



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

(21) **PI0619266-1 A2**

(22) Data de Depósito: 20/11/2006
(43) Data da Publicação: 27/09/2011
(RPI 2125)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 401/12
C07D 401/14
C07D 403/12
A61K 31/445
A61K 31/404
A61P 3/04

(54) Título: COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, MÉTODOS PARA O TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DE ENFERMIDADES QUE ESTÃO ASSOCIADAS COM A MODULAÇÃO DE RECEPTORES DE H3, OBESIDADE, DIABETES DO TIPO II E SEU USO

(57) Resumo: COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, MÉTODOS PARA O TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DE ENFERMIDADES QUE ESTAO ASSOCIADAS COM A MODULAÇÃO DE RECEPTORES DE H3, OBESIDADE, DIABETES DO TIPO II E SEU USO Refere-se a presente invenção a compostos da fórmula I em que R¹, R² e G são tais como definidos na descrição e reivindicações e seus sais farmacêuticamente aceitáveis. Os compostos são de utilidade para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de H3.

(30) Prioridade Unionista: 30/11/2005 EP 05111479.1

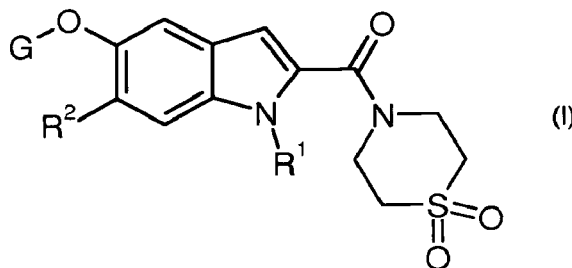
(73) Titular(es): F Hoffmann-La Roche Ag

(72) Inventor(es): Hans Richter, Jean-Marc Plancher, Matthias Heinrich Nettekoven, Olivier Roche, Rosa Maria Rodriguez-Sarmiento, Sven Taylor

(74) Procurador(es): Vieira de Mello Advogados

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006068649 de 20/11/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/062997de 07/06/2007



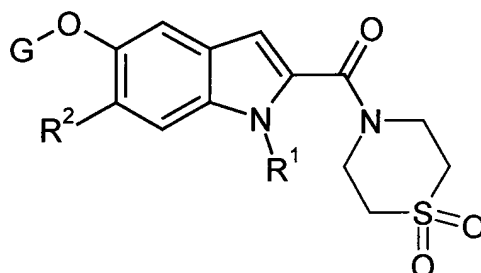
COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, MÉTODOS PARA O TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO DE ENFERMIDADES QUE ESTÃO ASSOCIADAS COM A MODULAÇÃO DE RECEPTORES DE H3, OBESIDADE, DIABETES DO TIPO II E SEU

5

USO

A presente invenção relaciona-se com novos derivados de 1,1-dioxo-tiomorfolinil indolil metanona, sua manufatura, composições farmacêuticas que os contêm e com a sua utilização como medicamentos. Os compostos
10 ativos da presente invenção são de utilidade no tratamento de obesidade e de outros distúrbios.

Em particular, a presente invenção refere-se aos compostos da fórmula geral



15 em que

R¹ é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila inferior, hidroxialquila inferior, alcoxialquila inferior, halogenoalquila inferior, cicloalquilalquila inferior,
20 alcanoil inferior, alkoxicarbonil inferior, cianoalquila inferior, alquilsulfonil inferior, fenilsulfonil em que o anel de fenil pode ser não-substituído ou substituído com um ou dois grupos

selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, ciano, halogenoalquila inferior, alcoxila inferior, halogenoalcoxila inferior e hidroxialquila inferior;

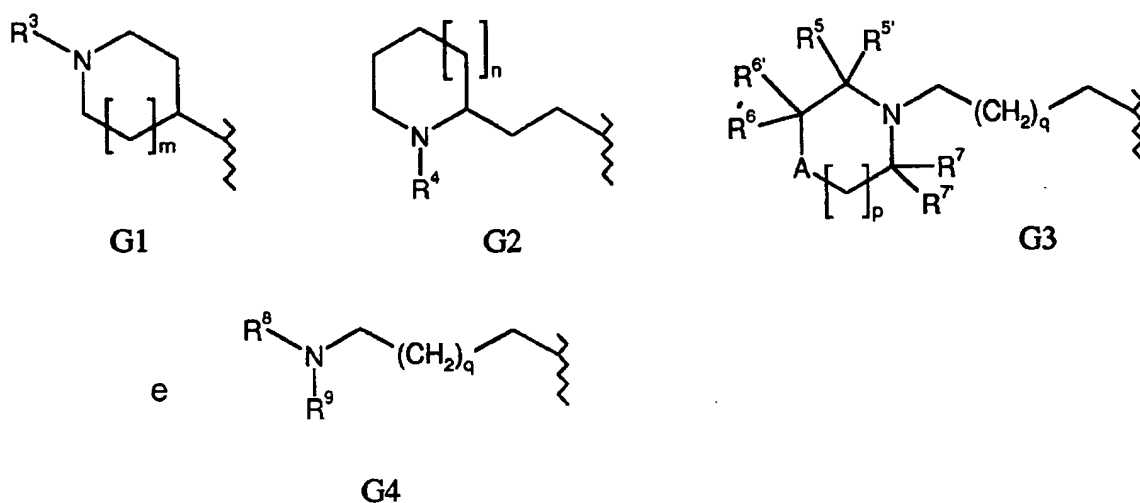
5 fenil não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, ciano, halogenoalquila inferior, alcoxila inferior, halogenoalcoxila inferior e hidroxialquila inferior;

10 fenilalquila inferior, em que o anel de fenil pode ser não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, ciano, halogenoalquila inferior, alcoxila inferior, halogenoalcoxila inferior e hidroxialquila inferior; e

15 heteroaril não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, alcoxila inferior, halogênio, halogenoalquila inferior, halogenoalcoxila inferior e ciano;

20 R^2 é hidrogênio ou halogênio;

G é um grupo selecionado a partir de



em que

m é 0, 1 ou 2;

5 R^3 é selecionado a partir de alquila inferior, ha-
logenoalquila inferior, cicloalquila, halogeno-
cicloalquila, cicloalquilalquila inferior e fe-
nilalquila inferior;

n é 0, 1 ou 2;

R^4 é alquila inferior;

10 p é 0, 1 ou 2;

q é 0, 1 ou 2;

A é selecionado a partir de $CR^{10}R^{10'}$, O e S;

15 R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$, R^7 , $R^{7'}$, R^{10} e $R^{10'}$, independentemen-
te uns dos outros, são selecionados a partir do
grupo que consiste de hidrogênio, alquila infe-
rior, hidroxila, halogênio e dialquilamino, ou
 R^6 e R^{10} em conjunto formam uma ligação dupla;

R^8 é alquila inferior;

R^9 é C_3 - C_6 -alquila;

20 e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Os compostos da fórmula I são antagonistas e/ou agonistas inversos no receptor de histamina 3 (receptor de H3).

A histamina (2-(4-imidazolil)etilamina) é um dos neurotransmissores aminérgicos que se encontram amplamente distribuídos por todo o corpo, por exemplo, no trato gastrintestinal (Burks 1994 em Johnson L.R. ed., *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, Raven Press, NY, pp.211-242). A histamina regula uma variedade de eventos patofisiológicos digestivos, tais como a secreção ácida gástrica, a mobilidade intestinal (Leurs et al., *Br J. Pharmacol.* 1991, 102, pp. 179-185), respostas vaso motoras, respostas inflamatórias intestinais e reações alérgicas (Raithel et al., *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1995, 108, 127-133). No cérebro dos mamíferos, a histamina é sintetizada em corpos celulares histaminérgicos que são encontrados centralmente no núcleo tuberomamilar do hipotálamo basal posterior. Dali, os corpos celulares histaminérgicos projetam-se para várias regiões do cérebro (Panula et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1984, 81, 2572-2576; Inagaki et al., *J. Comp. Neurol* 1988, 273, 283-300).

De acordo com o conhecimento atual, a histamina promove a mediação de todas as suas ações tanto no CNS quanto na periferia, através de quatro receptores de histamina distintos, os receptores de histamina H1, H2, H3 e H4.

Os receptores de H3 ficam predominantemen-

te localizados no sistema nervoso central (CNS). Como um auto-receptor, os receptores de H3 inibem constitutivamente a síntese e secreção de histamina proveniente de neurônios histaminérgicos (Arrang et al., Nature 5 1983, 302, 832-837; Arrang et al., Neuroscience 1987, 23, 149-157). Como hetero-receptores, os receptores de H3 também modulam a liberação de outros neurotransmissores tais como acetilcolina, dopamina, serotonina e norepinefrina, entre outros, tanto no sistema nervoso 10 central quanto nos órgãos periféricos, tais como pulmões, sistema cardiovascular e trato gastrointestinal (Clapham & Kilpatrick, Br. J. Pharmacol. 1982, 107, 919-923; Blandina et al., in The Histamine H3 Receptor (Leurs RL and Timmermann H eds, 1998, pp. 27-40, Elsevier, Amsterdam, The Netherlands)). Os receptores de 15 H3 são constitutivamente ativos, tendo com isto o significado de que mesmo sem histamina exógena, o receptor é tonicamente ativado. No caso de um receptor inibidor tal como o receptor de H3, esta atividade inerente provoca uma inibição tônica da liberação de neurotransmissor. Conseqüentemente, poderá ser importante que um antagonista de H3R seja também dotado de atividade agonista inversa para bloquear os efeitos de histamina exógena e para deslocar o receptor a partir da 20 sua forma constitutivamente ativa (inibidora) para um estado neutro.

A ampla distribuição de receptores de H3 no CNS de mamíferos indica a função fisiológica deste

receptor. Conseqüentemente, foi proposto o potencial terapêutico de um objetivo de desenvolvimento de nova droga em várias indicações.

A administração de ligantes de H3R - como antagonistas, agonistas inversos, agonistas ou agonistas parciais - pode influenciar os níveis de histamina ou a secreção de neurotransmissores no cérebro e na periferia e, assim, pode ser de utilidade no tratamento de diversos distúrbios. Esses distúrbios incluem obesidade, (Masaki *et al.*; *Endocrinol.* 2003, 144, 2741-2748; Hancock *et al.*, *European J. of Pharmacol.* 2004, 487, 183-197), distúrbios cardiovasculares tais como infarto do miocárdio agudo, demência e distúrbios cognitivos, tais como distúrbio de hiperatividade de déficit de atenção (ADHD) e doença de Alzheimer, distúrbios neurológicos, tais como esquizofrenia, depressão, epilepsia, mal de Parkinson, e acessos ou convulsões, distúrbios do sono, narcolepsia, dor, distúrbios gastrointestinais, disfunção vestibular tal como Morbus Meniere, abuso de drogas e náusea de movimento (Timmermann, *J. Med. Chem.* 1990, 33, 4-11).

Existe, portanto, uma necessidade em proporcionar antagonistas, respectivamente, agonistas inversos, receptores de H3 seletivos, capazes de atuar diretamente. Esses antagonistas/agonistas inversos são de utilidade como substâncias terapêuticamente ativas, com particularidade no tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de re-

ceptores de H3.

Na presente descrição, o termo "alquila", isoladamente ou em combinação com outros grupos, refere-se a um radical de hidrocarboneto alifático saturado, monovalente, de cadeia normal ou ramificada, de um a vinte átomos de carbono, preferentemente de um a dezesseis átomos de carbono, com maior preferência de um a dez átomos de carbono.

O termo "alquila inferior" ou "C₁-C₈-alquila", isoladamente ou em combinação, significa um grupo de alquila de cadeia normal ou cadeia ramificada com de 1 a 8 átomos de carbono, preferentemente um grupo de alquila de cadeia normal ou ramificada com de 1 a 6 átomos de carbono e particularmente preferido um grupo de alquila de cadeia normal ou ramificada com de 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos de grupos de C₁-C₈-alquila de cadeia normal e ramificada são metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, tert-butil, os pentilos isoméricos, os hexilos isoméricos, os heptilos isoméricos e os octilos isoméricos, preferentemente metil e etil, e com maior preferência metil.

O termo "alquenila inferior" ou "C₂-8-alquenila", isoladamente ou em combinação, significa um radical de hidrocarboneto de cadeia normal ou ramificada que compreende uma ligação olefínica e até 8, preferentemente até 6, particularmente preferido até 4 átomos de carbono. Exemplos de grupos de alquenila compreendem etenil, 1-propenil, 2-propenil, isopropenil,

1-butenil, 2-butenil, 3-butenil e isobutenil. Um exemplo preferido é 2-propenil.

O termo "alquinila inferior" ou "C₂₋₈-alquinila", isoladamente ou em combinação, significa um
5 resíduo de hidrocarboneto de cadeia normal ou ramificada que compreende uma ligação tripla e até 8, preferentemente até 6, particularmente preferido até 4 átomos de carbono. Exemplos de grupos de alquinil são etinil, 1-propinil, ou 2-propinil. Um exemplo preferido é 2-
10 propinil.

O termo "cicloalquila" ou "C₃₋₇-cicloalquila" indica um grupo carbocíclico saturado que contém de 3 a 7 átomos de carbono, tais como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, cicloexilo ou cicloeptilo. Especialmente preferidos são ciclopropilo,
15 ciclopropilo, ciclopentilo e cicloexilo.

O termo "cicloalquilalquila inferior" ou "C₃₋₇-cicloalquila-C₁₋₈-alquila" refere-se aos grupos de alquila inferior tais como definidos anteriormente, em
20 que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo de alquila inferior é substituído por cicloalquila. Um exemplo preferido é ciclopropilmetil.

O termo "alcoxila" refere-se ao grupo R'-O-, em que R' is alquila inferior e o termo "alquila inferior" tem o significado anteriormente indicado.
25 Exemplos de grupos de alcoxila inferior são, por exemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec.butoxi e tert.butoxi, preferentemente

metoxila e etoxila e com a maior preferência metoxila.

O termo "alcoxialquila inferior" ou "C₁₋₈-alcoxila-C₁₋₈-alquila" refere-se aos grupos de alquila inferior tais como definidos anteriormente em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio dos grupos de alquila inferior é substituído por um grupo de alcoxila, preferentemente metoxi ou etoxi. Entre os grupos de alcoxialquila preferidos estão 2-metoxietil ou 3-metoxipropil.

O termo "alquilsulfanil" ou "C₁₋₈-alquilsulfanil" refere-se ao grupo R'-S-, em que R' é alquila inferior e o termo "alquila inferior" tem o significado dado anteriormente. Exemplos de grupos de alquilsulfanil são, por exemplo, metilsulfanil ou etilsulfanil.

O termo "alquilsulfanilalquila inferior" ou "C₁₋₈-alquilsulfanil-C₁₋₈-alquila" refere-se aos grupos de alquila inferior tais como definidos anteriormente, em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio dos grupos de alquila inferior é substituído por um grupo de alquilsulfanil, preferentemente metilsulfanil. Um exemplo para um grupo de alquilsulfanilalquila inferior preferido compreende 2-metilsulfaniletil.

O termo "alquilsulfonil" ou "alquilsulfonil inferior" refere-se ao grupo R'-S(O)₂-, em que R' é alquila inferior e o termo "alquila inferior" tem o significado dado anteriormente. Exemplos de grupos de alquilsulfonil são, por exemplo, metilsulfonil ou etil-

sulfonil.

O termo "halogênio" refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo, em que o fluoro, cloro e bromo são preferidos.

5 O termo "halogenálquila inferior" ou "halogênio-C₁₋₈-álquila" refere-se aos grupos de álquila inferior tais como definidos anteriormente, em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo de álquila inferior é substituído por um átomo de halogênio, pre-
10 ferentemente fluoro ou cloro, com maior preferência fluoro. Entre os grupos de álquila inferior halogenado preferidos encontram-se trifluorometil, difluorometil, fluorometil e clorometil, com o trifluorometil sendo especialmente preferido.

15 O termo "halogenálcoxila inferior" ou "halogênio-C₁₋₈-álcoxila" refere-se aos grupos de álcoxila inferior tais como definidos anteriormente, em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo de álcoxilo inferior é substituído por um átomo de halogênio, pre-
20 ferentemente fluoro ou cloro, com maior preferência fluoro. Entre os grupos de álquila inferior halogenado preferidos encontram-se trifluorometoxilo, difluorometoxilo, fluorometoxila e clorometoxila, com o trifluorometoxila sendo especialmente preferido.

25 O termo "hidroxialquila inferior" ou "hidroxi-C₁₋₈-álquila" refere-se aos grupos de álquila inferior tais como definidos anteriormente em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo de álquila

inferior é substituído por um grupo hidroxila. Exemplos de grupos de hidroxialquila inferior são hidroximetil ou hidroxietil.

O termo "dialquilamino" refere-se ao grupo
5 -NR'R", em que R' e R" são alquila inferior e o termo "alquila inferior" tem o significado dado anteriormente. Um grupo de dialquilamino preferido é compreendido por dimetilamino.

O termo "dialquilaminoalquila inferior" ou
10 "C₁₋₈-dialquilamino-C₁₋₈-alquila" refere-se aos grupos de alquila inferior tais como definidos anteriormente em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo de alquila inferior é substituído por um grupo de dialquilamino, preferentemente dimetilamino. Um grupo de di-
15 alquilaminoalquila inferior preferido é compreendido por 3-dimetilaminopropil.

O termo "alcanoil inferior" refere-se ao grupo -CO-R', em que R' é alquila inferior e o termo "alquila inferior" tem o significado dado anteriormente.
20 te. Preferido é um grupo -CO-R', em que R' é metil, tendo como significado um grupo de acetil.

O termo "alcoxicarbonil inferior" ou "C₁₋₈-alkoxycarbonil" refere-se ao grupo -COOR', em que R' é alquila inferior e o termo "alquila inferior" tem o
25 significado fornecido anteriormente. Preferido é um grupo -COOR', em que R' é metil.

O termo "carbamoil" refere-se ao grupo -CO-NH₂.

O termo "dialquilcarbamoil" ou "C₁₋₈-dialquilcarbamoil" refere-se ao grupo -CO-NR'R", em que R' e R" são alquila inferior e o termo "alquila inferior" tem o significado dado anteriormente. Um grupo de dialquilcarbamoil preferido é dimetilcarbamoil.

O termo "dialquilcarbamoilalquila inferior" ou "C₁₋₈-dialquilcarbamoil-C₁₋₈-alquila" refere-se aos grupos alquila inferior tais como definidos anteriormente em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupos de alquila inferior é substituído por um grupo de dialquilcarbamoil tal como definido anteriormente neste contexto. Um grupo de dialquicarbamoilalquila inferior preferido é dimetilcarbamoilmetil.

O termo "fenilalquila inferior" ou "fenil-C₁₋₈-alquila" refere-se a grupos de alquila inferior tais como definidos anteriormente em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo de alquila inferior é substituído por um grupo de fenil. Grupos de fenilalquila inferior preferidos são benzil ou fenetil.

O termo "heteroaril" refere-se a um anel de 5- ou 6-elementos aromáticos os quais poderão compreender um, dois ou três átomos selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre. Exemplos de grupos de heteroaril compreendem, por exemplo, furil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, tienil, isoxazolil, tiazolil, isotiazolil, oxazolil, imidazolil, ou pirrolil. Especialmente preferidos são furil e piridil.

O termo "heteroarilalquila inferior" ou "heteroaril-C₁₋₈-alquila" refere-se a grupos de alquila inferior tais como definidos anteriormente em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo de alquila inferior é substituído por um grupo de heteroaril tal como definido anteriormente.

O termo "heterociclil" refere-se a um anel de 5- ou 6-elementos saturados ou parcialmente não-saturados que pode compreender um, dois ou três átomos selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre. Exemplos de anéis de heterociclil incluem piperidinil, piperazinil, azepinil, pirrolidinil, pirazolidinil, imidazolinil, imidazolidinil, piridinil, piridazinil, pirimidinil, oxazolidinil, isoxazolidinil, morfolinil, tiazolidinil, isotiazolidinil, tiadiazolilidinil, diidrofuril, tetraidrofuril, diidropiranil, tetraidropiranil, e tiamosfolinil. Um grupo de heterociclil preferido é piperidinil.

O termo "heterociclilalquila inferior" ou "heterociclil-C₁₋₈-alquila" refere-se aos grupos de alquila inferior tais como definidos anteriormente em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo de alquila inferior é substituído por um grupo de heterociclilo tal como definido anteriormente.

O termo "sais farmacologicamente aceitáveis" refere-se àqueles sais que retêm a eficiência e propriedades biológicas das bases livres ou ácidos livres, que não são biologicamente ou de outro modo inde-

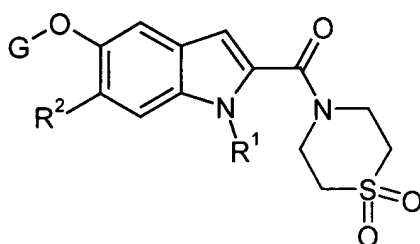
sejáveis. Os sais são formados com ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e assemelhados, preferentemente ácido clorídrico; e ácidos orgânicos, tais como ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxílico, ácido maléico, ácido malônico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico, N-acetilcisteína e assemelhados. Além disso, estes sais podem ser preparados a partir da adição de uma base inorgânica ou uma base orgânica para o ácido livre. Os sais derivados de uma base inorgânica incluem, sendo que não ficam a eles limitados, sais de sódio, potássio, lítio, amônio, cálcio, magnésio e assemelhados. Os sais derivados de bases orgânicas incluem, sendo que não se fica limitado aos mesmos, sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas incluindo aminas substituídas que se apresentam naturalmente, aminas cíclicas e resinas de permuta iônica básicas, tais como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, polimina, e assemelhadas. O composto da fórmula I também pode estar presente na forma de zwitterions. Sais farmacologicamente aceitáveis particularmente preferidos de compostos

da fórmula I são os sais de cloridrato.

Os compostos da fórmula I também podem ser solvatados, por exemplo, hidratados. A solvatação pode ser realizada no decorrer do processo de manufatura ou
 5 poderá ocorrer, por exemplo, como uma consequência das propriedades higroscópicas de um composto de fórmula I inicialmente anídrico (hidratação). O termo sais farmacologicamente aceitáveis também incluem solvatos fisiologicamente aceitáveis.

10 Por "isômeros" entendem-se os compostos que são dotados de fórmulas moleculares idênticas, mas que diferem na natureza ou na seqüência de aglutinação de seus átomos ou então na disposição de seus átomos no espaço. Os isômeros que diferem na disposição de seus
 15 átomos no espaço são denominados "estereoisômeros". Os estereoisômeros que não são imagens especulares uns dos outros, são chamados de "diastereoisômeros", e os estereoisômeros que são imagens especulares não suscetíveis de serem superpostas, são chamados de "enantiômeros",
 20 ou por vezes isômeros ópticos. Um átomo de carbono aglutinado a quatro substituintes não idênticos é chamado um "centro quiral".

Em detalhe, a presente invenção refere-se aos compostos da fórmula geral



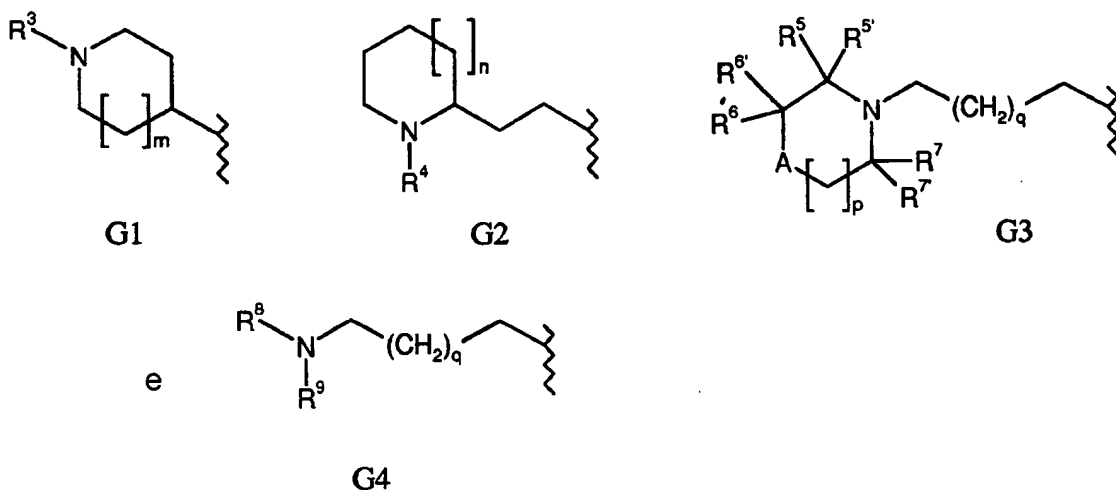
em que

- R¹ é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila inferior, hidroxialquila inferior,
- 5 alcoxialquila inferior, halogenoalquila inferior, cicloalquilalquila inferior, alcanoil inferior, alkoxicarbonil inferior, cianoalquila inferior, alquilsulfonil inferior, fenilsulfonil em que o anel de fenil pode ser não-
- 10 substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, ciano, halogenoalquila inferior, alcoxila inferior, halogenoalcoxila inferior e hidroxialquila inferior;
- 15 fenil não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, ciano, halogenoalquila inferior, alcoxila inferior, halogenoalcoxila inferior e hidroxialquila inferior;
- 20 fenilalquila inferior, em que o anel de fenil pode ser não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, ciano, halogenoalquila inferior, alcoxila inferior, halogenoal-
- 25 coxila inferior e hidroxialquila inferior; e heteroaril não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, alcoxila inferior,

halogênio, halogenoalquila inferior, halogenoalcoxila inferior e ciano;

R^2 é hidrogênio ou halogênio;

G é um grupo selecionado a partir de



5

em que

m é 0, 1 ou 2;

R^3 é selecionado a partir de alquila inferior, halogenoalquila inferior, cicloalquila, halogenocicloalquila, cicloalquilalquila inferior e fenilalquila inferior;

10

n é 0, 1 ou 2;

R^4 é alquila inferior;

p é 0, 1 ou 2;

15

q é 0, 1 ou 2;

A é selecionado a partir de $CR^{10}R^{10'}$, O e S;

R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$, R^7 , $R^{7'}$, R^{10} e $R^{10'}$ independentemente uns dos outros são selecionados a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila inferior, hidroxila, halogênio e dialquilamino, ou R^6 e R^{10} em conjunto formam uma ligação dupla;

20

R⁸ é alquila inferior;

R⁹ é C₃-C₆-alquila;

e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Além disso, são preferidos os compostos da
5 fórmula I de acordo com a presente invenção em que R¹ é
selecionados a partir do grupo que consiste de

hidrogênio, alquila inferior, hidroxialquila infe-
rior, alcoxialquila inferior, halogenoalquila infe-
rior, cicloalquilalquila inferior, cianoalquila in-
10 ferior,
alquilsulfonil inferior e
fenil não-substituído ou substituído com um ou dois
grupos selecionados independentemente a partir de
alquila inferior, halogênio, ciano, halogenoalquila
15 inferior, alcoxila inferior, halogenoalcoxila infe-
rior e hidroxialquila inferior.

De maior preferência são aqueles compostos
da fórmula I, em que R¹ é selecionado a partir do grupo
que consiste de hidrogênio, alquila inferior e haloge-
20 noalquila inferior, com aqueles compostos em que R¹ é
hidrogênio, ou aqueles compostos, em que R¹ é halogeno-
alquila inferior, sendo especialmente preferidos. Com
maior preferência, R¹ é trifluoroetil.

Outros compostos preferidos da fórmula I
25 são aqueles, em que R¹ é cianoalquila inferior. Espe-
cialmente preferido é 1-cianoetil (propionitrila).

Igualmente preferidos são os compostos da
fórmula I da presente invenção em que R¹ é hidroxial-

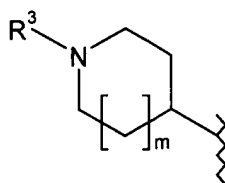
quila inferior ou alcoxialquila inferior. Com maior preferência, R^1 é selecionado a partir do grupo que consiste de 2-hidroxietil, 3-hidroxiopropil, 2-metoxietil e 3-metoxipropil.

5 Além disso, são preferidos os compostos da fórmula I da presente invenção em que R^1 é heteroaril não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, alcoxila inferior, halogênio, halogenoalquila inferior, alcoxila inferior, halogênio, halogenoalquila inferior, halogenoalcoxila inferior e ciano. Com maior
10 preferência, heteroaril é piridil ou pirimidinil.

R^2 é hidrogênio ou halogênio. São preferidos os compostos da fórmula I, em que R^2 é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, cloro e bromo.
15

Compostos da fórmula I especialmente preferidos de acordo com a invenção são aqueles em que R^2 é hidrogênio.

Além disso, são preferidos os compostos da fórmula I de acordo com a presente invenção em que G
20 significa



G1

em que m é 0, 1 ou 2 e R^3 é selecionado a partir de alquila inferior, halogenoalquila inferior, cicloalquila,

halogenocicloalquila, cicloalquilaalquila inferior e fenilalquila inferior.

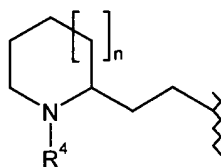
Dentro deste grupo, são preferidos aqueles compostos da fórmula I em que R^3 é alquila inferior.

5 Com maior preferência, R^3 é isopropil.

Preferidos são aqueles compostos da fórmula I, em que m é 1, significando deste modo compostos em que G1 se encontra representado por um grupo de piperidinil.

10 Igualmente preferidos são os compostos da fórmula I, em que m é 0, significando desta forma compostos em que G1 está representado por um grupo de pirrolidinil.

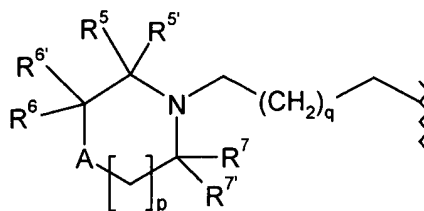
Além disso, dá-se preferência aos compos-
15 tos da fórmula I de acordo com a presente invenção, em que G significa



G2

em que n é 0, 1 ou 2 e R^4 é alquila inferior.

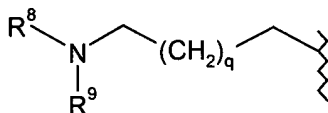
Igualmente preferidos são os compostos da
20 fórmula I de acordo com a invenção, em que G significa



G3

em que p é 0, 1 ou 2, q é 0, 1 ou 2; A é selecionado a partir de $CR^{10}R^{10'}$, O e S ; e R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$, R^7 , $R^{7'}$, R^{10} e $R^{10'}$ independentemente uns dos outros são selecionados a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila inferior, hidroxila, halogênio e dialquilamino, ou R^6 e R^{10} em conjunto formam uma ligação dupla.

adicionalmente, são preferidos os compostos da fórmula I de acordo com a presente invenção, em que G significa



G4

em que q é 0, 1 ou 2, R^8 é alquila inferior e R^9 é alquila inferior.

Compostos particularmente preferidos da fórmula I da presente invenção são os seguintes:

(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-ilóxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-metanona,

(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-ilóxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-[1-isopropil-5-(1-isopropil-piperidin-4-ilóxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3S-ilóxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

5-[2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolino-4-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-ilóxi)-indol-1-il]-piridina-2-carbonitrilo,

5 [6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-ilóxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-metanona,

[6-bromo-1-isopropil-5-(1-isopropil-piperidin-4-ilóxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-metanona,

10 [6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-ilóxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-metanona,

[6-bromo-1-(2-cloro-piridin-4-il)-5-(1-isopropil-piperidin-4-ilóxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-metanona,

15 (1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-ilóxi)-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona,

20 [1-(2-cloro-piridin-4-il)-5-(1-isopropil-piperidin-4-ilóxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-metanona,

2-[2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolina-4-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-ilóxi)-indol-1-il]-propionitrilo,

25 (1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-ilóxi)-1-pirimidin-5-il-1H-indol-2-il]-metanona,

[6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-ilóxi)-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-metanona,

5 [6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-ilóxi)-1-(3-metoxi-propil)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-metanona,

[6-bromo-1-(2-hidroxi-etil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-ilóxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-metanona,

10 [6-bromo-1-(3-hidroxi-propil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-ilóxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-metanona,

(S)-2-[2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolina-4-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-ilóxi)-indol-1-il]-propionitrilo,

15 (R)-2-[2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolina-4-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-ilóxi)-indol-1-il]-propionitrilo,

[5-(1-ciclobutil-piperidin-4-ilóxi)-1-isopropil-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-metanona,

e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

20 Além disso, os sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos da fórmula I e os ésteres farmacêuticamente aceitáveis dos compostos da fórmula I constituem individualmente concretizações preferidas da presente invenção.

25 Os compostos da fórmula I podem formar sais de adição ácida com ácidos, tais como os ácidos

farmaceuticamente aceitáveis convencionais, por exemplo, cloridrato, bromidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, salicilato, sulfato, piruvato, citrato, lactato, mandelato, tartarato e metanossulfonato. Os
5 preferidos são os sais de cloridrato. Da mesma forma, solvatos e hidratos dos compostos da fórmula I e os seus sais formam parte da presente invenção.

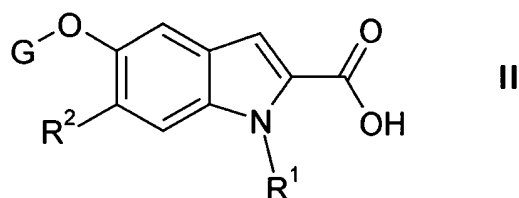
Os compostos da fórmula I podem conter um ou mais átomos de carbono assimétricos e podem estar
10 presentes na forma de enantiômeros opticamente puros, misturas de enantiômeros, tais como, por exemplo, racematos, diastereoisômeros opticamente puros, misturas de diastereoisômeros, racematos diastereoisoméricos ou misturas de racematos diastereoisoméricos. As formas
15 opticamente ativas poderão ser obtidas, por exemplo, por resolução dos racematos, por síntese assimétrica ou por cromatografia assimétrica (cromatografia com adsorventes quirais ou eluente). A invenção abrange todas estas formas.

20 Será apreciado que os compostos da fórmula geral I nesta invenção podem ser derivados em grupos funcionais para proporcionarem derivados que são capazes de conversão de volta ao composto de origem *in vivo*. Derivados fisiologicamente aceitáveis e metabolicamente instáveis que são capazes de produzir os compostos de origem da fórmula geral I *in vivo* também se
25 encontram dentro do escopo desta invenção.

Um outro aspecto da presente invenção con-

siste no processo para a manufatura de compostos da fórmula I, tais como definidos anteriormente, processo esse que compreende:

b) fazer reagir um composto da fórmula II

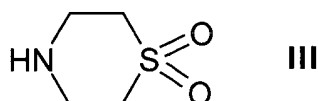


5

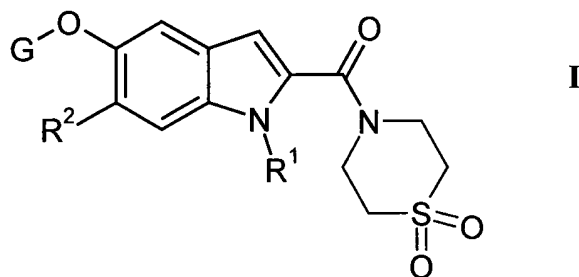
ou um sal do mesmo,

em que R¹ e R² são tais como definidos anteriormente neste contexto,

com a amina da fórmula III



10 Para obter-se um composto da fórmula I



em que R¹, R² e G são tais como definidos anteriormente neste contexto,

e se desejado,

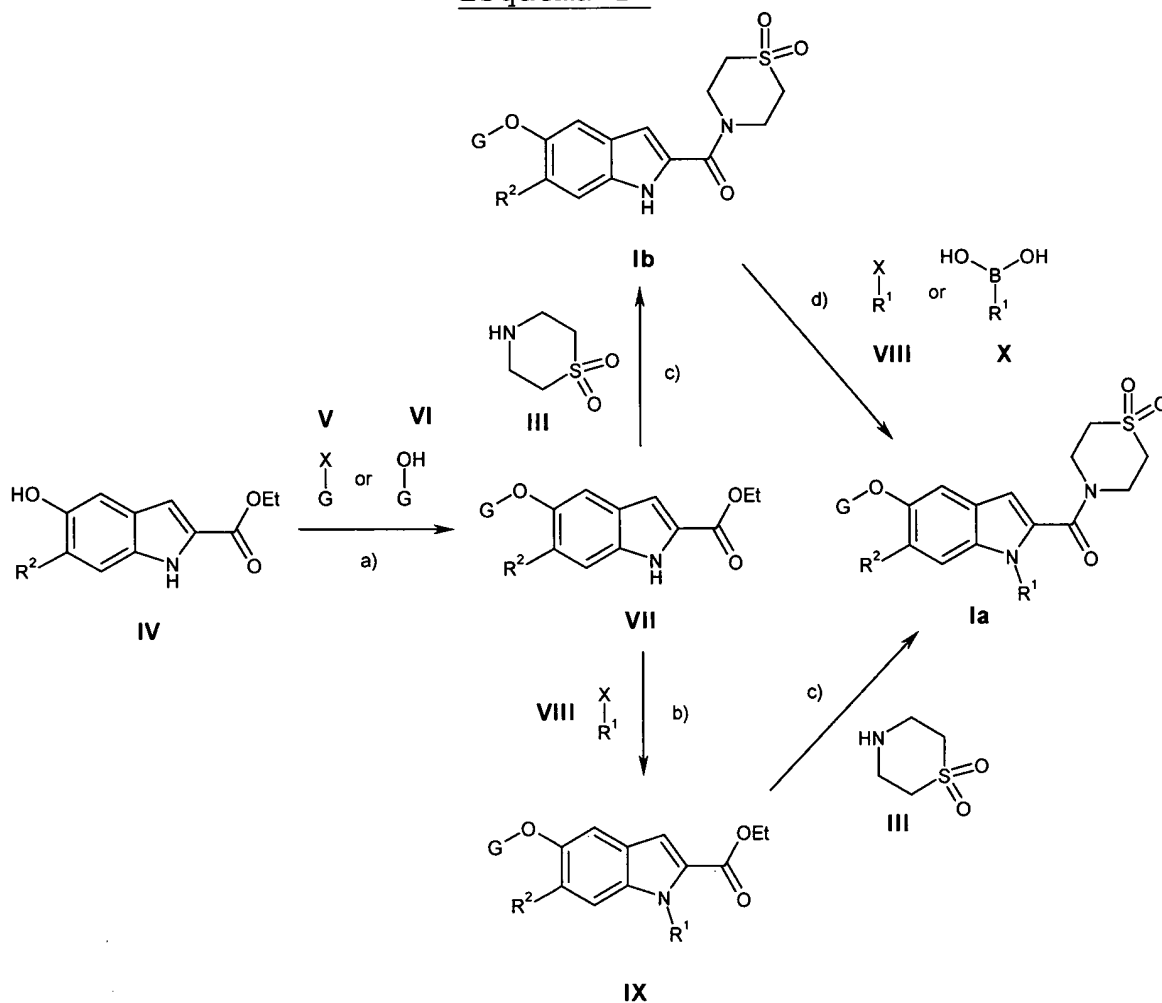
15 converter o composto obtido em um sal de adição ácida farmacologicamente aceitável.

O termo um sal de um composto da fórmula II abrange todos os sais de adição ácida com ácidos, por exemplo, cloridrato, bromidrato fosfato, acetato,

fumarato, maleato, salicilato, sulfato, piruvato, citrato, lactato, mandelato, tartarato e metanossulfonato. Preferidos são os sais de cloridrato. Adicionalmente, estes sais de cloridrato podem conter um equivalente de um sal de cloreto alcalino, tal como cloreto de lítio, cloreto de sódio ou cloreto de potássio.

De forma mais detalhada, os compostos da fórmula **I** podem ser manufaturados pelos métodos apresentados adiante, pelos métodos expostos nos exemplos ou por meio de métodos análogos. A preparação dos compostos da fórmula **I** da presente invenção pode ser realizada por vias sintéticas sucessivas ou convergentes. As sínteses da invenção encontram-se expostas nos esquemas seguintes. As práticas requeridas para a realização da reação e purificação dos produtos resultantes são conhecidas daqueles versados na técnica. Os substituintes e os índices utilizados na descrição seguinte dos processos têm o significado que foi dado anteriormente, a não ser que indicado em contrário.

Esquema 1



Os compostos da formula geral I podem ser
 5 preparados de acordo com o esquema 1 tal como exposto
 em seguida:

a) As sínteses dos éteres encontram-se am-
 plamente descritas na literatura e os procedimentos são
 conhecidos daqueles versados na técnica (Para condições
 10 de reação descritas na literatura que afetam estas rea-
 ções vide, por exemplo: Comprehensive Organic Transfor-
 mations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd
 Edition, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New

York, NY. 1999). A transformação pode ser efetuada pelo emprego de condições de reação que são comumente utilizadas na chamada "reação de **Mitsunobu**" a qual é conhecida daqueles versados na técnica e amplamente descrita (Hughes, David L. The Mitsunobu reaction. Organic Reactions, New York, 1992 42 335-656). Os inventores acharam conveniente acoplar um álcool fenólico **IV** com álcoois **HO-G VI** (seja ele disponível comercialmente ou acessível pelos métodos descritos nas referências ou pelos métodos conhecidos na técnica, conforme for apropriado) sob condições que empregam uma fosfina, tal como tributilfosfina ou trifenilfosfina e assemelhadas, e um composto diazo, tal como dietil-azodicarboxilato, diisopropil-azodicarboxilato (opcionalmente ligação de polímero), di-tert-butilazodicarboxilato, tetrametil azodicarboxamida e assemelhados, em um solvente comumente usado nestas transformações, tal como tetraidrofurano, tolueno, diclorometano e assemelhados. Não existe qualquer restrição particular quanto à natureza do solvente a ser empregado, a partir do momento em que ele não tenha efeito adverso na reação ou nos reagentes envolvidos e que ele possa dissolver os reagentes, pelo menos em certa extensão. A reação pode ocorrer sobre uma ampla gama de temperaturas e a temperatura de reação exata não é da maior importância para a invenção. Os inventores acharam conveniente realizar a reação com aquecimento a partir da temperatura ambiente até refluxo. O tempo requerido para a reação também pode variar

amplamente, na dependência de muitos fatores, notavelmente da temperatura de reação e da natureza dos reagentes. Entretanto, um período de 0,5 hora até vários dias será usualmente suficiente para proporcionar os
5 compostos **VII**.

Alternativamente, os compostos da fórmula **IV** podem ser submetidos a uma reação em que o **OH** fenólico será substituído por **G-X V** (seja ele disponível comercialmente ou acessível pelos métodos descritos nas
10 referências ou pelos métodos conhecidos na técnica, conforme for apropriado). As condições comumente usadas nestes tipos de transformações encontram-se amplamente descritas na literatura e são conhecidas daqueles versados na técnica. O grupo retirante **X** pode ser
15 qualquer halogênio ou pseudo halogênio (por exemplo, trifluorometilmetanossulfonil, para-toluenossulfonil, metanossulfonil e assemelhados). A reação pode ser realizada na presença ou ausência de um solvente e preferentemente na presença de uma base. Solventes tais como
20 N,N-dimetil acetamida, N,N-dimetilformamida, tetrahydrofurano, dietil éter, dioxana, acetonitrilo, butanona e assemelhados são convenientemente usados. Não existe qualquer restrição particular quanto à natureza do solvente a ser empregado, a partir do momento em que ele
25 não tenha qualquer efeito prejudicial na reação ou nos reagentes envolvidos e que ele possa dissolver os reagentes, pelo menos em certa extensão. Usualmente a reação é realizada na presença de uma base. As bases que

são adequadas incluem hidreto de sódio, N-etildiisopropilamina, carbonato de sódio, carbonato de césio e assemelhados. A reação pode ocorrer sobre uma ampla gama de temperaturas e a temperatura de reação exata não é da maior importância para a invenção. Os inventores acharam conveniente realizar a reação com aquecimento a partir da temperatura ambiente até refluxo. O tempo requerido para a reação também pode variar amplamente, na dependência de muitos fatores, notavelmente da temperatura de reação e da natureza dos reagentes. Entretanto, um período de 0,5 hora até vários dias será usualmente suficiente para proporcionar os compostos **VII** do título.

b) Os compostos **VII** podem ser submetidos a uma reação em que o indol NH será substituído por substituintes de alquila inferior, substituintes de benzil, substituinte de alquila, alcanoil e arilsulfonil, por exemplo, através de uma reação com um agente de alquilação, de acilação ou de sulfonilação (seja ele disponível comercialmente ou acessível pelos métodos descritos nas referências ou pelos métodos conhecidos na técnica, conforme for apropriado). Exemplos típicos de um agente de alquilação ou de acilação **VIII** compreendem metil iodeto, 2-bromopropano, 2,2,2-trifluoroetilmetanossulfonato, cloreto de metanossulfonil ou cloreto de fenilsulfonil. As condições comumente usadas nestes tipos de transformações encontram-se amplamente descritas na literatura e são conhecidas daqueles versados na

técnica. O X significa um grupo retirante, tal como qualquer grupo de halogênio (cloro, bromo, iodo) ou grupo de pseudo halogênios (por exemplo, trifluorometilmetanossulfonil, para-toluenossulfonil, metanossulfonil e assemelhados). A reação pode ser realizada na presença ou ausência de um solvente e preferentemente na presença de uma base. Solventes tais como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetil acetamida, tetraidrofurano, dietil éter, dioxana, acetonitrilo, butanona e assemelhados são convenientemente usados. Não existe qualquer restrição particular quanto à natureza do solvente a ser empregado, a partir do momento em que ele não tenha qualquer efeito prejudicial na reação ou nos reagentes envolvidos e que ele possa dissolver os reagentes, pelo menos em certa extensão. Usualmente a reação é realizada na presença de uma base. As bases que são adequadas incluem hidreto de sódio, N-etildiisopropilamina, carbonato de sódio, carbonato de césio e assemelhados. A reação pode ocorrer sobre uma ampla gama de temperaturas e a temperatura de reação exata não é da maior importância para a invenção. Os inventores acharam conveniente realizar a reação com aquecimento a partir da temperatura ambiente até refluxo. O tempo requerido para a reação também pode variar amplamente, na dependência de muitos fatores, notavelmente da temperatura de reação e da natureza dos reagentes. Entretanto, um período de 0,5 hora até vários

dias será usualmente suficiente para proporcionar os compostos **IX** do título.

c) Os compostos da fórmula **IX** são transformados nos ácidos livres sob condições básicas, por exemplo, pela utilização de monohidrato de hidróxido de lítio como uma base. O ácido livre ou qualquer um de seus sais adequados é acoplado ao tiomorfolina-1,1-bi-óxido (comprador na Syntec, ref M1201) por procedimentos conhecidos daqueles versados na técnica (para as condições de reação descritas na literatura que afetam essas reações vide, por exemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999). Os inventores acharam conveniente utilizar tetrafluoroborato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio e diisopropiletilamina em dimetilformamida, proporcionando um composto da fórmula **Ia**.

d) Os indóis **Ib** podem ser os produtos desejados, entretanto, eles poderão ser opcionalmente submetidos a uma reação de alquilação subsequente, tal como descrita anteriormente b) para proporcionar os compostos **Ia** desejados.

Alternativamente, o composto **Ib** pode ser alquilado ou arilado por um ácido borônico ou um ester borônico da fórmula **X** (seja ele disponível comercialmente ou acessível pelos métodos descritos nas referências ou pelos métodos conhecidos na técnica, conforme

for apropriado). Condições comumente usadas nestes tipos de transformações encontram-se descritas na literatura e são conhecidas daqueles versados na técnica (por exemplo, Mederski, W. W. K. R.; Lefort, M.; Germann, M. Kux, D. Tetrahedron 1999 55 12757). R¹ pode ser qualquer um dos compostos de aril, cicloalquila ou heteroaril.

Alternativamente, o composto **Ib** poderá ser arilado pelo composto da fórmula geral **R¹-X** (seja ele disponível comercialmente ou acessível pelos métodos descritos nas referências ou pelos métodos conhecidos na técnica; conforme seja apropriado). A transformação pode ser efetuada pelo emprego de condições de reação que são conhecidas daqueles versados na técnica e amplamente descritas (por exemplo, Watanabe, M; Nishiyama, M.; Yamamoto, T.; Koie, Y, Tetrahedron Letters 2000, 41, 481; Old, D. W.; Harris, M. C.; Buchwald, S. L 2000 2 10 1403; Klapars, A.; Antilla, J. C.; Huang, X.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2001 123 7727). O grupo retirante **X** pode ser qualquer grupo de halogênio (cloro, bromo, iodo) ou grupo de pseudo halogênio (por exemplo, trifluorometilmetanossulfonil, para-toluenossulfonil, metanosulfonil e assemelhados) e R¹ poderá ser compreendido por qualquer um dos grupos de aril ou heteroaril.

Conforme se descreveu anteriormente, os compostos da fórmula I de acordo com a presente invenção podem ser usados como medicamentos para o tratamen-

to e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de H3.

Neste contexto, a expressão "enfermidades associadas com a modulação de receptores de H3" significa enfermidades que podem ser tratadas e/ou prevenidas por modulação dos receptores de H3. Essas enfermidades abrangem, sendo que não se fica limitado às mesmas, obesidade, síndrome metabólica (síndrome X), enfermidades neurológicas incluindo doença de Alzheimer, demência, disfunção de memória relacionada com a idade, debilitação cognitiva suave, déficit cognitivo, distúrbio de hiperatividade de déficit de atenção, epilepsia, dor neuropática, dor inflamatória, enxaqueca, doença de Parkinson, esclerose múltipla, choque, vertigem, esquizofrenia, depressão, vício, enjôo de movimento e distúrbios do sono incluindo narcolepsia, e outras enfermidades incluindo asma, alergia, respostas aéreas induzidas por alergia, congestão, enfermidade pulmonar obstrutiva crônica e distúrbios gastrintestinais.

Em um aspecto preferível, a expressão "enfermidade associada com a modulação de receptores de H3" refere-se a obesidade, síndrome metabólica (síndrome X), e outros distúrbios alimentares, com a obesidade sendo especialmente preferida.

Conseqüentemente, a invenção refere-se também a composições farmacêuticas que compreendem um composto tal como definido anteriormente e um carreador e/ou adjuvante farmacêuticamente aceitável.

Além disso, a invenção refere-se aos compostos tais como definidos anteriormente para o uso como substâncias terapeuticamente ativas, particularmente como substâncias ativas terapêuticas para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de H3.

Em outra concretização, a invenção refere-se a um método para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de H3, método esse que compreende administrar uma quantidade terapeuticamente ativa de um composto da fórmula I a um ser humano ou animal. Prefere-se um método para o tratamento e/ou prevenção de obesidade.

A invenção refere-se ainda ao uso de compostos da fórmula I tais como definidos anteriormente para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que se encontram associadas com a modulação de receptores de H3.

Adicionalmente, a invenção refere-se ao uso de compostos da fórmula I tais como definidos anteriormente, para a preparação de medicamentos para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de H3. Prefere-se o uso de compostos da fórmula I, tais como definidos anteriormente, para a preparação de medicamentos para o tratamento e/ou prevenção de obesidade.

Além disso, a presente invenção refere-se ao uso de um composto da fórmula I para a manufatura de

um medicamento para o tratamento e prevenção de obesidade em um paciente que também está recebendo tratamento com um inibidor de lípases e com particularidade em que o inibidor de lípases é orlistat.

5 Constitui um outro objetivo da presente invenção proporcionar um método para o tratamento ou prevenção de obesidade e distúrbios relacionados com obesidade que compreende a administração de uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto de acordo
10 com a fórmula **I** em combinação ou associação com uma quantidade terapêuticamente efetiva de outras drogas para o tratamento de obesidade ou distúrbios alimentares, de maneira tal que em conjunto eles proporcionam alívio efetivo. Outras drogas que são adequadas inclu-
15 em, sendo que não se fica limitado às mesmas, agentes anoréticos, inibidores de lípases, inibidores de reabsorção de serotonina seletivos (SSRI) e agentes que estimulam o metabolismo da gordura do corpo. Combinações ou associações dos agentes mencionados anterior-
20 mente podem abranger administração separada, sucessiva ou simultânea.

O termo "inibidor de lípases" refere-se aos compostos que são capazes de inibir a ação de lípases, por exemplo, lípases gástricas e pancreáticas.

25 Por exemplo, orlistat e lipstatin conforme descritos na patente U.S. N° 4.598.089, são potentes inibidores de lípases. O lipstatin é um produto de origem microbiana natural, e o orlistat é o resultado de uma hidrogenação

de lipstatin. Outros inibidores de lipases incluem uma classe de compostos comumente referidos como panciclina-
nas. As panciclina são análogos de orlistat Mutoh *et al.*, 1994). O termo "inibidor de lipases" refere-se
5 também a inibidores de lipases de aglutinação de polí-
meros, por exemplo, descritos no Pedido de Patente In-
ternacional WO99/34786 (Geltex Pharmaceuticals Inc.).
Estes polímeros são caracterizados pelo fato de que e-
les foram substituídos com um ou mais grupos que inibem
10 as lipases. O termo "inibidor de lipases" também com-
preende os sais farmacologicamente aceitáveis destes
compostos. O termo "inibidor de lipases" refere-se
preferentemente a tetraidrolipstatin. A administração
de uma quantidade terapêuticamente efetiva de um com-
15 posto de acordo com a fórmula I em combinação ou asso-
ciação com uma quantidade terapêuticamente efetiva de
tetraidrolipstatin é especialmente preferida.

O tetraidrolipstatin (orlistat) é um com-
posto conhecido de utilidade para o controle ou preven-
20 ção de obesidade e hiperlipidemia. Vide, a patente
U.S. N° 4.598.089, concedida em 1 de julho de 1986, que
também expõe processos para produzir orlistat e a pa-
tente U.S. N° 6.004.996, a qual expõe composições far-
macêuticas apropriadas. Outras composições farmacêuti-
25 cas adequadas encontram-se descritas, por exemplo, por
exemplo, nos Pedidos de Patente Internacionais WO
00/09122 e WO 00/09123. Processos adicionais adequados
para a preparação de orlistat encontram-se expostos nas

publicações dos Pedidos de Patente Internacionais Nos. 185.359, 189.577, 443.449 e 524.495.

Agentes anoréticos adequados de uso em combinação com um composto da presente invenção incluem, sendo que não se fica limitado aos mesmos, APD356, aminorex, anfecloral, anfetamina, axoquina, benzfetamina, bupropion, clorfentermina, clobenzorex, cloforex, clominorex, clortermina, CP945598, ciclexedrina, CYT009-GhrQb, dexfenfluramina, dextroafetamina, dietilpropion, difemetoxidina, N-etilanfetamina, fenbutrazato, fenfluramina, fenisorex, fenproporex, fludorex, fluminorex, furfurilmetilanfetamina, levamfetamina, levofacetoperano, mazindol, mefenorex, metamfepramum, metanfetamina, metreleptina, norpseudofedrina, pentorex, fendimetrazina, fenmetrazina, fentermina, fenilpropanolamina, picilorex, rimonabant, sibutramina, SLV319, SNAP 7941, SR147778 (Surinabant), extrato de planta esteroidal (por exemplo, P57) e TM30338 e os seus e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Os agentes anoréticos de maior preferência são sibutramina, rimonabant e fentermina.

Inibidores de reapreensão de serotonina seletivos adequados de uso em combinação com um composto da presente invenção incluem: fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina, e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Agentes adequados que estimulam o metabolismo da gordura do corpo incluem, sendo que não se fi-

ca limitado aos mesmos, agonista de hormônio de crescimento (por exemplo, AOD-9604).

O uso de um composto da fórmula **I** na manufatura de um medicamento para o tratamento e prevenção
5 de obesidade em um paciente que também está recebendo tratamento com um composto selecionado a partir do grupo que consiste de um inibidor de lípases, um agente anorético, um inibidor de reapreensão de serotonina seletivo, e um agente que estimula o metabolismo da gordura do corpo, também constitui um objetivo da presente
10 invenção.

O uso de um composto da fórmula **I** na manufatura de um medicamento para o tratamento e prevenção de obesidade em um paciente que também está recebendo
15 tratamento com um inibidor de lípases, preferentemente com tetraidrolipstatin, também constitui um objetivo da presente invenção.

Constitui outro objetivo preferido proporcionar um método de tratamento ou prevenção de diabetes
20 do Tipo II (diabetes mellitus não dependente de insulina (NIDDM)) em um ser humano que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de acordo com a fórmula **I** em combinação ou associação com uma quantidade terapeuticamente efetiva de
25 um inibidor de lípases, com particularidade em que o inibidor de lípases é tetraidrolipstatin. Também, um objetivo da invenção é o método tal como descrito anteriormente para a administração simultânea, separada ou

sucessiva de um composto de acordo com a fórmula I e um inibidor de lípases, com particularidade tetraidrolipstatin.

Constitui ainda outro objetivo preferido proporcionar um método de tratamento ou prevenção de diabetes do Tipo II (diabetes mellitus não dependente de insulina (NIDDM)) em um ser humano que compreende a administração de uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto de acordo com a fórmula I em combinação ou associação com uma quantidade terapêuticamente efetiva de um agente anti-diabético.

O termo "agente anti-diabético" refere-se aos compostos que são selecionados a partir do grupo que consiste de: 1) agonistas de PPAR γ tais como pioglitazona (actos) ou rosiglitazona (avandia), e assemelhados; 2) biguanidas tais como metformina (glucofage), e assemelhadas; 3) sulfoniluréias tais como glibenclâmida, glimepirida (amaril), glipizida (glucotrol), gliburida (DiaBeta), e assemelhados; 4) nonsulfoniluréias, tais como nateglinida (starlix), repaglimida (prandin), e assemelhados; 5) agonistas de PPAR α/γ tais como GW-2331, e assemelhados; 6) DPP-IV- inibidores tais como LAF-237 (vildagliptin), MK-0431, BMS-477118 (saxagliptin) ou GSK23A e assemelhados; 7) ativadores de Glucocinase, tais como os compostos expostos na, por exemplo, WO 00/58293 A1, e assemelhados; 8) inibidores de α -Glucosidase, tais como acarbose (precose) ou miglitol (gliset), e outros assemelhados.

Também um objetivo da invenção é o método tal como descrito anteriormente para a administração simultânea, separada ou sucessiva de um composto de acordo com a fórmula **I** e uma quantidade terapêuticamente efetiva de um agente anti-diabético.

O uso de um composto da fórmula **I** na manufatura de um medicamento para o tratamento e prevenção de diabetes do Tipo II em um paciente que também está recebendo tratamento com um agente anti-diabético também constitui um objetivo da presente invenção.

Constitui ainda um objetivo preferido proporcionar um método de tratamento ou prevenção de dislipidemias em um ser humano que compreende a administração de uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto de acordo com a fórmula **I** em combinação ou associação com uma quantidade terapêuticamente efetiva de um agente de diminuição de lipídeos.

O termo "agente de diminuição de lipídeos" refere-se a compostos selecionados a partir do grupo que consiste de: 1) sequestrantes de ácido de biliar, tais como colestiramina (questran), colestipol (colestid), e assemelhados; 2) HMG-CoA inibidores de redutase, tais como atorvastatin (lipitor), cerivastatin (baycol), fluvastatin (lescol), pravastatin (pravachol), simvastatin (zocor) e assemelhados; 3) inibidores de absorção de colesterol tais como ezetimibe, e assemelhados; 4) inibidores de CETP, tais como torcetrapib, JTT 705, e assemelhados; 5) PPAR α -agonistas

tais como beclofibrato, gemfibrozil (lopid), fenofibrato (lipidil), bezafibrato (bezalip), e assemelhados; 6) inibidores de síntese de lipoproteínas, tais como niacina, e assemelhados; e 7) agonistas receptores de niacina, tais como ácido nicotínico, e assemelhado.

Também um objetivo da invenção é constituído pelo método tal como descrito anteriormente adequado para a administração simultânea, separada ou sucessiva de um composto de acordo com a fórmula **I** e uma quantidade terapêuticamente efetiva de um agente de diminuição de lipídeos.

O uso de um composto da fórmula **I** na manufatura de um medicamento para o tratamento e prevenção de dislipidemia em um paciente que também está recebendo tratamento com um agente de diminuição de lipídeos, constitui também um objetivo da presente invenção.

Constitui outro objetivo preferido proporcionar um método de tratamento ou prevenção de hipertensão em um ser humano, o qual compreende a administração de uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto de acordo com a fórmula **I** em combinação ou associação com uma quantidade terapêuticamente efetiva de um agente anti-hipertensivo.

O termo "agente anti-hipertensivo" ou "agente de diminuição de pressão sanguínea" refere-se a compostos que são selecionados a partir do grupo que consiste de: 1) Inibidores de Enzima Conversora de Angiotensão (ACE), incluindo benazepril (lotensin), cap-

topril (capoten), enalapril (vasotec), fosinopril (monopril), lisinopril (prinivil, zestril), moexipril (univasc), perindopril (coversum), quinapril (accupril), ramipril (altace), trandolapril (mavik), e assemelhados; 2) Antagonistas Receptores de Angiotensão II, incluindo candesartan (atacand), eprosartan (teveten), irbesartan (avapro), losartan (cozaar), telmisartan (micadisc), valsartan (diovan), e assemelhados; 3) Bloqueadores Adrenérgicos (periféricos ou centrais), tais como os bloqueadores beta-adrenérgicos incluindo acebutolol (sectrol), atenolol (tenormin), betaxolol (kerlum), bisoprolol (zebeta), carteolol (cartrol), metoprolol (lopressor; toprol-XL), nadolol (corgard), penbutolol (levatol), pindolol (visken), propranolol (inderal), timolol (blockadren) e assemelhados; bloqueadores alfa/beta adrenérgicos, incluindo carvedilol (coreg), labetalol (normodyne), e assemelhados; bloqueadores adrenérgicos alfa-1, incluindo prazosin (minipress), doxazosin (cardura), terazosin (hytrin), fenoxibenzamina (dibenzylina), e assemelhados; bloqueadores adrenérgicos neuronais periféricos, incluindo guanadrel (hylarel), guanetidina (ismelin), reserpina (serpasil), e assemelhados; bloqueadores adrenérgicos alfa-2, incluindo a-metildopa (aldomet), clonidina (catapres), guanabenz (wytensin), guanfacina (tenex), e assemelhados; 4) Dilatadores de Vasos Sanguíneos (Vasodilatadores) incluindo hidralazina (apresolina), minoxidil (lonitren), clonidina (catapres), e assemelhados; 5) Blo-

queadores de Canla de Cálcio, incluindo amlodipina (norvasc), felodipina (plendil), isradipina (dynacirc), nicardipina (cardine sr), nifedipina (procardia, adalat), nisoldipina (sular), diltiazem (cardizem), verapamil (isoptil), e assemelhados; 6) Diuréticos, tais como tiazidas e agentes semelhantes a tiazidas, incluindo hidroclorotiazida (hydrodiuril, microzida), clorotiazida (diuril), clortalido (hygroton), indapamida (lozol), metolazum (mykrox), e assemelhados; diuréticos de alça, tais como bumetanida (bumex) e furosemida (lasix), ácido etacrínico (edecrin), torsemida (demadex), e assemelhados; diuréticos de restrição de potássio, incluindo amilorida (midamor), triamterene (dyrenium), spironolactum (aldactum), e a tiamenidina (symcor) e assemelhados; 7) Inibidores de Tirosina Hidroxilase, incluindo metirosina (demser), e assemelhados; 8) Inibidores de Endopeptidase Neutros, incluindo BMS-186716 (omapatrilat), UK-79300 (candoxatril), ecadotril (sinnorphan), BP-1137 (fasidotril), UK-79300 (sapatrilat) e assemelhados; e 9) Antagonistas de Endotélio, incluindo tezosentan (RO0610612), A308165, e assemelhados.

Constitui também um objetivo da invenção um método tal como descrito anteriormente para a administração simultânea, separada ou sucessiva de um composto de acordo com a fórmula I e uma quantidade terapêuticamente efetiva de um agente anti-hipertensivo.

O uso de um composto da fórmula I na manufatura de um medicamento para o tratamento e prevenção

de hipertensão em um paciente que também já está recebendo tratamento com agente anti-hipertensivo, também constitui um objeto da presente invenção.

Tal como descrito anteriormente, os compostos da fórmula I e seus sais farmacologicamente aceitáveis possuem propriedades farmacológicas valiosas. Especificamente, constatou-se que os compostos da presente invenção são bons antagonistas e/ou agonistas inversos dos receptores de histamina 3 (H3R).

O teste exposto em seguida foi realizado com a finalidade de se determinar a atividade dos compostos da fórmula (I).

Ensaio de aglutinação com ^3H -(R) α -metil-histamina

Realizaram-se experiências de aglutinação por saturação utilizando-se membranas HR3-CHO preparadas conforme descrito em Takahashi, K, Tokita, S., Kotani, H. (2003) J. Pharmacol. Exp. Therapeutics 307, 213-218.

Incubou-se uma quantidade apropriada de membrana (60 a 80 μg proteína/cavidade) com concentrações crescentes de ^3H -(R) α -metil-histamina dicloridrato (0,10 a 10 nM). Aglutinação não específica foi determinada utilizando-se um excesso de 200 vezes de (R) α -Metil-histamina diidrobrometo frio (concentração final de 500 nM). A incubação foi realizada sob temperatura ambiente (em placas de cavidades profundas com agitação durante três horas). O volume final em cada cavidade foi de 250 μl . A incubação foi seguida por rápida fil-

tragem em filtros GF/B (pré-embebidos com 100 µl de 0,5% PEI em Tris 50 mM com agitação a 200 rpm durante duas horas). A filtragem foi realizada utilizando-se um colhedor de células e as placas de filtro foram então lavadas cinco vezes com amortecedor de lavagem esfriado com gelo que continha 0,5 M NaCl. Depois da colheita, as placas foram secadas a 55°C durante 60 minutos, então adicionou-se fluido de cintilação (Microscint 40, 40 microl em cada cavidade) e a quantidade de radioatividade foi determinada em contador de topo Packard depois de agitação das placas durante duas horas a 200 rpm sob temperatura ambiente.

Amortecedor de Aglutinação: 50 mM Tris-HCl pH 7,4 e 5 mM MgCl₂·6H₂O pH 7,4. Amortecedor de Lavagem: 50 mM Tris-HCl pH 7,4 e 5 mM MgCl₂·6H₂O e 0,5 M NaCl pH 7,4.

Medição indireta de afinidade de agonistas inversos de H₃R: doze concentrações crescentes (variáveis de 10 µM a 0,3 nM) dos compostos selecionados foram sempre testadas em experiências de aglutinação de competição utilizando-se membrana da linha de células HR3-CHO humanas. Uma quantidade apropriada de proteína, por exemplo, aproximadamente 500 cpm de aglutinação de RAMH sob Kd, foram incubadas durante 1 hora sob temperatura ambiente em 250 µl volume final em placas de 96 cavidades na presença de ³H-(R)α-metil-histamina (1 nM concentração final = Kd). Aglutinação não específica foi determinada utilizando-se um excesso de 200 ve-

zes de (R) α -metil-histamina diidrobrometo frio.

Todos os compostos foram testados sob uma única concentração em duplicatas. Os compostos que mostraram uma inibição de [^3H]-RAMH de mais de 50% foram testados novamente para se determinar IC_{50} em uma experiência de diluição em série. Calcularam-se K_i 's a partir de IC_{50} com base na equação de Cheng-Prusoff (Cheng, Y, Prusoff, WH (1973) Biochem Pharmacol 22, 3099-3108).

Os compostos da presente invenção exibem valores de K_i dentro da faixa de cerca de 1 nM até cerca de 1000 nM, preferentemente de cerca de 0,1 nM até cerca de 100 nM, e ainda com maior preferência cerca de 0,1 nM até cerca de 30 nM.

A tabela seguinte mostra valores medidos para alguns compostos selecionados da presente invenção.

	K_i (nM)
Exemplo 1	3
Exemplo	49

Demonstração de atividades biológicas adicionais dos compostos da presente invenção pode ser alcançada através de ensaios *in vitro*, *ex vivo*, e *in vivo* que são amplamente conhecidos na técnica. Por exemplo, para demonstrar a eficácia de um agente farmacêutico para o tratamento de distúrbios relacionados com obesidade tais como diabetes, Síndrome X, ou enfermidade a-

terosclerótica e distúrbios relacionados, tais como hipertrigliceridemia e hipercolesteremia, podem utilizar-se os ensaios expostos em seguida.

Método para Medir Níveis de Glicose no Sangue

5 Camundongos db/db (obtidos a partir da Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME) são sangrados (seja pelo olho ou por veia da cauda) e agrupados de acordo com níveis de glicose do sangue média. Eles são dosados oralmente (por distribuição em um veículo far-
10 maceuticamente aceitável) com o composto de teste uma vez diariamente durante 7 a 14 dias. Neste ponto, os animais são sangrados novamente pelo olho ou veia da cauda e determinam-se os níveis de glicose do sangue.

Método para Medir Níveis de Triglicérides

15 Camundongos hApoA1 (obtidos a partir da Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME) são sangrados (seja pelo olho ou por veia da cauda) e agrupados de acordo com níveis de triglicérides de soro médio equivalentes. Eles são então dosados oralmente (por dis-
20 tribuição em um veículo farmacologicamente aceitável) com o composto de teste uma vez diariamente durante 7 a 14 dias. Os animais são sangrados novamente pelo olho ou veia da cauda e determinam-se os níveis dos triglicérides de soro.

Método para Medir Níveis de Colesterol HDL

25 Para se determinarem os níveis de colesterol-HDL, camundongos hApoA1 são sangrados e agrupados com níveis de colesterol-HDL de plasma equivalentes.

Os camundongos são dosados oralmente uma vez por dia com veículo ou composto de teste durante 7 até 14 dias, e então sangrados no dia seguinte. O plasma é analisado quanto ao colesterol - HDL.

5 Os compostos da fórmula (I) e os seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis podem ser usados como medicamentos, por exemplo, na forma de preparados farmacêuticos para administração entérica, parentérica ou tópica. Eles podem ser administrados, por exemplo,
10 de forma peroral, por exemplo, na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas de gelatina dura e macia, soluções, emulsões ou suspensões, de forma retal, por exemplo, na forma de supositórios, de forma parenteral, por exemplo, na forma de soluções de injeção ou
15 soluções de infusão, ou topicamente, por exemplo, na forma de unguentos, cremes ou óleos.

A produção dos preparados farmacêuticos pode ser realizada de uma maneira que será familiar a qualquer pessoa versada na técnica, ao trazer os com-
20 postos de fórmula (I) descritos e os seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis a uma forma de administração galênica em conjunto com materiais carreadores sólidos ou líquidos terapeuticamente compatíveis e, se desejado, adjuvantes farmacêuticos usuais.

25 Materiais carreadores que são adequados são não apenas materiais carreadores inorgânicos, mas também materiais carreadores orgânicos. Assim, por exemplo, lactose, amido de milho ou seus derivados, tal-

co, ácido esteárico ou os seus sais poderão ser utilizados como materiais carreadores para comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas e cápsulas de gelatina dura. Materiais carreadores adequados para cápsulas de
5 gelatina macia são, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras e polióis semi-sólidos e líquidos (entretanto, na dependência da natureza do ingrediente ativo, nenhum excipiente será requerido no caso das cápsulas de gelatina macia). Os materiais carreadores que são adequa-
10 dos para a produção de soluções e xaropes compreendem, por exemplo, água, polióis, sacarina, açúcar invertido e outros assemelhados. Os materiais portadores que são adequados para soluções injetáveis compreendem, por exemplo, água, álcoois, polióis, glicerol e óleos vegetais.
15 Os materiais portadores que são adequados para supositórios compreendem, por exemplo, óleos naturais ou endurecidos, ceras, gorduras e polióis semi-líquidos ou líquidos. Os materiais carreadores que são adequados para preparados tópicos compreendem glicerídeos,
20 glicerídeos semi-sintéticos e sintéticos, óleos hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, álcoois graxos líquidos, esteróis, polietileno glicóis e derivados de celulose.

Estabilizadores, preservativos, agentes de
25 umedecimento e emulsionamento, agentes de aperfeiçoamento de consistência, agentes de aperfeiçoamento de aroma, sais para variação de pressão osmótica, substâncias amortecedoras, de solubilização, corantes e agen-

tes de dissimulação e antioxidantes usuais entram em consideração como adjuvantes farmacêuticos.

A dosagem dos compostos da fórmula (I) poderá variar dentro de amplos limites, dependentes da
5 enfermidade a ser controlada, da idade e da condição individual do paciente, bem como da modalidade de administração e será, naturalmente, ajustada aos requisitos individuais em cada caso particular. Para pacientes adultos, entra em consideração uma dosagem diária de
10 cerca de 1 a 1000 mg, especialmente cerca de 1 a 100 mg. Na dependência da dosagem é conveniente administrar a dosagem diária em várias unidades de dosagem.

Convenientemente, os preparados farmacêuticos contêm cerca de 0,1-500 mg, de preferência 0,5-
15 100 mg, de um composto da fórmula (I).

Os Exemplos seguintes servem para ilustrar a presente invenção de maneira mais detalhada. Não obstante, os mesmos não se destinam a limitar o seu escopo de forma alguma.

20

Exemplos

Intermediário 1

Etil éster de ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-
1H-indol-2-carboxílico

a) Etapa 1: 1-Isopropil-piperidin-4-ol

25

A uma solução fria (0°C) de 1-isopropilpiperidona (comprada na Chemie Brunschwig AG, 100 g, 1,0 eq.) em etanol (500 ml) foi adicionado bo-

roidreto de sódio (19,3 g, 0,7 eq.) em pequenas partes. A mistura de reação foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e foi submetida a agitação durante a noite. Depois de concentração *in vacuo*, adicionaram-se
5 água gelada (1 kg), solução aquosa de hidróxido de sódio (28% em massa, 0,5 l) e diclorometano (1 l). A mistura foi submetida a agitação vigorosamente durante 4 horas e a camada aquosa foi extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com
10 salmoura, submetidas a secagem sobre sulfato de sódio, filtradas e purificadas por destilação a vácuo fracionada (20 mBar). Uma fração (95°C a 20 mBar) foi isolada para proporcionar 61,3 g (60%) do produto do título na forma de um óleo incolor. MS (m/e): 144,5 (MH⁺,
15 100%).

b) Etapa 2: Etil éster de ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico

A uma mistura fria (0°C) de etil éster de ácido 5-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico (10 g, 1,0 eq.),
20 1-isopropil-piperidin-4-ol (intermediário 1, etapa 1, 7,32 g, 1,05 eq.) e trifenilfosfina (15,3 g, 1,2 eq.) em tetraidrofurano (280 ml) foi adicionada lentamente uma solução de diisopropilazodicarboxilato (11,8 g, 1,2 eq.) em tetraidrofurano (20 ml). A mistura foi subme-
25 tida a agitação 30 minutos a 0°C e durante a noite sob temperatura ambiente, foi concentrada *in vacuo*, dissolvida em metiltertobutiléter (310 ml), lavada com solu-

ção aquosa de hidróxido de sódio (0,5N), salmoura, submetida a secagem sobre Na₂SO₄, filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado em eluição de sílica com diclorometano/metanol/amoníaco. Uma fração foi isolada e submetida a secagem *in vacuo*, para proporcionar 7,0 g (43%) do produto desejado na forma de um sólido branco. MS (m/e): 331,5 (MH⁺, 100%)

Exemplo 1

(1,1-Dioxo-tiomorfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-metanona

a) Etapa 1: Etil éster de ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-carboxílico

15 A uma mistura de etil éster de ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermediário, 4 g, 1,0 eq.) em dimetilformamida (40 ml) foi adicionado hidreto de sódio (dispersão em óleo, 60% em massa, 533 mg, 1,1 eq.) em diversas partes. A solução foi submetida a agitação 30 minutos a 70°C. Então, adicionou-se 2,2,2-trifluoroetil-trifluorometanossulfonato (3,37 g, 1,2 eq.) e a mistura de reação foi submetida a agitação a 70°C durante a noite. A mistura de reação foi dividida entre uma solução aquosa de hidrogênio carbonato de sódio e etil acetato. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, evaporada *in vacuo* e então purificada em eluição de sílica

20

25

com diclorometano/metanol/amoníaco. Uma fração foi isolada e submetida a secagem *in vacuo*, para proporcionar 3,9 g (78%) do produto desejado na forma de um sólido esbranquiçado. MS (m/e): 413,5 (MH⁺, 100%)

- 5 b) Etapa 2: Ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-carboxílico, sal de cloridrato com um equivalente de cloreto de lítio

A uma solução de etil éster de ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-
10 1H-indol-2-carboxílico (3,9g, 1,0 eq.) em tetraidrofuranano (30 ml), água (15 ml) e metanol (7 ml) foi adicionado monoidrato de hidróxido de lítio (460 mg, 1,16 eq.). A mistura de reação foi submetida a refluxo durante a noite. Depois de concentração *in vacuo* o resí-
15 duo foi acidulado (pH:2) com ácido clorídrico (2N). A mistura de reação foi submetida a secagem *in vacuo* para proporcionar 4,4 g (99%) do produto desejado na forma de um sólido esbranquiçado. MS (m/e): 462,5 (M-H⁻, 100%).

- 20 c) Etapa 3: (1,1-Dioxo-tiomorfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-metanona

Uma mistura de ácido 5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-
25 carboxílico, sal de cloridrato com um equivalente de cloreto de lítio (650 mg, 1,0 eq.), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio

(563 mg, 1,2 eq.), tiomorfolina-1,1-dioxido (comprada na Syntec, ref. M1201) e diisopropiletilamina (1,22 ml, 5 eq.) em dimetilformamida foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 24 horas e então dividida
5 entre uma solução aquosa de hidrogênio-carbonato de sódio e etil acetato. A camada aquosa foi extraída com etil acetato e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, submetidas a secagem sobre sulfato de sódio, filtrada, evaporada *in vacuo* e purificadas em eluição de sílica com diclorometano/metanol/amoníaco. Uma fração foi isolada e submetida a secagem *in vacuo*, para proporcionar 468 mg (66%) do produto desejado na forma de um sólido esbranquiçado. MS (m/e): 502,5 (MH⁺, 100%).

15 Exemplo 2

(1,1-Dioxo-tiomorfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona

a) Etapa 1: Sal clorídrico de ácido 5-(1-Isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico com um equivalente de cloreto de lítio

20

Aqueceu-se uma mistura de etil éster de ácido 5-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico (intermediário 1, 1,98 g, 1,0 eq.) e monohidrato de hidróxido de lítio (300 mg, 1,15 mmol) em tetraidrofurano (30 ml), metanol (30 ml) e água (15 ml) a
25 100°C durante 2 horas. Os solventes orgânicos foram removidos e adicionou-se HCl 1N aquoso para ajustar o

pH da solução em uma faixa de 2 a 3. Subsequentemente, a mistura foi evaporada para secagem e a mistura foi usada sem outra purificação na etapa seguinte. MS (m/e): 301,5 (M-H⁻, 100%).

5 b) Etapa 2: (1,1-Dioxo-tiomorfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona

Em analogia ao procedimento descrito para a síntese do exemplo 1, etapa 3, o composto do título foi sintetizado a partir de sal clorídrico de ácido 5-
10 (1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico com um equivalente de cloreto de lítio (exemplo 2, etapa 1) e tiomorfolina-1,1-dióxido (comprada na Syntec, ref. M1201). O produto do título foi obtido com rendimento de 75% na forma de um sólido branco. MS (m/e):
15 420,5 (MH⁺, 100%).

Exemplo 3

(1,1-Dioxo-tiomorfolin-4-il)-[1-isopropil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona

A uma mistura de (1,1-dioxo-tiomorfolin-4-
20 il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (Exemplo 2, 100 mg, 1,0 eq.) e isopropil-metanossulfonato (67 mg, 2,0 eq.) in dimetilformamida (4 ml) foi adicionado carbonato de césio (156 mg, 2,0 eq.). A solução foi submetida a agitação 22 horas a
25 95°C. A mistura de reação foi concentrada *in vacuo* e o resíduo dividido entre água e metil-tert-butiléter. A camada aquosa foi extraída com metil-tert-butiléter. A

camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, submetida a secagem sobre sulfato de sódio, filtrada, concentrada *in vacuo* e então purificada em sílica, eluição com cicloexano/etil acetato. Uma fração foi isolada e submetida a secagem *in vacuo*, para proporcionar 52 mg (47%) do produto desejado na forma de um sólido esbranquiçado. MS (m/e): 462,5 (MH⁺, 100%)

Exemplo 4

(1,1-Dioxo-tiomorfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3S-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona

a) Etapa 1: Etil éster de ácido 5-((S)-1-benzil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico

A uma mistura fria (0°C) de etil-5-hidroxiindol-2-carboxilato (comprada na Biosynth, H-6350, 20,5 g, 1,0 eq.), (R)-1-benzil-3-pirrolidinol (23 g, 1,3 eq.) e tri-n-butilfosfina (58 ml, 2,0 eq.) foi adicionado lentamente 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (50,4 g, 2,0 eq.) em diversas partes. A mistura de reação foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante a noite e então removida por filtração. O filtrado foi concentrado *in vacuo* e dietiléter foi adicionado. O precipitado foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado *in vacuo* e purificado em eluição de sílica com diclorometano/metanol/amoníaco. Uma fração foi isolada e submetida a secagem *in vacuo*, para proporcionar 18 mg (49%) do produto desejado na forma de uma espuma amarelo claro. MS (m/e): 365,5 (MH⁺,

100%).

b) Etapa 2: Etil éster de ácido 5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico

A uma mistura de etil éster de ácido 5-
5 ((S)-1-benzil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-
carboxílico (18,0 g, 1,0 eq.) e ácido acético (28 ml,
10 eq.) em etanol (500 ml) foi adicionado paládio em
carvão vegetal ativado (10% em massa, 2,0 g, 0,04 eq.)
e o vaso de reação foi lavado com hidrogênio (1 Atm).
10 A mistura de reação foi submetida a agitação 18h sob
temperatura ambiente e então removida por filtragem e
concentrada *in vacuo*. O resíduo (28,4 g) foi dissolvi-
do em dimetilformamida (500 ml) e adicionou-se carbona-
to de potássio. A mistura foi submetida a agitação 15
15 minutos sob temperatura ambiente. Então, foi adiciona-
do 2-iodopropano (42 g, 5,0 eq.) e a mistura foi subme-
tida a agitação 4 horas a 50°C. A mistura de reação
foi removida por filtragem e o filtrado foi evaporado
in vacuo. O resíduo foi dissolvido em acetona, filtra-
20 do e o filtrado foi evaporado *in vácuo*, então purifica-
do em eluição de sílica com diclorometano/ metanol/ A-
Moníaco. Uma fração foi isolada e submetida a secagem
in vacuo, para proporcionar 9,3 g (59%) do produto de-
sejado na forma de um sólido castanho claro. MS (m/e):
25 317,4 (MH⁺, 100%).

c) Etapa 3: Sal clorídrico de ácido 5-((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico com um equi-

valente de cloreto de lítio

A uma solução de etil éster de ácido 5-
 ((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-
 carboxílico (8,9 g, 1,0 eq.) em tetraidrofurano (100
 5 ml), água (50 ml) e metanol (10 ml) monoidrato de hi-
 dróxido de lítio (1,3 g, 1,10 eq.) foi adicionado. A
 mistura de reação foi refluída durante a noite e então
 concentrada *in vacuo*. O resíduo foi acidulado (pH: 2)
 com ácido clorídrico (2N). A mistura resultante foi
 10 submetida a secagem *in vacuo* proporcionando 10,5 g
 (100%) do produto desejado na forma de uma espuma cas-
 tanha. MS (m/e): 287,0 (M-H-, 100%).

d) Etapa 4: (1,1-Dioxo-tiomorfolin-4-il)-[5-(1-
 isopropil-pirrolidin-3S-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona

15 Em analogia ao procedimento descrito para
 a síntese do exemplo 1, etapa 3, o composto do título
 foi sintetizado a partir de sal clorídrico de ácido 5-
 ((S)-1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-1H-indol-2-
 carboxílico com um equivalente de cloreto de lítio (e-
 20 xemplo 4, etapa 3) e tiomorfolina-1,1-dióxido (comprado
 na Syntec, ref. M1201). O produto desejado foi obtido
 com um rendimento de 67% na forma de um sólido branco.
 MS (m/e): 406,5 (MH⁺, 100%).

Exemplo 5

25 5-[2-(1,1-Dioxo-1λ⁶-tiomorfolina-4-carbonil)-5-(1-
 isopropil-piperidin-4-iloxi)-indol-1-il]-piridina-2-
 carbonitrilo

A uma mistura de (1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (Exemplo 2, 150 mg, 1,0 eq.), adicionaram-se acetato de cobre(III) anídrico (131 mg, 2 eq.), piridina (120 microl, 4 eq.) em diclorometano (3,5 ml), pina-
5 col éster de ácido 2-cianopiridina-5-borônico (247 mg, 3 eq.). A mistura de reação foi submetida a agitação durante 4 dias e então concentrada *in vacuo*. O resíduo foi então purificado na eluição de sílica com dicloro-
10 metano/ metanol 98:2 v:v. Uma fração foi isolada e submetida a secagem *in vacuo*, para proporcionar 57 mg (23%) do produto desejado na forma de um óleo amarelo claro. MS (m/e): 522,5 (MH⁺, 100%).

Exemplo 6

15 [6-Bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona

a) Etapa 1: Etil éster de ácido 6-bromo-5-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico

A solução de 8,30 g (27,8 mmol) de etil
20 éster de ácido 6-bromo-5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico (preparado de acordo com J. Org. Chem. **1974**, 39, 3580) em 160 ml de diclorometano foi refrigerada para -78°C. Sob esta temperatura adicionaram-se 55,7 ml de tribrometo de boro (55,7 mmol; solução 1M em diclorometano).
25 A solução foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e depois de 30 minutos a solução foi vazada em solução de bicarbonato de sódio aquoso a 10%, as fases

foram separadas e a fase aquosa foi extraída três vezes com etil acetato. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água seguida por salmoura, submetida a secagem sobre sulfato de magnésio, filtrada e evaporada. O resíduo foi submetido a cromatografia instantânea em sílica gel com n-hexano : etil acetato (2 : 1 v/v) como eluente para proporcionar 5,7 g (72%) do produto na forma de um sólido amarelo claro. MS (m/e): 282,2 (M-H⁺, 100%).

10 b) Etapa 2: Etil éster de ácido 6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico

À suspensão de 0,25 g (0,88 mmol) de etil éster de ácido 6-bromo-5-hidroxi-1H-indol-2-carboxílico em 5 ml de tetraidrofurano, adicionaram-se 0,15 g (1,05 mmol) 1-isopropil-piperidin-4-ol (disponível comercialmente) e 0,28 g (1,07 mmol) de tributilfosfina. A suspensão foi refrigerada para 0°C, adicionou-se 0,244 g (1,06 mmol) de di-tert-butil azodicarboxilato e deixou-se que a reação atingisse a temperatura ambiente. Depois de 48 horas a suspensão foi filtrada e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi submetido a cromatografia instantânea em sílica gel com um gradiente de diclorometano : metanol (100 : 0 até 60 : 40 v/v) para proporcionar 0,20 g (55%) do produto na forma de uma espuma amarelo claro. MS (m/e): 409,0 (M-H⁺, 100%).

c) Etapa 3: Sal clorídrico de ácido 6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,

misturado com cloreto de lítio

Uma mistura de 6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico acid etil ester (3,4 g, 1,0 eq.) e hidróxido de lítio (249 mg 1,25
 5 eq.) em uma mistura de tetraidrofurano (170 ml) e água (85 ml) foi submetida a refluxo durante 2 horas, então os voláteis foram removidos *in vacuo* e o pH foi ajustado para cerca de 2. A suspensão foi submetida a secagem por remoção azeotrópica de b água (toluol) para
 10 proporcionar 3,95 g do produto desejado, na forma de um sólido amarelo que foi usado sem qualquer outra purificação. MS (m/e): 416,5.0 (M-H⁺, 100%).

d) Etapa 4: [6-Bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-
 15 metanona

Em analogia ao procedimento descrito para a síntese do exemplo 1, etapa 3, o composto do título foi sintetizado a partir de ácido 6-Bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-carboxílico,
 20 sal clorídrico misturado com cloreto de lítio (Exemplo 6 etapa 3) e tiomorfolina-1,1-dióxido (comprado na Syntec, ref. M1201). O produto desejado foi obtido com um rendimento de 60% na forma de um sólido amarelo claro. MS (m/e): 499,5 (MH⁺, 100%).

25 Exemplo 7

[6-Bromo-1-isopropil-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-

metanona

Em analogia ao procedimento descrito para a síntese do exemplo 3, o composto do título foi sintetizado a partir de [6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-metanona (Exemplo 6, etapa 4) e isopropilmetanossulfonato. O produto desejado foi obtido em um rendimento de 69% na forma de um sólido amarelo claro. MS (m/e): 540,3 (M+H, 100%).

10

Exemplo 8

[6-Bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-metanona

Em analogia ao procedimento descrito para a síntese do exemplo 1, etapa 1, o composto do título foi sintetizado a partir de [6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-metanona (Exemplo 6, etapa 4) e 2,2,2-trifluoroetiltrifluorometanossulfonate. O produto desejado foi obtido com um rendimento de 15%, na forma de um sólido branco. MS (m/e): 580,1 (M+H, 100%).

20

Exemplo 9

[6-Bromo-1-(2-cloro-piridin-4-il)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-metanona

25

Em analogia ao procedimento descrito para

a síntese do exemplo 5, o composto do título foi sintetizado a partir de [6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-metanona (Exemplo 6, etapa 4) e de ácido 2-cloropiridina-4-borônico. O produto desejado foi obtido com um rendimento de 7%, na forma de um sólido branco. MS (m/e): 609,0 (M+H, 100%).

Exemplo 10

(1,1-Dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona

Em analogia ao procedimento descrito para a síntese do exemplo 5, o composto do título foi sintetizado a partir de (1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona (Exemplo 2) e de ácido (3-trifluorometil)-fenilborônico. O produto desejado foi obtido com um rendimento de 77% na forma de um sólido amarelo claro. MS (m/e): 564,5 (MH⁺, 100%).

20

Exemplo 11

[1-(2-Cloro-piridin-4-il)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-metanona

Em analogia ao procedimento descrito para a síntese do exemplo 5, o composto do título foi sintetizado a partir de (1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-[5-(1-

25

isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona
 (Exemplo 2) e de ácido 2-cloropiridine-4-borônico. O
 produto desejado foi obtido com um rendimento de 8 % na
 forma de um sólido esbranquiçado. MS (m/e): 531,5 (M⁺,
 5 100%).

Exemplo 12

rac-2-[2-(1,1-Dioxo-1λ⁶-tiomorfoline-4-carbonil)-5-(1-
 isopropil-piperidin-4-iloxi)-indol-1-il]-propionitrilo

Em analogia ao procedimento descrito para
 10 a síntese do exemplo 1, etapa 1, o composto do título
 foi sintetizado a partir de (1,1-dioxo-tiomorfolin-4-
 il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-
 metanona (Exemplo 2) e de 2-bromopropionitrilo. O pro-
 duto desejado foi obtido com um rendimento de 20% na
 15 forma de uma espuma amarelo claro. MS (m/e): 473,6
 (MH⁺, 100%).

Exemplo 13

(1,1-Dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-
 piperidin-4-iloxi)-1-pirimidin-5-il-1H-indol-2-il]-
 20 metanona

A uma mistura de (1,1-dioxo-tiomorfolin-4-
 il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-
 metanona (Exemplo 2, 1 g, 1,0 eq.), trans-1,2-
 diaminocicloexano (186 microl, 0,65 eq.), iodeto de co-
 25 bre(I) (54 mg, 0,12 eq.), fosfato de potássio (1,06 g,
 2,1 eq.) e carbonato de potássio (692 mg, 2,1 eq.) em

dioxana (20 ml) foi adicionado 5-bromopirimidina (417 mg, 1,1 eq.). A mistura de reação foi submetida a agitação durante 5 dias e então concentrada *in vacuo*. O resíduo foi então purificado em eluição de sílica com diclorometano/ metanol 98:2 v:v. Uma fração foi isolada e submetida a secagem *in vacuo*, para proporcionar 158 mg (13%) do produto desejado na forma de um óleo amarelo claro. MS (m/e): 498,6 (MH⁺, 100%).

Exemplo 14

10 [6-Bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona

Em analogia ao procedimento descrito para a síntese do exemplo 1, etapa 1, o composto do título foi sintetizado a partir de [6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona (Exemplo 6, etapa 4) e de (2-bromoetil)-metiléter. O produto desejado foi obtido com um rendimento de 70% na forma de uma espuma branca.

20 MS (m/e): 556,3 (M+H, 100%).

Exemplo 15

[6-Bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1-(3-metoxipropil)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona

25 Em analogia ao procedimento descrito para a síntese do exemplo 1, etapa 1, o composto do título

foi sintetizado a partir de [6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-metanona (Exemplo 6, etapa 4) e de 1-bromo-3-methoxipropano. O produto desejado foi obtido com um rendimento de 65% na forma de uma espuma amarelo claro. MS (m/e): 570,4 (M+H, 70%).

Exemplo 16

[6-Bromo-1-(2-hidroxi-etil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-metanona

a) Etapa 1: [6-Bromo-1-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-metanona

Em analogia ao procedimento descrito para a síntese do exemplo 1, etapa 1, o composto do título foi sintetizado a partir de [6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-metanona (Exemplo 6, etapa 4) e de (2-bromoetoxi)-*tert*-butildimetilsilano. O produto desejado foi obtido com um rendimento de 50% na forma de um óleo incolor. MS (m/e): 656,4 (M+H, 50%).

b) Etapa 2: [6-Bromo-1-(2-hidroxi-etil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-metanona

Uma mistura de [6-bromo-1-[2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-5-(1-isopropil-piperidin-4-

iloxi)-1*H*-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-
 metanona (130 mg, 1,0 eq.) e ácido trifluoroacético em
 diclorometano foi submetida a agitação durante 1 hora
 sob temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. A
 5 mistura bruta foi dividida entre uma solução aquosa de
 hidróxido de sódio e diclorometano. A camada aquosa
 foi extraída com diclorometano. As camadas orgânicas
 combinadas foram lavadas com salmoura, submetidas a se-
 cagem sobre sulfato de sódio, filtradas e evaporadas em
 10 vácuo, para proporcionarem 106 mg (99%) do produto de-
 sejado na forma de uma espuma branca. MS (m/e): 542,1
 (M+H, 100%).

Exemplo 17

[6-Bromo-1-(3-hidroxi-propil)-5-(1-isopropil-piperidin-
 15 4-iloxi)-1*H*-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-
il)-metanona

a) Etapa 1: [6-Bromo-1-[3-(*tert*-butil-dimetil-silani-
 loxi)-propil]-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1*H*-indol-
 2-il]-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-metanona

20 Em analogia ao procedimento descrito para
 a síntese do exemplo 1, etapa 1, o composto do título
 foi sintetizado a partir de [6-bromo-5-(1-isopropil-
 piperidin-4-iloxi)-1*H*-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1 λ^6 -
 tiomorfolin-4-il)-metanona (Exemplo 6, etapa 4) e de
 25 (3-bromopropoxi)-*tert*-butildimetilsilano. O produto
 desejado foi obtido com um rendimento de 65% na forma
 de um óleo incolor. MS (m/e): 670,5 (M+H, 100%).

b) Etapa 2: [6-Bromo-1-(3-hidroxi-propil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-Dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-metanona

Em analogia ao procedimento descrito para a síntese do exemplo 16, etapa 1, o composto do título foi sintetizado a partir de [6-bromo-1-[3-(*tert*-butil-dimetil-silani-loxi)-propil]-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-metanona (Exemplo 17, etapa 1). O produto desejado foi obtido com um rendimento de 99% na forma de uma espuma branca. MS (m/e): 556,5 (M+H, 70%).

Exemplos 18 e 19

(S)-2-[2-(1,1-Dioxo-1 λ^6 -tiomorfolina-4-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-indol-1-il]-propionitrilo
 e (R)-2-[2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolina-4-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-indol-1-il]-propionitrilo

Uma mistura racêmica de rac-2-[2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolina-4-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-indol-1-il]-propionitrilo (Exemplo 12, 190 mg) em etanol (8 ml) foi convertida por cromatografia quiral utilizando-se um DAICEL Chiralcel OD com Etanol/heptano 25:75 v:v. Duas frações de rotação óptica opostas foram isoladas e submetidas a secagem *in vacuo*.

Fração 1, rotação negativa a 220 nm, 60 mg de um sólido amarelo, (32%) MS (m/e): 473,5 (MH⁺, 100%).

Fração 2, rotação positiva a 220 nm, 84 mg de um sólido amarelo, (44%) MS (m/e): 473,5 (MH⁺, 100%).

Exemplo 20

[5-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-1-isopropil-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-metanona

a) Etapa 1: Etil éster de ácido 5-benziloxi-1-isopropil-1H-indol-2-carboxílico

A uma mistura de etil éster de ácido 5-benziloxiindol-2-carboxílico (30 g, 1,0 eq.) e carbonato de céσιο (58, g, 1,75 eq.) em acetonitrilo (200 ml), foi adicionado sulfonato de isopropilmetano (24,8 g, 1,75 eq.). A mistura de reação foi submetida a refluxo durante 18 horas e então concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre água e metil-tert-butiléter. A camada aquosa foi extraída com metil-tert-butiléter e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, submetidas a secagem sobre sulfato de sódio, filtradas e submetidas a secagem *in vacuo*, então purificadas na eluição de sílica com diclorometano/ metanol 98:2 v:v. O material bruto foi purificado por cristalização em etanol e submetido a secagem *in vacuo* para proporcionar 31 g (90%) do produto desejado na forma de um óleo esbranquiçado. MS (m/e): 338,4 (MH⁺, 100%).

b) Etapa 2: Ácido 5-benziloxi-1-isopropil-1H-indol-2-carboxílico

Etil éster de ácido 5-benziloxi-1-isopropil-1H-indol-2-carboxílico (47,5 g, 1,0 eq.) e

hidróxido de lítio (6,56 g, 1,1 eq.) em uma mistura de tetraidrofurano (360 ml), água (180 ml) e metanol (120ml) foi submetida a refluxo durante 2 horas, então a mistura de reação foi concentrada *in vacuo*. O resí-
5 duo foi submetido a agitação vigorosamente em ácido clorídrico aquoso (2N, final pH: 2). O precipitado branco foi filtrado, lavado com água então submetido a secagem *in vacuo* para proporcionar 41,6 g (96%) do produto desejado na forma de um óleo branco. MS (m/e):
10 308,5 (M-H, 100%).

c) Etapa 3: Ácido 5-hidroxi-1-isopropil-1*H*-indol-2-carboxílico

Uma mistura de ácido 5-benziloxi-1-isopropil-1*H*-indol-2-carboxílico (41,6 g, 1,0 eq.) e de
15 paládio em carvão vegetal ativado (10% m:m, 4,3 g, 0,03 eq.) em etil acetato (330 ml) e etanol (235 ml) foi lavado com hidrogênio, então vigorosamente agitado durante 2h30 sob temperatura ambiente. A suspensão de retorno resultante foi filtrada através de um chumaço di-
20 calite. O chumaço foi lavado com uma mistura de etil acetato e etanol, então o licor foi evaporado *in vacuo* para proporcionar 26,3 g (quantitativo) do produto desejado na forma de um óleo esbranquiçado. MS (m/e): 218,2 (M-H, 100%).

25 d) Etapa 4: (1,1-Dioxo-1 \square ⁶-tiomorfolin-4-il)-(5-hidroxi-1-isopropil-1*H*-indol-2-il)-metanona

Em analogia ao procedimento descrito para

a síntese do exemplo 1, etapa 3, o composto do título foi sintetizado a partir de ácido 5-hidroxi-1-isopropil-1*H*-indol-2-carboxílico (Exemplo 20, etapa 3) e de tiomorfolina-1,1-dióxido (comprado na Syntec, ref. 5 M1201). O produto desejado foi obtido com um rendimento de 75% na forma de um sólido branco. MS (m/e): 335,5 (M-H, 100%).

e) Etapa 5: *tert*-Butil éster de ácido 4-[2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolina-4-carbonil)-1-isopropil-1*H*-indol-5-
10 iloxi]-piperidina-1-carboxílico

A uma mistura fria (0°C) de (1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-(5-hidroxi-1-isopropil-1*H*-indol-2-il)-metanona (890 mg, 1,0 eq.), 1-*tert*-butiloxicarbonil-4-hidroxi-piperidina (659 mg, 1, eq.)
15 e trifenilfosfina (858 mg, 1,2 eq.) em tetraidrofurano (6 ml) foi adicionada gota a gota uma solução de di-*tert*-butil-azodicarboxilato (746 mg, 1,0 eq.) em tetraidrofurano (4 ml). A mistura de reação foi submetida a agitação durante 15 horas sob temperatura ambiente,
20 te, concentrada *in vacuo*, então purificada em eluição de sílica com um gradiente de cicloexano / etil acetato. Uma fração foi isolada para proporcionar 434 mg (31,6%) do produto desejado na forma de um óleo branco. MS (m/e): 520,7 (MH⁺, 100%).

25 f) Etapa 6: (1,1-Dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-[1-isopropil-5-(piperidin-4-iloxi)-1*H*-indol-2-il]-metanona

A uma mistura fria (0°C) de *tert*-butil és-

ter de ácido 4-[2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolina-4-carbonil)-1-isopropil-1*H*-indol-5-iloxi]-piperidina-1-carboxílico (410 mg, 1,0 eq.) em diclorometano (8 ml) foi adicionado gota a gota ácido trifluoroacético (920
5 mg, 10 eq.). A mistura foi submetida a agitação durante a noite sob temperatura ambiente, então concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dividido entre uma solução aquosa de carbonato de potássio e etil acetato. A camada aquosa foi extraída com etil acetato e as camadas
10 orgânicas combinadas foram submetidas a secagem sobre sulfato de sódio, filtradas e submetidas a secagem *in vacuo*. O resíduo foi então purificado em eluição de sílica com diclorometano/ metanol / amoníaco 95:5:0,25 v:v:v. para proporcionar 296 mg (86%) do produto desejado na forma de um óleo esbranquiçado. MS (m/e): 420,4
15 (MH⁺, 100%).

g) Etapa 7: [5-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-1-isopropil-1*H*-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-metanona.

20 A uma mistura de (1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-[1-isopropil-5-(piperidin-4-iloxi)-1*H*-indol-2-il]-metanona (268 mg, 1,0 eq.) em ácido acético (115 mg, 3,0 eq.) foi adicionada uma solução de ciclobutano (90 mg, 2,0 eq.) em tetraidrofurano (8 ml). A mistura
25 foi submetida a agitação durante 2 horas a 55°C. Então, a mistura foi refrigerada para a temperatura ambiente e adicionou-se triacetoxiboroidreto de sódio (279

mg, 2,0 eq.). A mistura de reação foi submetida a agitação durante a noite a 65°C. O resíduo foi dividido entre água e etil acetato. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa de hidrogeno carbonato de sódio, submetida a secagem sobre sulfato de sódio, filtrada e submetida a secagem *in vacuo*. Então, o resíduo foi purificado em eluição de sílica com um gradiente de diclorometano/ metanol para proporcionar 97 mg (32%) do produto desejado na forma de um óleo esbranquiçado. MS (m/e): 474,5 (MH⁺, 100%).

Exemplo A

Comprimidos revestidos de película contendo os ingredientes expostos em seguida podem ser manufaturados de uma maneira convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por Comprimido</u>	
		<u>mido</u>
Núcleo:		
Composto da formula (I)	10,0 mg	200,0 mg
Celulose microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactose hídrica	60,0 mg	70,0 mg
Povidone K30	12,5 mg	15,0 mg
Glicolato de amido de sódio	12,5 mg	17,0 mg
Estearato de magnésio	1,5 mg	4,5 mg
(Peso do Núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
Revestimento de película:		
Hidroxipropil metil celulose	3,5 mg	7,0 mg
Polietileno glicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg

Óxido de ferro (amarelo)	0,8 mg	1,6 mg
Bióxido de titânio	0,8 mg	1,6 mg

O ingrediente ativo é peneirado e misturado com celulose microcristalina e a mistura é granulada com uma solução de polivinilpirrolidona em água. O granulado é misturado com glicolato de amido de sódio e estearato de magnésio e comprimido para se proporcionarem núcleos de 120 ou de 350 mg, respectivamente. Os núcleos são laqueados com uma solução / suspensão do revestimento de película mencionado anteriormente.

Exemplo B

10 Cápsulas que contém os ingredientes expostos em seguida podem ser manufaturadas de uma maneira convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
Composto da fórmula (I)	25,0 mg
Lactose	150,0 mg
Amido de milho	20,0 mg
Talco	5,0 mg

Os componentes são peneirados e misturados e preenchidos em cápsulas de tamanho 2.

15

Exemplo C

Soluções para injeção podem ter a composição exposta em seguida:

Composto da fórmula (I)	3,0 mg
Gelatina	150,0 mg

Fenol	4,7 mg
Carbonato de sódio	para um pH final de 7
Água para soluções de injeção	aj. 1,0 ml

Exemplo D

Cápsulas de gelatina macia que contêm os ingredientes seguintes podem ser manufaturadas de uma
5 maneira convencional:

Conteúdo da cápsula

Composto da fórmula (I)	5,0 mg
Cera amarela	8,0 mg
Óleo de soja hidrogenado	8,0 mg
Óleos vegetais parciais hidrogenados	34,0 mg
Óleo de soja	110,0 mg
Peso do conteúdo da cápsula	165,0 mg

Cápsula de gelatina

Gelatina	75,0 mg
Glycerol 85 %	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg (mat seco)
Bióxido de titânio	0,4 mg
Óxido de ferro amarelo	1,1 mg

O ingrediente ativo é dissolvido em um fundido morno dos outros ingredientes e a mistura é vazada em cápsulas de gelatina macia de dimensão apropriada. As cápsulas de gelatina macia enchidas são tratadas de acordo com os procedimentos usuais.
10

Exemplo E

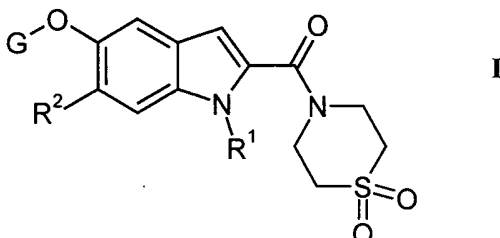
Sachês contendo os seguintes ingredientes podem ser manufaturados de uma maneira convencional:

Composto da fórmula (I)	50,0 mg
Lactose, pó fino	1015,0 mg
Celulose microcrist. (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
Carboximetil celulose de sódio	14,0 mg
Polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
Estearato de magnésio	10,0 mg
Aditivos aromatizantes	1,0 mg

O ingrediente ativo é misturado com lactose, celulose microcristalina e carboximetil celulose de sódio e então granulado com uma mistura de polivinilpirrolidona em água. O granulado é misturado com estearato de magnésio e os aditivos aromatizantes e vazado em sachês.

REIVINDICAÇÕES

1 - Compostos, **caracterizados** por compreenderem a fórmula geral



5 em que

R¹ é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila inferior, hidroxialquila inferior, alcoxialquila inferior, halogenoalquila inferior, cicloalquilalquila inferior, alcanoil inferior, alcoxicarbonil inferior, cianoalquila inferior, alquilsulfonil inferior, fenilsulfonil em que o anel de fenil pode ser não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, ciano, halogenoalquila inferior, alcoxila inferior, halogenoalcoxila inferior e hidroxialquila inferior;

fenil não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, ciano, halogenoalquila inferior, alcoxila inferior, halogenoalcoxila inferior e hidroxialquila inferior;

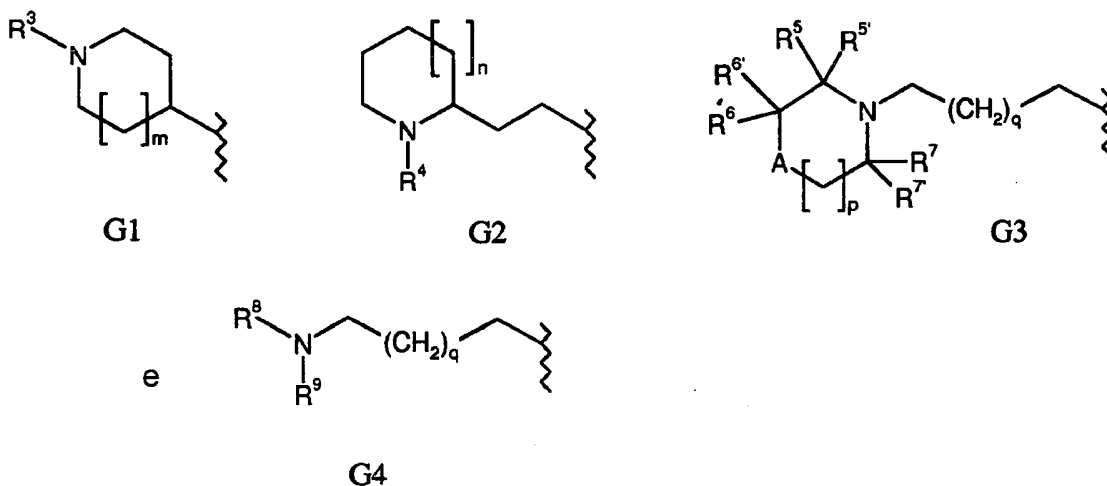
fenilalquila inferior, em que o anel de fenil pode ser não-substituído ou substituído com um ou dois

grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, halogênio, ciano, halogenoalquila inferior, alcoxila inferior, halogenoalcoxila inferior e hidroxialquila inferior; e

5 heteroaril não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, alcoxila inferior, halogênio, halogenoalquila inferior, halogenoalcoxila inferior e ciano;

10 R^2 é hidrogênio ou halogênio;

G é um grupo selecionado a partir de



em que

m é 0, 1 ou 2;

15 R^3 é selecionado a partir de alquila inferior, halogenoalquila inferior, cicloalquila, halogenocicloalquila, cicloalquilalquila inferior e fenilalquila inferior;

n é 0, 1 ou 2;

20 R^4 é alquila inferior;

p é 0, 1 ou 2;

q é 0, 1 ou 2;

A é selecionado a partir de $CR^{10}R^{10'}$, O e S;
 R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$, R^7 , $R^{7'}$, R^{10} e $R^{10'}$ independentemente
uns dos outros são selecionados a partir do grupo
5 que consiste de hidrogênio, alquila inferior, hi-
droxila, halogênio e dialquilamino, ou
 R^6 e R^{10} em conjunto formam uma ligação dupla;
 R^8 é alquila inferior;
 R^9 é C_3 - C_6 -alquila;
10 e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

2 - Compostos da fórmula I, de acordo com
a reivindicação 1, **caracterizados** pelo fato de que R^1 é
selecionado a partir do grupo que consiste de

15 hidrogênio, alquila inferior, hidroxialquila infe-
rior, alcoxialquila inferior, halogenoalquila infe-
rior, cicloalquilalquila inferior, cianoalquila in-
ferior,
alquilsulfonil inferior e
fenil não-substituído ou substituído com um ou dois
20 grupos selecionados independentemente a partir de
alquila inferior, halogênio, ciano, halogenoalquila
inferior, alcoxila inferior, halogenoalcoxila infe-
rior e hidroxialquila inferior.

3 - Compostos da fórmula I, de acordo com
25 a reivindicação 1 ou 2, **caracterizados** pelo fato de que
 R^1 é selecionado a partir do grupo que consiste de hi-
drogênio, alquila inferior e halogenoalquila inferior.

4 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizados** pelo fato de que R^1 é hidrogênio.

5 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizados** pelo fato de que R^1 é halogenoalquila inferior.

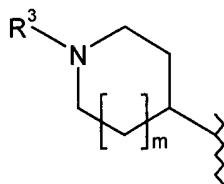
6 - Compostos da fórmula I, de acordo com as reivindicações 1 ou 2, **caracterizados** pelo fato de que R^1 é cianoalquila inferior.

10 7 - Compostos da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizados** pelo fato de que R^1 é heteroaril não-substituído ou substituído com um ou dois grupos selecionados independentemente a partir de alquila inferior, alcoxila inferior, halogênio, halogenoalquila inferior, halogenoalcoxila inferior e ciano.

8 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizados** pelo fato de que R^2 é hidrogênio.

20 9 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizados** pelo fato de que R^2 é halogênio.

10 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizados** pelo fato de que G significa



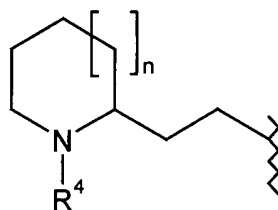
G1

em que m é 0, 1 ou 2 e R^3 é selecionado a partir de alquila inferior, cicloalquila, cicloalquilaalquila inferior e fenilalquila inferior.

11 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizados** pelo fato de que m é 0 ou 1 e R^3 é alquila inferior.

12 - Compostos da fórmula I, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizados** pelo fato de que R^3 é isopropil.

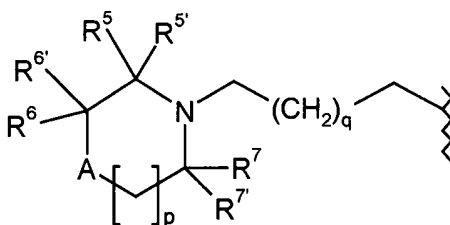
13 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizados** pelo fato de que G significa



G2

em que n é 0, 1 ou 2 e R^4 é alquila inferior.

14 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizados** pelo fato de que G significa



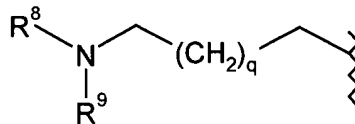
G3

em que p é 0, 1 ou 2, q é 0, 1 ou 2; A é selecionado a partir de $CR^{10}R^{10'}$, O e S; e

R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$, R^7 , $R^{7'}$, R^{10} e $R^{10'}$ independentemente uns dos outros são selecionados a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila inferior, hidroxila, halogênio e dialquilamino, ou

5 R^6 e R^{10} em conjunto formam uma ligação dupla.

15 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizados** pelo fato de que G significa



G4

10 em que q é 0, 1 ou 2, R^8 é alquila inferior e R^9 é alquila inferior.

16 - Compostos da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizados** pelo fato de serem selecionados a partir do grupo que consiste de:

15 (1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-ilóxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-metanona,

(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-ilóxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

20 (1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-[1-isopropil-5-(1-isopropil-piperidin-4-ilóxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-pirrolidin-3S-ilóxi)-1H-indol-2-il]-metanona,

e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

17 - Compostos da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizados** por serem selecionados a partir do grupo que consiste de:

5 5-[2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolino-4-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-ilóxi)-indol-1-il]-piridina-2-carbonitrilo,

[6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-ilóxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-metanona,

10 [6-bromo-1-isopropil-5-(1-isopropil-piperidin-4-ilóxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-metanona,

[6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-ilóxi)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-metanona,

15 [6-bromo-1-(2-cloro-piridin-4-il)-5-(1-isopropil-piperidin-4-ilóxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-metanona,

20 (1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-ilóxi)-1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona,

[1-(2-cloro-piridin-4-il)-5-(1-isopropil-piperidin-4-ilóxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-metanona,

25 2-[2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolina-4-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-ilóxi)-indol-1-il]-propionitrilo,

(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-[5-(1-isopropil-piperidin-4-ilóxi)-1-pirimidin-5-il-1H-indol-2-il]-metanona,

5 [6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-ilóxi)-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-metanona,

[6-bromo-5-(1-isopropil-piperidin-4-ilóxi)-1-(3-metoxi-propil)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-metanona,

10 [6-bromo-1-(2-hidroxi-etil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-ilóxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-metanona,

15 [6-bromo-1-(3-hidroxi-propil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-ilóxi)-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-metanona,

(S)-2-[2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolina-4-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-ilóxi)-indol-1-il]-propionitrilo,

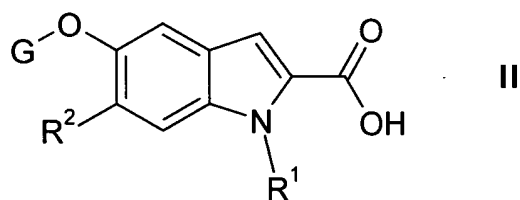
(R)-2-[2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolina-4-carbonil)-5-(1-isopropil-piperidin-4-ilóxi)-indol-1-il]-propionitrilo,

20 [5-(1-ciclobutil-piperidin-4-ilóxi)-1-isopropil-1H-indol-2-il]-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-metanona,

e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

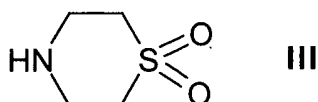
18 - Processo para a manufatura de compostos conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, **caracterizado** por o processo compreender:

b) fazer reagir um composto da fórmula II

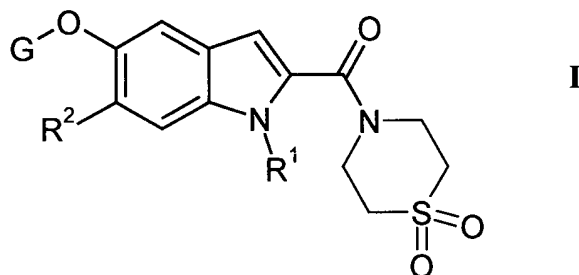


ou um sal do mesmo,

em que R¹ e R² são tais como definidos na reivindicação 1, com a amina da fórmula III



5 para obter-se um composto da fórmula I



em que R¹, R² e G são tais como definidos na reivindicação 1, e se desejado, converter o composto obtido em um sal de adição ácida farmacologicamente aceitável.

10 vel.

19 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, **caracterizados** pelo fato de serem manufacturados por um processo conforme a reivindicação 18.

15 20 - Composições farmacêuticas, **caracterizadas** por compreenderem um composto conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, bem como um carreador e/ou adjuvante farmacologicamente aceitável.

20 21 - Composições farmacêuticas, de acordo com a reivindicação 20, **caracterizadas** por serem para o

tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de H3.

22 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, **caracterizados** por serem para o uso como substâncias terapeuticamente ativas.

23 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, **caracterizados** por serem para o uso como substâncias terapeuticamente ativas para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de H3.

24 - Método para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de H3, **caracterizado** por compreender a etapa de administrar uma quantidade terapeuticamente ativa de um composto conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a 17 a um ser humano ou animal com necessidade do mesmo.

25 - Uso de compostos conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, **caracterizado** por ser para a preparação de medicamentos para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de H3.

26 - Uso, de acordo com a reivindicação 25, **caracterizado** por ser para o tratamento e/ou prevenção de obesidade.

27 - Método para o tratamento ou prevenção de obesidade em um ser humano ou animal, processo esse **caracterizado** por compreender administrar uma quantida-

de terapeuticamente efetiva de um composto da fórmula I conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a 17 em combinação ou associação com uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto selecionado a partir do grupo que consiste de um inibidor de lípases, um agente anorético, um inibidor de reapreensão de serotonina seletivo e um agente que estimula o metabolismo de gordura corpórea.

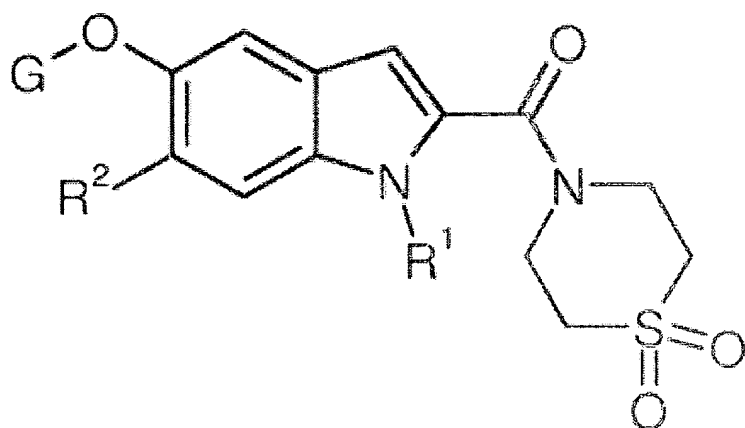
28 - Método de tratamento ou prevenção de diabetes do tipo II em um ser humano ou animal, **caracterizado** por compreender a administração de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da fórmula I conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, em combinação ou associação com uma quantidade terapeuticamente efetiva de um agente anti-diabético.

29 - Uso de um composto da fórmula I conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, **caracterizado** por ser para a manufatura de um medicamento para o tratamento ou prevenção de obesidade em um paciente que também está recebendo tratamento com um inibidor de lípases.

30 - Uso de um composto da fórmula I conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, **caracterizado** por ser para a manufatura de um medicamento para o tratamento ou prevenção de diabetes do tipo II em um paciente que também está recebendo tratamento com um agente anti-diabético.

31 - Uso de um composto da fórmula I con-

forme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, **caracterizado** por ser para a manufatura de um medicamento para o tratamento ou prevenção de dislipidemias em um paciente que também está recebendo tratamento com 5 um agente de diminuição de lipídios.



(I)

210619266-1

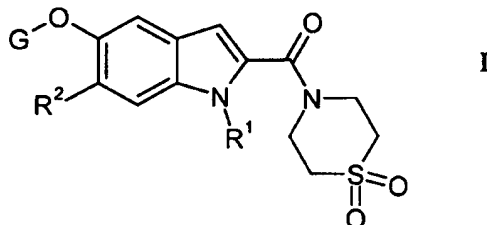
P10019266-1

RESUMO

COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, COMPOSIÇÕES
FARMACÊUTICAS, MÉTODOS PARA O TRATAMENTO E/OU PREVENÇÃO
DE ENFERMIDADES QUE ESTÃO ASSOCIADAS COM A MODULAÇÃO DE
5 RECEPTORES DE H3, OBESIDADE, DIABETES DO TIPO II E SEU

USO

Refere-se a presente invenção a compostos da fórmula I



10 em que R¹, R² e G são tais como definidos na descrição e reivindicações e seus sais farmacologicamente aceitáveis. Os compostos são de utilidade para o tratamento e/ou prevenção de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de H3.