N*-2-{[3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-4-{[(metil-sulfonil)-amino]-metil}-benzamida;

trans-(+/-)-*N*-(2-{[3-propil-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotinamida;

trans-(+/-)-4-(1*H*-imidazol-1-il)-*N*-{2-[(3-propil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-benzamida;

trans-(+/-)-*N*-(2-{[3-isobutil-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotinamida;

5 *trans*-(+/-)-4-(1*H*-imidazol-1-il)-*N*-{2-[(3-isobutil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-benzamida;

trans-(+/-)-4-bromo-*N*-{2-[(3-propil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-benzamida;

10 *trans*-(+/-)-3-(4-cloro-fenil)-*N*-{2-[(3-propil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-propanamida;

trans-(+/-)-4-bromo-*N*-{2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-benzamida;

trans-(+/-)-*N*-{2-[(3-butil-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-4-[(dietyl-amino)-metil]-benzamida;

15 *trans*-(+/-)-3-(4-cloro-fenil)-*N*-(2-{[3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-propanamida;

N-[(1*S*,2*R*)-2-({4-[(2*E*)-but-2-en-1-il-óxi]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

20 *N*-{(1*S*,2*R*)-2-[(4-butóxi-piperidin-1-il)-metil]-ciclo-hexil}-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

N-(1*S*,2*R*)-2-{[(3*R*)-3-(2-metóxi-etóxi)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-4-(1*H*-pirazol-1-il)-benzamida;

N-(1*R*,2*S*)-2-{[(3*R*)-3-(2-metóxi-etóxi)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-4-(1*H*-pirazol-1-il)-benzamida;

25 *N*-[(1*S*,2*R*)-2-({(3*R*)-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

N-[(1*R*,2*S*)-2-({(3*R*)-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclo-hexil]-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

N-[(1*R*,2*S*)-2-({(3*R*)-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il)-

metil)-ciclo-hexil]-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida

N-[(1*S*,2*R*)-2-({(3*R*)-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il)-metil]-

ciclo-hexil]-6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotinamida;

(*N*-((1*S*,2*R*)-2-{{(3*R*)-3-etóxi-piperidin-1-il}-metil}-ciclo-

5 hexil)-pirazina-2-carboxamida;

N-((1*S*,2*R*)-2-{{(3*R*)-3-etóxi-piperidin-1-il}-metil}-ciclo-

hexil)-6-(etil-tio)-nicotinamida;

N-((1*S*,2*R*)-2-{{(3*R*)-3-etóxi-piperidin-1-il}-metil}-ciclo-

hexil)-6-pirrolidin-1-il-nicotinamida;

10 *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(azepan-1-il-metil)-ciclo-hexil]-4-(1*H*-pirazol-1-il)-benzamida;

N-[(1*S*,2*R*)-2-(azepan-1-il-metil)-ciclo-hexil]-6-(1*H*-pirazol-1-

il)-nicotinamida;

N-((1*S*,2*R*)-2-{{(3*R*)-3-(alil-óxi)-piperidin-1-il}-metil}-ciclo-

15 hexil)-4-(1*H*-pirazol-1-il)-benzamida;

N-((1*R*,2*S*)-2-{{(3*R*)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il}-metil}-

ciclo-hexil)-4-(1*H*-pirrol-1-il)-benzamida;

N-((1*S*,2*R*)-2-{{(3*R*)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il}-metil}-

ciclo-hexil)-4-(1*H*-pirrol-1-il)-benzamida;

20 *N*-((1*R*,2*S*)-2-{{(3*R*)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il}-metil}-ciclo-hexil)-6-pirrolidin-1-il-nicotinamida;

N-((1*S*,2*R*)-2-{{(3*R*)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il}-metil}-

ciclo-hexil)-6-pirrolidin-1-il-nicotinamida;

N-[(1*S*,2*R*)-2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-4-(1*H*-pirazol-

25 1-il)-benzamida;

N-[(1*S*,2*R*)-2-(piperidin-1-il-metil)-ciclo-hexil]-6-(1*H*-pirazol-

1-il)-nicotinamida;

N-((1*S*,2*R*)-2-{{(3*R*)-3-(alil-óxi)-piperidin-1-il}-metil}-ciclo-

hexil)-4-(1*H*-pirrol-1-il)-benzamida;

N-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(alil-óxi)-piperidin-1-il]-metil]-ciclohexil)-3-ciclo-pentil-propanamida;

N-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(alil-óxi)-piperidin-1-il]-metil]-ciclohexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

5 *N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3S)*-3-(alil-óxi)-piperidin-1-il]-metil]-ciclohexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

N-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3S)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclohexil)-4-(2-metóxi-etóxi)-benzamida;

10 3-(4-cloro-fenil)-*N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3S)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclohexil)-propanamida;

N-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3S)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclohexil)-4-[[*(*metil-sulfonil)-amino]-metil]-benzamida;

4-[[*(*dietil-amino)-metil]-*N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3S)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclohexil)-benzamida;

15 *N*-[(1*S*,2*R*)-2-({*(3R)*-3-[(alil-óxi)-metil]-piperidin-1-il}-metil)-ciclohexil]-6-(1*H*-imidazol-1-il)-nicotinamida;

4-cloro-*N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclohexil)-benzamida;

20 *N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclohexil)-benzamida;

N-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclohexil)-ciclo-hexano-carboxamida;

N-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclohexil)-2-fenilacetamida;

25 *N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclohexil)-3-fenilpropanamida;

N-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil]-ciclohexil)-2,3-di-hidro-1-benzofuran-5-carboxamida;

2-ciclo-pentil-*N*-((1*S*,2*R*)-2-[[*(3R)*-3-(etóxi-metil)-piperidin-

1-il]-metil}-ciclo-hexil)-acetamida;

2-cloro-N-((1S,2R)-2-{[(3R)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-3-fluoro-isonicotinamida;

5 N-((1S,2R)-2-{[(3R)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-cromano-2-carboxamida;

N-((1S,2R)-2-{[(3R)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-4,6-dimetil-nicotinamida;

10 sal de cloridrato de N-((1S,2R)-2-{[(3R)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-2,7-dimetil-imidazo[1,2-a]-piridina-3-carboxamida;

N-((1S,2R)-2-{[(3R)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-2-(3-metóxi-fenil)-acetamida;

15 sal de cloridrato de 2-(2,3-dioxo-2,3-di-hidro-1H-indol-1-il)-N-((1S,2R)-2-{[(3R)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-acetamida;

N2-acetil-N1-((1S,2R)-2-{[(3R)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-glicinamida;

N-((1S,2R)-2-{[(3R)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-2-(1H-tetrazol-1-il)-acetamida;

20 N-((1S,2R)-2-{[(3R)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-5,7-dimetil-pirazolo[1,5-a]-pirimidina-2-carboxamida;

N-((1S,2R)-2-{[(3R)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-3,4-di-hidro-2H-1,5-benzodioxepina-6-carboxamida;

25 N-((1S,2R)-2-{[(3R)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-4-metil-3,4-di-hidro-2H-1,4-benzoxazina-7-carboxamida;

N-((1S,2R)-2-{[(3R)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-5-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-((1S,2R)-2-{[(3R)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-4-(1H-tetrazol-1-il)-benzamida;

4-[(diethyl-amino)-metil]-N-((1*S*,2*R*)-2-{[(3*R*)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-benzamida;

N-((1*S*,2*R*)-2-{[(3*R*)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-4-(2-metóxi-etóxi)-benzamida;

5 *N*-((1*S*,2*R*)-2-{[(3*R*)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-4-{(metil-sulfonil)-amino}-metil}-benzamida;

4-[(acetil-amino)-metil]-*N*-((1*S*,2*R*)-2-{[(3*R*)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-benzamida;

10 4-[(diacetil-amino)-metil]-*N*-((1*S*,2*R*)-2-{[(3*R*)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-benzamida;

N-((1*S*,2*R*)-2-{[(3*R*)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-4-{(etil-sulfonil)-amino}-metil}-benzamida;

4-{(ciclo-propil-sulfonil)-amino}-metil}-*N*-((1*S*,2*R*)-2-{[(3*R*)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-benzamida;

15 *N*-((1*S*,2*R*)-2-{[(3*R*)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-4-{(metil-amino)-carbonil}-amino}-metil}-benzamida;

4-{(dimetil-amino)-carbonil}-amino}-metil)-*N*-((1*S*,2*R*)-2-{[(3*R*)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-benzamida;

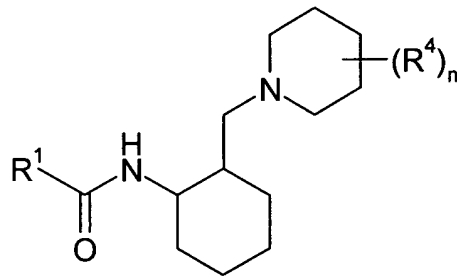
20 *N*-((1*S*,2*R*)-2-{[(3*R*)-3-(etóxi-metil)-piperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-4-[(isobutiril-amino)-metil]-benzamida;

N-((1*S*,2*R*)-2-{[3-ciclo-hexilpiperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

N-((1*S*,2*R*)-2-{[3-fenilpiperidin-1-il]-metil}-ciclo-hexil)-6-(1*H*-pirazol-1-il)-nicotinamida;

25 e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

8. Composto, um seu sal farmacêuticamente aceitável, diastereômero, enantiômero, ou mistura do mesmo, caracterizado pelo fato de ser de Fórmula V:

V

em que:

R^1 é selecionado de C_{6-10} arila, C_{2-9} heteroarila, C_{3-5} heterociclo-
alquila, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquila, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquila, C_{3-5} heterociclo-alquil-
 C_{1-3} alquila, C_{3-6} ciclo-alquila, C_{3-6} ciclo-alquil- C_{1-3} alquila, e C_{1-6} alquila, no qual
5 citadas C_{6-10} arila, C_{2-9} heteroarila, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquila, C_{6-10} aril-O- C_{1-3} alquila,
 C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquila, C_{3-6} ciclo-alquila, C_{3-6} ciclo-alquil- C_{1-3} alquila, e
 C_{1-6} alquila estão opcionalmente substituídas com um ou mais grupos
selecionados de C_{6-10} arila, C_{1-9} heteroarila, C_{3-5} heterociclo-alquila,
 C_{6-10} aril- C_{1-3} alquila, C_{6-10} aril-O- C_{1-3} alquila, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquila,
10 C_{3-5} heterociclo-alquil- C_{1-3} alquila, -CN, -SR, -OR, -O(CH₂)_m-OR, R, -C(=O)-R, -
CO₂R, -SO₂R, -SO₂NR₂, halogênio, -NO₂, -NR₂, -(CH₂)_mNR₂, -(CH₂)_mNHC(=O)-
NR₂, -NHC(=O)-R, -N[C(=O)R]₂, -(CH₂)_mNHC(=O)-R, -(CH₂)_mN[C(=O)-R]₂, -
(CH₂)_mNHS(=O)₂-R, e -C(=O)-NR₂; e

R^4 é selecionado de C_{6-10} arila, C_{2-9} heteroarila, C_{3-6} ciclo-alquila,
15 C_{3-5} heterociclo-alquila, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquila, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquila,
 C_{3-5} heterociclo-alquil- C_{1-3} alquila, -CN, -SR, -OR, -(CH₂)_mOR, -O(CH₂)_mOR,
-O(CH₂)_mNR₂, -(CH₂)_mO(CH₂)_nOR, -(CH₂)_mO(CH₂)_nNR₂, R, -CO₂R, -SO₂R, -
SO₂NR₂, halogênio, -NO₂, -NR₂, -(CH₂)_mNR₂, e -C(=O)-NR₂;

cada R é independentemente hidrogênio, C_{1-6} alquila,
20 C_{2-6} alquenila ou C_{1-6} alquila halogenado;

com a condição de que

R^1 não é 4-amino-5-cloro-2-alcóxi-fenila, 4-amino-5-cloro-2-
ciclo-alcóxi-fenila, 4-amino-5-cloro-2-ciclo-alquil-alcoxil-fenila, 4-butóxi-
fenila, 3-butóxi-fenila, 4-pentil-óxi-fenila, 4-isobutóxi-fenila, 4-benziolóxi-

fenila e 7-(2,3-di-hidro)-benzofuranila.

9. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

R^1 é selecionado de C_{6-10} arila, C_{2-9} heteroarila, C_{3-5} heterociclo-
 5 alquila, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquila, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquila, C_{3-5} heterociclo-alquil-
 C_{1-3} alquila, C_{3-6} ciclo-alquila, C_{3-6} ciclo-alquil- C_{1-3} alquila, e C_{3-6} alquila, no qual
 citadas C_{6-10} arila, C_{2-9} heteroarila, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquila, C_{6-10} aril-O- C_{1-3} alquila,
 C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquila, C_{3-6} ciclo-alquila, C_{3-6} ciclo-alquil- C_{1-3} alquila, e
 C_{3-6} alquila estão opcionalmente substituídas com um ou mais grupos
 10 selecionados de 1H-pirozol-1-ila, fluoro, cloro, trifluorometila, metoxila,
 difluorometoxila, trifluorometoxila, 2-metóxi-etoxila, 2-etóxi-etoxila, t-butila,
 ciano, bromo, 1,3-oxazol-5-ila, 1H-imidazol-1-ila, (4-oxo-piperidin-1-il)-
 carbonila, piridin-3-il-metila, [(butil-amino)-carbonil]-amino, 1,1,-dióxido-
 tio-morfolin-4-ila, amino-sulfonila, morfolin-4-ila, dietil-amino-metila,
 15 acetila, (3-oxo-2,3-di-hidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-metila, 1-oxo-indan-4-
 ila, dimetil-amino-metila, metila, pirrolidin-1-ila, etil-tio, acetil-amino,
 dimetil-amino, 1H-pirrol-1-ila, etila, etoxila, fluoro-fenoxila, propila, fenila,
 metóxi-carbonila, diacetil-amino, (metil-sulfonil-amino)-metila, (ciclo-propil-
 sulfonil-amino)-metila, 1H-tetrazol-1-ila, pirazolila, metil-amino-carbonil-
 20 amino, dimetil-amino-carbonil-amino, e (metil-tio)-pirimidin-4-ila.

10. Composto de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que citado R^1 é selecionado de 2-ciclo-pentil-etila, ciclo-propil-
 metila, etila, metila, ciclo-hexila, ciclo-pentil-metila, cromanoila, pentila, 2-
 fenil-etila, fenila, benzila, piridinila, piridinil-etila, 1-benzofuranila,
 25 benzotienila, furila, imidazolila, pirazolo[1,5-a]-pirimidinila, pirazinila, 1,3-
 benzotiazolila, indolila, indazolila, tienila, 1,3-benzodioxinila, tetra-hidro-2H-
 piran-4-il-metila, 1-H-1,2,3,-benzotriazol-1-ila, 2-(tien-2-il)-etila, (1-
 benzofuran-4-il)-metila, 1,3-oxazolila, 1H-pirazol-1-ila, 2,3-di-hidro-1-
 benzofuran-5-ila, 1,3-benzodioxol-5-ila, 2-oxo-2,3-di-hidro-2H-

benzimidazolila, isoxazolila, imidazo[1,2,a]-piridinila, 2-3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-ila, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazinila; pirazolila, 1H-tetrazol-1-il-metila, e 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepinila, que estão opcionalmente substituídas com um ou mais grupos selecionados de

5 C₆₋₁₀arila, C₂₋₉heteroarila, C₃₋₅heterociclo-alquila, C₆₋₁₀aril-C₁₋₃alquila, C₆₋₁₀aril-O-C₁₋₃alquila, C₂₋₉heteroaril-C₁₋₃alquila, C₃₋₅heterociclo-alquil-C₁₋₃alquila,-CN,-SR,-OR,-O(CH₂)_m-OR, R,-C(=O)-R,-CO₂R,-SO₂R,-SO₂NR₂, halogênio,-NO₂,-NR₂,-(CH₂)_mNR₂,-(CH₂)_mNHC(=O)-NR₂,-NHC(=O)-R,-N[C(=O)R]₂,-(CH₂)_mNHC(=O)-R,-(CH₂)_mN[C(=O)-R]₂,-(CH₂)_mNHS(=O)₂-

10 R, e-C(=O)-NR₂.

11. Composto de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que citado R¹ é selecionado de 2-ciclo-pentil-etila, ciclo-propil-metila, etila, metila, ciclo-hexila, ciclo-pentil-metila, cromanoila, pentila, 2-fenil-etila, fenila, benzila, piridinila, piridinil-etila, 1-benzofuranila,

15 benzotienila, furila, imidazolila, pirazolo[1,5-a]-pirimidinila, pirazinila, 1,3-benzotiazolila, indolila, indazolila, tienila, 1,3-benzodioxinila, tetra-hidro-2H-piran-4-il-metila, 1-H-1,2,3-benzotriazol-1-ila, 2-(tien-2-il)-etila, (1-benzofuran-4-il)-metila, 1,3-oxazolila, 1H-pirazol-1-ila, 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ila, 1,3-benzodioxol-5-ila, 2-oxo-2,3-dihidro-2H-

20 benzimidazolila, isoxazolila, imidazo[1,2,a]-piridinila, 2-3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-ila, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazinila; pirazolila, 1H-tetrazol-1-il-metila, e 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepinila, que estão opcionalmente substituídas com um ou mais grupos selecionados de 1H-pirozol-1-ila, fluoro, cloro, trifluorometila, metoxila, difluorometoxila,

25 trifluorometoxila, 2-metóxi-etoxila, 2-etóxi-etoxila, t-butila, ciano, bromo, 1,3-oxazol-5-ila, 1H-imidazol-1-ila, (4-oxo-piperidin-1-il)-carbonila, piridin-3-il-metila, [(butil-amino)-carbonil]-amino, 1,1,-dióxido-tio-morfolin-4-ila, amino-sulfonila, morfolin-4-ila, dietil-amino-metila, acetila, (3-oxo-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-metila, 1-oxo-indan-4-ila, dimetil-amino-

metila, metila, pirrolidin-1-ila, etil-tio, acetil-amino, dimetil-amino, 1H-pirrol-1-ila, etila, etoxila, fluoro-fenoxila, propila, fenila, metóxi-carbonila, diacetil-amino, (metil-sulfonil-amino)-metila, (ciclo-propil-sulfonil-amino)-metila, 1H-tetrazol-1-ila, pirazolila, metil-amino-carbonil-amino, dimetil-amino-carbonil-amino, e (metil-tio)-pirimidin-4-ila.

12. Composto de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que:

R^4 é selecionado de fenila, benzila, metila, fluoro, trifluorometila, metoxila, alil-oxila, (2E)-but-2-en-1-iloila, (alil-óxi)-metila, metóxi-metila, etóxi-metila, propila, butila, pentila, hexila, ciclo-pentila, piridin-4-il-metila, etoxila, butoxila, 2-metóxi-etoxila, ciclo-hexila, e tienil-metila.

13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-12, caracterizado pelo fato de ser para uso como um medicamento.

14. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1-12, caracterizado pelo fato de ser na manufatura de um medicamento para a terapia de dor.

15. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1-12, caracterizado pelo fato de ser na manufatura de um medicamento para o tratamento de mal de Alzheimer.

16. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1-12, caracterizado pelo fato de ser na manufatura de um medicamento para o tratamento de esquizofrenia.

17. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1-12 e um veículo farmacêuticamente aceitável.

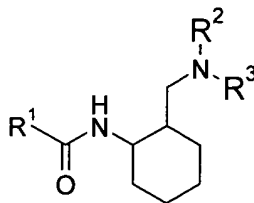
18. Método para a terapia de uma condição sendo dor em um animal de sangue quente, caracterizado pelo fato de compreender a etapa de administrar ao citado animal em necessidade de tal terapia uma quantidade

terapeuticamente eficaz de composto como definida em qualquer uma das reivindicações 1-12.

19. Método para a terapia de uma doença sendo mal de Alzheimer em um animal de sangue quente, caracterizado pelo fato de compreender a etapa de administrar ao citado animal em necessidade de tal terapia uma quantidade terapêuticamente eficaz de composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1-12.

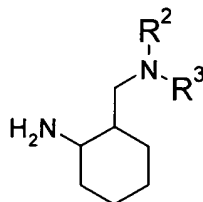
20. Método para a terapia de uma doença sendo esquizofrenia em um animal de sangue quente, caracterizado pelo fato de compreender a etapa de administrar ao citado animal em necessidade de tal terapia uma quantidade terapêuticamente eficaz de composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1-12.

21. Processo para preparar um composto de Fórmula II, caracterizado pelo fato de compreender:



II

15 reagir um composto de Fórmula III com um composto de R¹-COCl ou R¹-COOH,



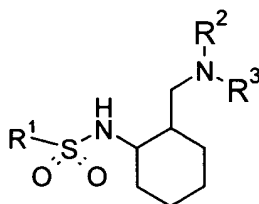
III

nas quais

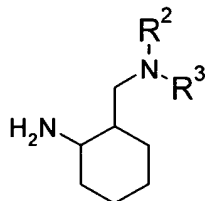
R¹ é selecionado de C₆₋₁₀arila, C₂₋₉heteroarila, C₃₋₅heterocicloalquila, C₆₋₁₀aril-C₁₋₃alquila, C₂₋₉heteroaril-C₁₋₃alquila, C₃₋₅heterocicloalquil-C₁₋₃alquila, C₃₋₆cicloalquila, C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₃alquila, e C₁₋₆alquila, no qual

- citada C₆₋₁₀arila, C₂₋₉heteroarila, C₆₋₁₀aril-C₁₋₃alquila, C₆₋₁₀aril-O-C₁₋₃alquila, C₂₋₉heteroaril-C₁₋₃alquila, C₃₋₆ciclo-alquila, C₃₋₆ciclo-alquil-C₁₋₃alquila, e C₁₋₆alquila estão opcionalmente substituídas com um ou mais grupos selecionados de C₆₋₁₀arila, C₂₋₉heteroarila, C₃₋₅heterociclo-alquila, C₆₋₁₀aril-C₁₋₃alquila, C₆₋₁₀aril-O-C₁₋₃alquila, C₂₋₉heteroaril-C₁₋₃alquila, C₃₋₅heterociclo-alquil-C₁₋₃alquila, -CN, -SR, -OR, -O(CH₂)_m-OR, R, -C(=O)-R, -CO₂R, -SO₂R, -SO₂NR₂, halogênio, -NO₂, -NR₂, -(CH₂)_mNR₂, -(CH₂)_mNHC(=O)-NR₂, -NHC(=O)-R, -N[C(=O)R]₂, -(CH₂)_mNHC(=O)-R, -(CH₂)_mN[C(=O)-R]₂, -(CH₂)_mNHS(=O)₂-R, e -C(=O)-NR₂;
- 10 R² e R³ são independentemente selecionados de C₁₋₆alquila, C₂₋₆alquenila, e C₁₋₆alcoxila no qual citada C₁₋₆alquila, C₂₋₆alquenila, e C₁₋₆alcoxila estão opcionalmente substituídas com um ou mais grupos selecionados de amino, halogênio, C₁₋₆alcoxila e -CN; ou R² e R³ juntos com o nitrogênio conectado nos mesmos formam uma heterociclo-alquila, no qual
- 15 citada heterociclo-alquila está opcionalmente substituída com um ou mais grupos selecionados de C₆₋₁₀arila, C₂₋₉heteroarila, C₃₋₆ciclo-alquila, C₃₋₅heterociclo-alquila, C₆₋₁₀aril-C₁₋₃alquila, C₂₋₉heteroaril-C₁₋₃alquila, C₃₋₅heterociclo-alquil-C₁₋₃alquila, -CN, -SR, -OR, -(CH₂)_mOR, R, -CO₂R; -SO₂R; -SO₂NR₂, halogênio, -NO₂, -NR₂, -(CH₂)_mNR₂, e -C(=O)-NR₂;
- 20 cada R é independentemente hidrogênio, C₁₋₆alquila, C₂₋₆alquenila ou C₁₋₆alquila halogenado; e
- com a condição de que
- quando R² e R³ juntos com o nitrogênio conectado nos mesmos formam citada piperdinila; R¹ não é 4-amino-5-cloro-2-alcóxi-fenila, 4-amino-5-cloro-2-ciclo-alcóxi-fenila, 4-amino-5-cloro-2-ciclo-alquil-alcoxil-fenila, 4-butóxi-fenila, 3-butóxi-fenila, 4-pentil-óxi-fenila, 4-isobutóxi-fenila, 4-benziolóxi-fenila e 7-(2,3-di-hidro)-benzofuranila.
- 25

22. Processo para preparar um composto de Fórmula IV, caracterizado pelo fato de compreender:

**IV**

reagir um composto de Fórmula III com um composto de R^1SO_2Cl ,

**III**

nas quais

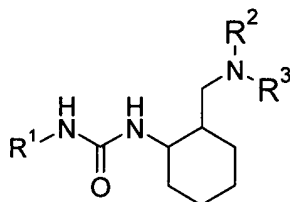
R^1 é selecionado de C_{6-10} arila, C_{2-9} heteroarila, C_{3-5} heterociclo-
 5 alquila, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquila, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquila, C_{3-5} heterociclo-alquil-
 C_{1-3} alquila, C_{3-6} ciclo-alquila, C_{3-6} ciclo-alquil- C_{1-3} alquila, e C_{1-6} alquila, no qual
 citada C_{6-10} arila, C_{2-9} heteroarila, C_{6-10} aril- C_{1-3} alquila, C_{6-10} aril-O- C_{1-3} alquila,
 C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquila, C_{3-6} ciclo-alquila, C_{3-6} ciclo-alquil- C_{1-3} alquila, e
 C_{1-6} alquila estão opcionalmente substituídas com um ou mais grupos
 10 selecionados de C_{6-10} arila, C_{2-9} heteroarila, C_{3-5} heterociclo-alquila,
 C_{6-10} aril- C_{1-3} alquila, C_{6-10} aril-O- C_{1-3} alquila, C_{2-9} heteroaril- C_{1-3} alquila,
 C_{3-5} heterociclo-alquil- C_{1-3} alquila, -CN, -SR, -OR, -O(CH₂)_m-OR, R, -C(=O)-R, -
 CO₂R, -SO₂R, -SO₂NR₂, halogênio, -NO₂, -NR₂, -(CH₂)_mNR₂, -(CH₂)_mNHC(=O)-
 NR₂, -NHC(=O)-R, -N[C(=O)R]₂, -(CH₂)_mNHC(=O)-R, -(CH₂)_mN[C(=O)-R]₂, -
 15 (CH₂)_mNHS(=O)₂-R, e -C(=O)-NR₂;

R^2 e R^3 são independentemente selecionados de C_{1-6} alquila,
 C_{2-6} alquenila, e C_{1-6} alcoxila no qual citada C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, e
 C_{1-6} alcoxila estão opcionalmente substituídas com um ou mais grupos
 selecionados de amino, halogênio, C_{1-6} alcoxila e -CN; ou R^2 e R^3 juntos com
 20 o nitrogênio conectado nos mesmos formam uma heterociclo-alquila, no qual

citada heterociclo-alquila está opcionalmente substituída com um ou mais grupos selecionados de C₆₋₁₀arila, C₂₋₉heteroarila, C₃₋₆ciclo-alquila, C₃₋₅heterociclo-alquila, C₆₋₁₀aril-C₁₋₃alquila, C₂₋₉heteroaril-C₁₋₃alquila, C₃₋₅heterociclo-alquil-C₁₋₃alquila, -CN, -SR, -OR, -(CH₂)_mOR, R, -CO₂R, -SO₂R, -SO₂NR₂, halogênio, -NO₂, -NR₂, -(CH₂)_mNR₂, e -C(=O)-NR₂; e

cada R é independentemente hidrogênio, C₁₋₆alquila, C₂₋₆alquenila ou C₁₋₆alquila halogenado.

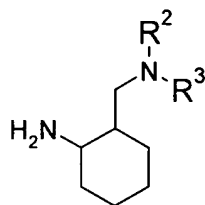
23. Processo para preparar um composto de Fórmula VI, caracterizado pelo fato de:



VI

10

reagir um composto de Fórmula III com R¹NCO,



III

nas quais

R¹ é selecionado de C₆₋₁₀arila, C₂₋₉heteroarila, C₃₋₅heterociclo-alquila, C₆₋₁₀aril-C₁₋₃alquila, C₂₋₉heteroaril-C₁₋₃alquila, C₃₋₅heterociclo-alquil-C₁₋₃alquila, C₃₋₆ciclo-alquila, C₃₋₆ciclo-alquil-C₁₋₃alquila, e C₁₋₆alquila, no qual

15 citada C₆₋₁₀arila, C₂₋₉heteroarila, C₆₋₁₀aril-C₁₋₃alquila, C₆₋₁₀aril-O-C₁₋₃alquila, C₂₋₉heteroaril-C₁₋₃alquila, C₃₋₆ciclo-alquila, C₃₋₆ciclo-alquil-C₁₋₃alquila, e C₁₋₆alquila estão opcionalmente substituídas com um ou mais grupos selecionados de C₆₋₁₀arila, C₂₋₉heteroarila, C₃₋₅heterociclo-alquila, C₆₋₁₀aril-C₁₋₃alquila, C₆₋₁₀aril-O-C₁₋₃alquila, C₂₋₉heteroaril-C₁₋₃alquila, C₃₋₅heterociclo-

20 alquil-C₁₋₃alquila, -CN, -SR, -OR, -O(CH₂)_m-OR, R, -C(=O)-R, -CO₂R, -SO₂R, -

SO₂NR₂, halogênio, -NO₂, -NR₂, -(CH₂)_mNR₂, -(CH₂)_mNHC(=O)-NR₂, -NHC(=O)-R, -N[C(=O)R]₂, -(CH₂)_mNHC(=O)-R, -(CH₂)_mN[C(=O)-R]₂, -(CH₂)_mNHS(=O)₂-R, e -C(=O)-NR₂;

R² e R³ são independentemente selecionados de C₁₋₆alquila, C₂₋₆alquenila, e C₁₋₆alcoxila no qual citada C₁₋₆alquila, C₂₋₆alquenila, e C₁₋₆alcoxila estão opcionalmente substituídas com um ou mais grupos selecionados de amino, halogênio, C₁₋₆alcoxila e -CN; ou R² e R³ juntos com o nitrogênio conectado nos mesmos formam uma heterociclo-alquila, no qual citada heterociclo-alquila está opcionalmente substituída com um ou mais grupos selecionados de C₆₋₁₀arila, C₂₋₉heteroarila, C₃₋₆ciclo-alquila, C₃₋₅heterociclo-alquila, C₆₋₁₀aril-C₁₋₃alquila, C₂₋₉heteroaril-C₁₋₃alquila, C₃₋₅heterociclo-alquil-C₁₋₃alquila, -CN, -SR, -OR, -(CH₂)_mOR, R, -CO₂R, -SO₂R, -SO₂NR₂, halogênio, -NO₂, -NR₂, -(CH₂)_mNR₂, e -C(=O)-NR₂; e

cada R é independentemente hidrogênio, C₁₋₆alquila, C₂₋₆alquenila ou C₁₋₆alquila halogenado.

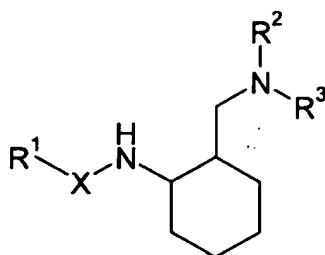
24. Método para a terapia de uma condição sendo ansiedade em um animal de sangue quente, caracterizado pelo fato de compreender a etapa de administrar ao citado animal em necessidade de tal terapia uma quantidade terapeuticamente eficaz de composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1-12.

25. Método para a terapia de uma doença sendo depressão em um animal de sangue quente, caracterizado pelo fato de compreender a etapa de administrar ao citado animal em necessidade de tal terapia uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1-12.

RESUMO

“COMPOSTO, USO DE UM COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODOS PARA A TERAPIA DE UMA CONDIÇÃO, E DE UMA DOENÇA, E, PROCESSO PARA PREPARAR UM COMPOSTO”

Compostos de Fórmula I, ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis:



na qual X, R₁, R₂ e R₃ são como definidos no relatório descritivo bem como sais e composições farmacêuticas incluindo os compostos são preparados. São úteis em terapia, em particular no manejo de dor.