



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

(21) **PI0613495-5 A2**

(22) Data de Depósito: 28/06/2006
(43) Data da Publicação: 11/01/2011
(RPI 2088)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 207/09
C07D 403/12
C07D 401/12
A61K 31/4025
A61P 3/04
A61P 25/28

(54) Título: **COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO**

(30) Prioridade Unionista: 01/07/2005 US 60/696,257

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

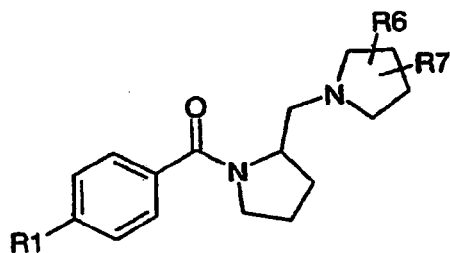
(72) Inventor(es): Cynthia Darshini Jesudason, Don Richard Finley, Grant Mathews Vaught, Lisa Selsam Beavers, Phillips Arthur Hipskind, Richard Todd Pickard, Robert Alan Ganski, Takako Takakuwa, William Joseph Hornback

(74) Procurador(es): MOMSEN, LEONARDOS & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT US2006025328 de 28/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/005503 de 11/01/2007

(57) Resumo: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO. A presente invenção revela compostos inéditos de Fórmula 1 ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis que apresentam atividade agonista invertida ou antagonista de receptor de histamina-H3, e também a métodos para preparar referidos compostos. Em outra concretização, a invenção revela composições farmacêuticas compreendendo compostos de Fórmula 1 e também métodos de uso dos mesmos para tratar obesidade, deficiências cognitivas, narcolepsia, e outras doenças relacionadas com receptor de H3 de histamina. (Fórmula 1).



(I)

“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO”

Este pedido de patente reivindica o benefício relativamente ao Pedido de Patente provisional dos Estados Unidos nº 60/696.257 depositado em 1 de julho de 2005.

A presente invenção refere-se a compostos inéditos de aril-metanona-pirrolidmil-metil-pirrolidinila, a composições farmacêuticas compreendendo os compostos, a métodos de tratamento que empregam estes compostos e composições, e a intermediários e métodos para preparar estes compostos.

O receptor de H3 de histamina é relativamente específico para neurônios e inibe a liberação de uma quantidade de monoaminas, incluindo histamina. O receptor de H3 de histamina é um autorreceptor pré-sináptico e hetero-receptor localizado tanto no sistema nervoso central como também no sistema nervoso periférico. O receptor de H3 de histamina regula a liberação de histamina e outros neurotransmissores, como serotonina e acetilcolina. Estes são exemplos de respostas mediadas com receptor de H3 de histamina. Evidência recente sugere que o receptor de H3 apresenta atividade constitutiva intrínseca, *in vitro* e também *in vivo* (i.e. é ativo na ausência de um agonista). Compostos que atuam como agonistas invertidos podem inibir esta atividade. Portanto, seria de se esperar que um agonista invertido ou antagonista de receptor de H3 de histamina pudesse incrementar a liberação de neurotransmissores regulados com receptor de H3 no cérebro. Ao contrário, um agonista de receptor de H3 de histamina leva a uma inibição da biossíntese e ou liberação de histamina, e outros neurotransmissores, como serotonina e acetilcolina. Estas verificações sugerem que agonistas, agonistas invertidos, e antagonistas de receptor de H3 de histamina poderiam ser importantes mediadores de atividade neuronal, e as atividades de outras

células que podem expressar este receptor. Agonismo invertido ou antagonismo seletivo do receptor de H3 de histamina eleva os níveis cerebrais de histamina, e outras monoaminas, e inibe atividades, como o consumo de alimentos, ao mesmo tempo que minimiza conseqüências periféricas não-específicas. Por meio deste mecanismo, eles induzem a uma vigília prolongada, função cognitiva aperfeiçoada, redução da ingestão de alimentos, e normalização de reflexos vestibulares. Assim, o receptor de H3 de histamina é um alvo importante para novas terapêuticas no mal de Alzheimer, ajustes de humor e atenção, deficiências cognitivas, obesidade, vertigem, esquizofrenia, epilepsia, distúrbios do sono, narcolepsia e enjôo causado por movimento.

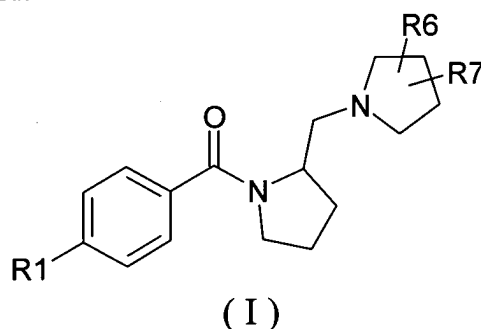
A histamina media sua atividade via quatro subtipos de receptores, H1R, H2R, H3R e um receptor recentemente identificado GPRv53 [(Oda T., *et al*, *J. Biol. Chem.* 275 (47): 36781-6 (2000)]. Nomes alternativos para GPRv53 são PORT3 ou H4R. Embora ligantes relativamente seletivos tenham sido desenvolvidos para H1R, H2R e H3R, desenvolveu-se poucos ligantes específicos que podem distinguir H3R de H4R. H4R é um receptor amplamente distribuído encontrado em altos níveis em leucócitos humanos. A ativação ou inibição deste receptor poderia resultar em efeitos colaterais indesejáveis quando objetivando antagonismo do receptor H3R. A identificação do receptor H4R alterou fundamentalmente a biologia da histamina e precisa ser considerado no desenvolvimento de antagonistas de receptor de H3 de histamina.

Criou-se alguns antagonistas de receptor de H3 de histamina que se assemelham à histamina por apresentarem um anel imidazol geralmente substituído na posição 4(5) (Ganellin *et al.*, *Ars Pharmaceutica*, 1995, 36:3, 455-468). Estes compostos contendo imidazol têm a desvantagem de baixa penetração da barreira sangue-cérebro, interação com proteínas citocromo P- 450, e toxicidades hepáticas e oculares. Recentemente descreveu-se outros ligantes de imidazol e não-imidazol do receptor de H3 de

histamina, como aqueles do WO 2002076925.

Permanece uma necessidade de tratamentos aperfeiçoados usando agentes farmacêuticos que atuam como agonistas, agonistas invertidos, ou antagonistas de receptor de H3 de histamina, para modular a atividade de receptor de H3, e tratar as doenças que poderiam beneficiar-se da modulação de receptor de H3. A presente invenção proporciona à arte uma contribuição do tipo referido com base na verificação de que uma classe inédita de compostos de aril-metanona-pirrolidinil-metil-pirrolidinila apresenta uma atividade potente, seletiva, de alta afinidade no receptor de H3 de histamina. A presente invenção distingue-se nas estruturas particulares e suas atividades.

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



ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que:

R1 é independentemente
 -N(R2)(R3), -N(R2)SO₂-fenila (em que o fenila é opcionalmente substituído por R4), -N(R2)SO₂-CH₂-fenila (em que o fenila é opcionalmente substituído por R4), -N-pirrolidinila (em que o pirrolidina é opcionalmente substituído por R4), -N-piperidinila (em que o piperidina é opcionalmente substituído por R4), -N-morfolinila, -N(R2)C(O)NH(R3), -C(O)N(R2)(R3), -SO₂N(R2)(R3), -SO₂-N-pirrolidinila (em que o pirrolidina é opcionalmente substituído por R4), -SO₂-N-piperidinila (em que o piperidina é opcionalmente substituído por R4), -SO₂-N-morfolinila, ou -X-(CH₂)_n-R5 (em que X = -S- ou -CH₂- e n é 0, 1, 2, 3, ou 4); em que quando n é 0, então

$(\text{CH}_2)_n$ é uma ligação;

R2 é independentemente -H ou $-(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquila (opcionalmente substituído por de um a três halogênios);

R3 é independentemente

5 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila (opcionalmente substituído por de um a três halogênios), $-(\text{C}_2\text{-C}_4)$ alquilen-N-pirrolidinila, $-(\text{C}_2\text{-C}_4)$ alquilen-N-piperidinila, $-(\text{C}_2\text{-C}_4)$ alquilen-N-morfolinila, $-(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquilen-2-piridinila, $-(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquilen-3-piridinila, ou $-(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquilen-4-piridinila;

R4 é independentemente $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, ou $-\text{SO}_2\text{CH}_3$;

10 R5 é independentemente

$-\text{N}(\text{R}_2)(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, (opcionalmente substituído por de um a três halogênios), $-\text{N}(\text{R}_2)((\text{C}_3\text{-C}_7)\text{cicloalquila})$, $-\text{N}(\text{R}_2)(-\text{CH}_2\text{-fenila})$, -N-pirrolidinila, -N-piperidinila, -N-morfolinila, -N-piperazino-N-metila, -2-piridinila, -3-piridinila, -4-piridinila, -2-pirimidinila, ou -4-pirimidinila, desde, 15 contudo, onde X é -S- e n é 0 ou 1, então R5 não é $-\text{N}(\text{R}_2)(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila (opcionalmente substituído por de um a três halogênios), $-\text{N}(\text{R}_2)((\text{C}_3\text{-C}_7)\text{cicloalquila})$, $-\text{N}(\text{R}_2)(-\text{CH}_2\text{-fenila})$, -N-pirrolidinila, -N-piperidinila, -N-morfolinila, ou -N-piperazino-N-metila; R6 é independentemente -H ou $-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alquila (opcionalmente substituído por de um a três halogênios); e

20 R7 é independentemente -H ou $-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alquila (opcionalmente substituído por de um a três halogênios).

A presente invenção proporciona compostos que apresentam uma ligação seletiva e de alta afinidade pelo receptor de H3 de histamina, e, assim, os compostos são úteis como antagonistas ou agonistas invertidos de 25 receptor de H3 de histamina. Em outro aspecto, a presente invenção proporciona compostos que são úteis como antagonistas ou agonistas invertidos seletivos do receptor de H3 de histamina mas apresentam pouca ou nenhuma afinidade de ligação de GPR v53. Adicionalmente, a presente invenção proporciona um método para o tratamento de um distúrbio do

sistema nervoso, que compreende administrar a um paciente que disto necessita uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I. A presente invenção proporciona adicionalmente um método para o tratamento de obesidade ou distúrbios cognitivos, que compreende administrar a um paciente que disto necessita uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I. Em outro aspecto adicional, a presente invenção proporciona composições farmacêuticas compreendendo antagonistas ou agonistas invertidos do receptor de H3 de histamina.

Termos gerais usados na descrição de compostos, composições, e métodos aqui descritos, portam seus significados usuais. Neste presente pedido, os termos a seguir têm os significados a seguir:

O termo "GPRv53" significa um identificador de histamina inédito recentemente identificado como descrito em Oda, *et al*, supra. Nomes alternativos para este receptor são PORT3 ou H4R. O termo "H3R" significa o receptor de H3 de histamina que inibe a liberação de uma quantidade de monoaminas, incluindo histamina. O termo "H1R" meio o subtipo de receptor de H1 de histamina. O termo "H2R" significa o subtipo de receptor de histamina H2. O termo "antagonistas de H3R" é definido como um composto da presente invenção com a capacidade de bloquear a produção de cAMP estimulada com forskolina em resposta a R (-)α metil-histamina agonista. O termo "agonista invertido de H3R" é definido como um composto da presente invenção com a capacidade de inibir a atividade constitutiva de H3R. "Antagonistas ou agonistas invertidos seletivos de H3R" significa um composto da presente invenção apresentando uma afinidade maior pelo receptor de H3 de histamina do que pelo receptor de histamina GPRv53.

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

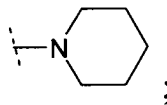
"(C₁-C₄) alquilenos" representa um radical hidrocarbídico saturado de configuração reta ou ramificada constituído de 1 a 4 átomos de

carbono. Inclui-se no escopo deste termo[:] metileno, 1,2-etano-diila, 1,1-etano-diila, 1,3-propano-diila, 1,2-propano-diila, 1,3-butano-diila, 1,4-butano-diila, e análogos. "(C₂-C₄) alquilenos" é um radical hidrocarbídico saturado de configuração reta ou ramificada compreendendo de 2 a 4 átomos de carbono. Inclui-se no escopo deste termo 1,2-etano-diila, 1,3-propano-diila, 1,2-propano-diila, 1,3-butano-diila, 1,4-butano-diila, e análogos.

"(C₁-C₃) alquila" representa de um a três átomos de carbono, como metila, etila, propila, e análogos, opcionalmente substituídos por de um a três halogênios, e "(C₁-C₄) alquila" são de um a quatro átomos de carbono, como metila, etila, propila, butila, e análogos, e formas ramificadas ou isoméricas dos mesmos, opcionalmente substituído por de um a três halogênios, e "(C₁-C₆) alquila" são de um a seis átomos de carbono, como metila, etila, propila, butila, pentila, hexila, e análogos, e formas ramificadas ou isoméricas dos mesmos, opcionalmente substituído por de um a três halogênios.

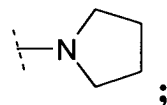
"(C₃-C₇)cicloalquila" significa um anel com de três a sete átomos de carbono, como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, e cicloheptila.

"-N-piperidinila" é

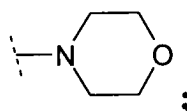


20

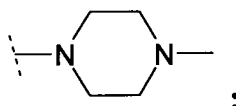
"-N-pirrolidinila" é



"-N-morfolinila" é



"-N-piperazino-N-metila" é



em que as linhas tracejadas representam os pontos de ligação.

"Halogênio" ou "halo" significa flúor, cloro, bromo e iodo.

5 O termo "opcionalmente substituído" como usado aqui meio que os grupos em questão são, ou substituídos ou não substituídos por um ou mais dos substituintes especificados. Quando os grupos em questão são substituídos por mais do que um substituinte, em que os substituintes podem ser iguais ou diferentes. Adicionalmente, quando se usa os termos "independentemente", "são independentemente" e "selecionados independentemente de" deve-se compreender que os grupos em questão 10 podem ser iguais ou diferentes. Determinados dos termos definidos acima podem ocorrer mais do que uma vez nas fórmulas estruturais, e, em cada ocorrência, cada termo deve ser definido independentemente um do outro.

O termo "paciente" inclui animais humanos e não-humanos, como animais de companhia (cães e gatos e análogos) e animais agrícolas. 15 Animais agrícolas são animais desenvolvidos para produção de alimento. Ruminantes ou animais "mascadores de regurgitação", como vacas, bois, novilhas, touros, ovelhas, búfalo, bisão, cabras e antílopes são exemplos de animais agrícolas. Outros exemplos de animais agrícolas incluem porcos e aves (galináceos), como frangos, patos, perus e gansos. Outros exemplos 20 adicionais de animais agrícolas incluem peixe, moluscos e crustáceos desenvolvidos em aquacultura. Também se inclui animais exóticos usados na produção de alimentos, crocodilos, búfalos d'água e ratitas (p. ex., emus, *rheas* ou avestruzes). O paciente a ser tratado é, de preferência, um mamífero, em particular, um ser humano.

25 Os termos "tratamento", "tratando", e "tratar", como usado aqui, incluem seus significados geralmente aceitos, i.e., o controle e cuidado de um paciente com o objetivo de prevenir, proibir, restringir, aliviar, melhorar, desacelerar, interromper, retardar, ou reverter a progressão ou a gravidade de uma doença, distúrbio, ou condição patológica, aqui descrita,

incluindo o alívio ou desopressão de sintomas ou complicações, ou a cura ou eliminação da doença, distúrbio, ou condição.

5 Como usado aqui, o termo "quantidade terapeuticamente eficaz" significa uma quantidade de composto da presente invenção que é capaz de aliviar os sintomas das várias condições patológicas aqui descritas. A dose específica de um composto administrado de acordo com esta invenção será determinada, evidentemente, pelas circunstâncias particulares que envolvem o caso, incluindo, por exemplo, o composto administrado, a via de administração, o bem-estar do paciente, e a condição patológica que está
10 sendo tratada.

Em geral, o termo "farmacêutico" quando usado como um adjetivo significa substancialmente não-tóxico para organismos vivos. Por exemplo, o termo "sal farmaceuticamente aceitável" como usado aqui, refere-se a sais dos compostos de Fórmula I que são substancialmente não-tóxicos
15 para organismos vivos. Ver, p. ex., Berge, S.M, Bighley, L.D., e Monkhouse, D.C., "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.*, 66:1, 1977. A presente invenção também compreende sais farmaceuticamente aceitáveis dos presentes compostos.

"Composição" significa uma composição farmacêutica e
20 destina-se a compreender um produto farmacêutico compreendendo o ingrediente(s) ativo(s) incluindo composto(s) de Fórmula I, e os ingrediente(s) inerte(s) que compõem o veículo. Assim, as composições farmacêuticas da presente invenção compreendem qualquer composição preparada misturando-se um composto da presente invenção e um veículo farmaceuticamente
25 aceitável.

O termo "solvente vantajoso" refere-se a qualquer solvente, ou mistura de solventes, inerte para a reação em andamento que solubiliza suficientemente os reagentes dando um meio em que se pretende efetuar a reação desejada.

O termo "forma de dosagem unitária" significa unidades fisicamente distintas vantajosas como dosagens unitárias para sujeitos humanos e outros animais não-humanos, em que cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de material ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com um veículo farmacêutico. Em uma concretização, a presente invenção proporciona compostos de Fórmula I como descrito de maneira detalhada acima. Embora todos os compostos da presente invenção são úteis, em que determinados compostos são particularmente interessantes e são preferidos.

10 Em outra concretização a presente invenção proporciona um composto representado estruturalmente pela Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

R1 é independentemente

15 -N(R2)(R3), -N(R2)SO₂-fenila (em que o fenila é opcionalmente substituído por R4), -N(R2)SO₂-CH₂-fenila (em que o fenila é opcionalmente substituído por R4), -N-pirrolidinila (em que o pirrolidina é opcionalmente substituído por R4), -N-piperidinila (em que o piperidina é opcionalmente substituído por R4), -N-morfolinila, -N(R2)C(O)NH(R3);

20 R2 é independentemente -H ou -(C₁-C₄) alquila (opcionalmente substituído por de um a três halogênios);

R3 é independentemente

25 -(C₁-C₆) alquila (opcionalmente substituído por de um a três halogênios), -(C₂-C₄) alquilen-N-pirrolidinila, -(C₂-C₄) alquilen-N-piperidinila, -(C₂-C₄) alquilen-N-morfolinila, -(C₁-C₄) alquilen-2-piridinila, -(C₁-C₄) alquilen-3-piridinila, ou -(C₁-C₄) alquilen-4-piridinila;

R4 é independentemente -CH₃, -CF₃, -CN, ou -SO₂CH₃;

R6 é independentemente -H ou -CH₃; e R7 é independentemente -H ou -CH₃.

Em outra concretização a presente invenção proporciona um

composto representado estruturalmente pela Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

R1 é independentemente $-C(O)N(R2)(R3)$;

5 R2 é independentemente $-H$ ou $-(C_1-C_4)$ alquila (opcionalmente substituído por de um a três halogênios);

R3 é independentemente

10 $-(C_1-C_6)$ alquila (opcionalmente substituído por de um a três halogênios), $-(C_2-C_4)$ alquilen-N-pirrolidinila, $-(C_2-C_4)$ alquilen-N-piperidinila, $-(C_2-C_4)$ alquilen-N-morfolinila, $-(C_1-C_4)$ alquilen-2-piridinila, $-(C_1-C_4)$ alquilen-3-piridinila, ou $-(C_1-C_4)$ alquilen-4-piridinila;

R6 é independentemente $-H$ ou $-CH_3$; e R7 é independentemente $-H$ ou $-CH_3$.

15 Em outra concretização a presente invenção proporciona um composto representado estruturalmente pela Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

R1 é independentemente

$-SO_2N(R2)(R3)$, $-SO_2-N$ -pirrolidinila (em que o pirrolidina é opcionalmente substituído por R4), $-SO_2-N$ -piperidinila (em que o piperidina é opcionalmente substituído por R4), ou $-SO_2-N$ -morfolinila;

20 R2 é independentemente $-H$ ou $-(C_1-C_4)$ alquila (opcionalmente substituído por de um a três halogênios);

R3 é independentemente

25 $-(C_1-C_6)$ alquila (opcionalmente substituído por de um a três halogênios), $-(C_2-C_4)$ alquilen-N-pirrolidinila, $-(C_2-C_4)$ alquilen-N-piperidinila, $-(C_2-C_4)$ alquilen-N-morfolinila, $-(C_1-C_4)$ alquilen-2-piridinila, $-(C_1-C_4)$ alquilen-3-piridinila, ou $-(C_1-C_4)$ alquilen-4-piridinila;

R4 é independentemente $-CH_3$, $-CF_3$, $-CN$, ou $-SO_2CH_3$;

R6 é independentemente $-H$ ou $-CH_3$; e R7 é independentemente $-H$ ou $-CH_3$.

Em outra concretização a presente invenção proporciona um composto representado estruturalmente pela Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

R1 é independentemente

5 - X-(CH₂)_n-R5, em que X = -CH₂-, e n é 0, 1, 2, 3, ou 4; em que quando n é 0, então (CH₂)_n é uma ligação;

R2 é independentemente -H ou -(C₁-C₄) alquila (opcionalmente substituído por de um a três halogênios);

R5 é independentemente

10 -N(R2)(C₁-C₆) alquila, (opcionalmente substituído por de um a três halogênios), -N(R2)((C₃-C₇)cicloalquila), -N(R2)(-CH₂-fenila), -N-pirrolidinila, -N-piperidinila, -N-morfolinila, -N-piperazino-N-metila, -2-piridinila, -3-piridinila, -4-piridinila, -2-pirimidinila, ou -4-pirimidinila, desde, contudo, onde X é -S- e n é 0 ou 1, então R5 não é -N(R2)(C₁-C₆) alquila
15 (opcionalmente substituído por de um a três halogênios), -N(R2)((C₃-C₇)cicloalquila), -N(R2)(-CH₂-fenila), -N-pirrolidinila, -N-piperidinila, -N-morfolinila, ou -N-piperazino-N-metila;

R6 é independentemente -H ou -CH₃; e R7 é independentemente -H ou -CH₃.

20 Em outra concretização a presente invenção proporciona um composto representado estruturalmente pela Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

R1 é independentemente

25 - X-(CH₂)_n-R5, em que X = -S-, e n é 0, 1, 2, 3, ou 4; em que quando n é 0, então (CH₂)_n é uma ligação;

R2 é independentemente -H ou -(C₁-C₄) alquila (opcionalmente substituído por de um a três halogênios);

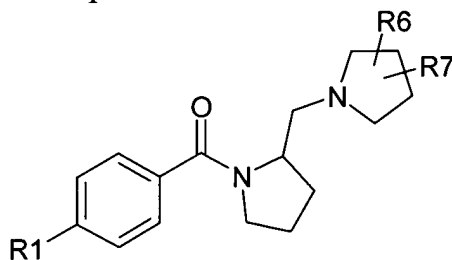
R5 é independentemente

-N(R2)(C₁-C₆) alquila, (opcionalmente substituído por de um a

três halogênios), -N(R2)((C₃-C₇)cicloalquila), -N(R2)(-CH₂-fenila), -N-pirrolidinila, -N-piperidinila, -N-morfolinila, -N-piperazino-N-metila, -2-piridinila, -3-piridinila, -4-piridinila, -2-pirimidinila, ou -4-pirimidinila, desde, contudo, onde X é -S- e n é 0 ou 1, então R5 não é -N(R2)(C₁-C₆) alquila (opcionalmente substituído por de um a três halogênios), -N(R2)((C₃-C₇)cicloalquila), -N(R2)(-CH₂-fenila), -N-pirrolidinila, -N-piperidinila, -N-morfolinila, ou -N-piperazino-N-metila;

R6 é independentemente -H ou -CH₃; e R7 é independentemente -H ou -CH₃.

10 Em outra concretização a presente invenção é um composto representado estruturalmente pela Fórmula I:



(I)

ou seus sais farmacologicamente aceitáveis, em que:

R1 é independentemente

15 -N(R2)(R3), -N(R2)SO₂-fenila (em que o fenila é opcionalmente substituído por R4), -N(R2)SO₂(CH₂)fenila (em que o fenila é opcionalmente substituído por R4), -N-pirrolidinila (em que o pirrolidina é opcionalmente substituído por R4), -N-piperidinila (em que o piperidina é opcionalmente substituído por R4), -N-morfolinila, -N(R2)C(O)NH(R3), -C(O)N(R2)(R3), -SO₂N(R2)(R3), -SO₂N-pirrolidinila (em que o pirrolidina é
20 opcionalmente substituído por R4), -SO₂N-piperidinila (em que o piperidina é opcionalmente substituído por R4), -SO₂N-morfolinila, ou -X(CH₂)_n(R5)

(em que X = -S- ou -CH₂- e n é 0, 1, 2, 3, ou 4);

R2 é independentemente -H, ou -(C₁-C₄) alquila;

R3 é independentemente -(C₁-C₆) alquila, -(C₂-C₄) alquilen-

N-pirrolidinila, -(C₂-C₄) alquilenos-N-piperidinila, -(C₂-C₄) alquilenos-N-morfolinila, -(C₁-C₄) alquilenos-2-piridinila, -(C₁-C₄) alquilenos-3-piridinila, ou -(C₁-C₄) alquilenos-4-piridinila;

R4 é independentemente -CH₃, -CF₃, -CN, ou -SO₂Me;

5 R5 é independentemente -N(R₂)(C₁-C₆) alquila - N(R₂)(cicloalquila), -N(R₂)(CH₂-fenila), -N-pirrolidinila, -N-piperidinila, -N-morfolinila, -N-piperazino-N-metila, -2-piridinila, -3-piridinila, -4-piridinila, -2-pirimidinila, ou -4-pirimidinila, Desde, contudo, onde X é -S- e n é 0 ou 1, então R5 não é -N(R₂)(C₁-C₆) alquila, -N(R₂)(cicloalquila), -
10 N(R₂)(CH₂)fenila, -N-pirrolidinila, -N-piperidinila, -N-morfolinila, ou -N-piperazino-N-metila; R6 é independentemente -H, ou -(C₁-C₃) alquila; R7 é independentemente -H, ou -(C₁-C₃) alquila.

Proporciona-se concretizações adicionais da invenção, em que cada uma das concretizações descritas aqui, acima, é restringida
15 adicionalmente como descrito nas preferências a seguir. Especificamente, cada uma das preferências abaixo é combinada independentemente com cada uma das concretizações acima, e a combinação particular proporciona outra concretização em que a variável indicada na preferência é restringida de acordo com a preferência.

20 Em uma concretização preferida R1 é -N(R₂)(R₃), -N(R₂)SO₂-fenila (em que o fenila é opcionalmente substituído por R4), -N(R₂)SO₂-(CH₂-fenila) (em que o fenila é opcionalmente substituído por R4), -N-pirrolidinila (em que o pirrolidina é opcionalmente substituído por R4), -N-piperidinila (em que o piperidina é opcionalmente substituído por R4), -N-morfolinila, ou -N(R₂)C(O)NH(R₃). Em uma concretização preferida R1 é -
25 C(O)N(R₂)(R₃). Em uma concretização preferida, R1 é -SO₂N(R₂)(R₃), -SO₂-N-pirrolidinila (em que o pirrolidina é opcionalmente substituído por R4), -SO₂-N-piperidinila (em que o piperidina é opcionalmente substituído por R4), ou -SO₂-N-morfolinila.

Em uma concretização preferida R1 é -X-(CH₂)_n-R5 (em que X = -S- e n é 0, 1, 2, 3, ou 4), em que quando n é 0, então (CH₂)_n é uma ligação; desde que, contudo, onde X é -S- e n é 0 ou 1, então R5 não é -N(R2)(C₁-C₆) alquila, -N(R2)(C₃-C₇cicloalquila), -N(R2)(CH₂) fenila, -N-pirrolidinila, -N-piperidinila, -N-morfolinila, ou -N-piperazino-N-metila. Em uma concretização preferida R1 é -X-(CH₂)_n-R5 (em que X = -CH₂- e n é 0, 1, 2, 3, ou 4), em que quando n é 0, então (CH₂)_n é uma ligação; desde que, contudo, onde X é -S- e n é 0 ou 1, então R5 não é -N(R2)(C₁-C₆) alquila, -N(R2)((C₃-C₇)cicloalquila), -N(R2)(CH₂) fenila, -N-pirrolidinila, -N-piperidinila, -N-morfolinila, ou -N-piperazino-N-metila.

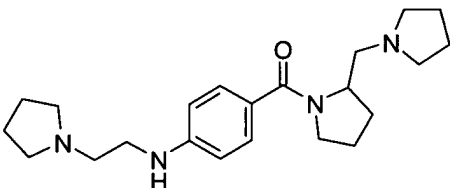
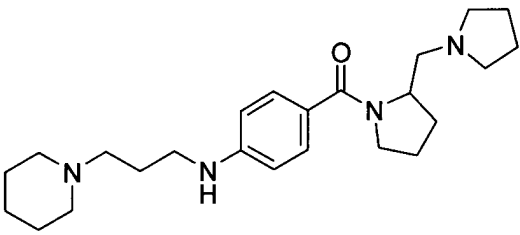
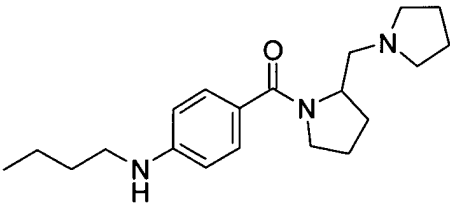
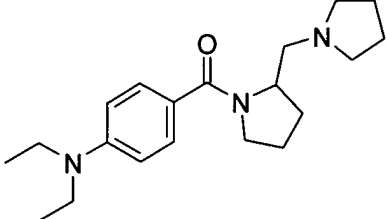
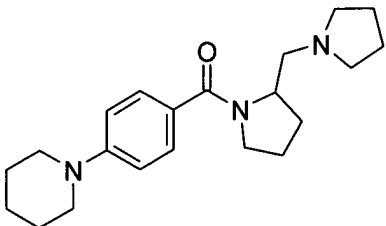
Em uma concretização preferida R1 é independentemente
 -N(H)-CH₂-CH₂-N-pirrolidinila; -N(H)-CH₂-CH₂-CH₂-N-piperidinila; -N(H)-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃; -NC-CH₂-CH₃)C-CH₂-CH₃); -N-piperidinila;
 -N(H)-C(O)-N(H)-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃; -SO₂-NC-CH₂CH₃)C-CH₂CH₃); -NC-CH₃)C-CH₃); -CH₂-CH₂-N(H)C-ciclopentila);
 -CH₂-CH₂-CH₂-NCH(-ciclopentila); -CH₂-CH₂-N(H)(-CH₂-fenila); -CH₂-CH₂-N-piperidinila; -CH₂-CH₂-N-pirrolidinila; -CH₂-CH₂-CH₂-N-pirrolidinila; -CH₂-CH₂(-N-piperazinil-N-metila); -CH₂-CH₂-NC-CH₂-CH₃)(-CH₂-CH₃); -C(O)N(H)(-CH₂-CH₂-CH₂(-N-pirrolidinila); -SO₂-N-pirrolidinila; -SO₂-N-morfolinila; -SO₂-N-pirrolidinil-3-SO₂CH₃; -N(H)(-SO₂-CH₂-fenila); -N(H)(-SO₂-fenil-4-SO₂CH₃); -N(-CH₃)(-SO₂-fenil-4-SO₂CH₃); -S-CH₂-CH₂-CH₂-4-piridinila; -S-CH₂-CH₂-CH₂-3-piridinila; -S-4-piridinila; -C(O)N(H)-CH₂-CH₂-3-piridinila; -S-4-pirimidinila; e -S-3-piridinila.

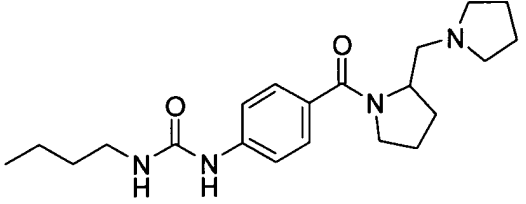
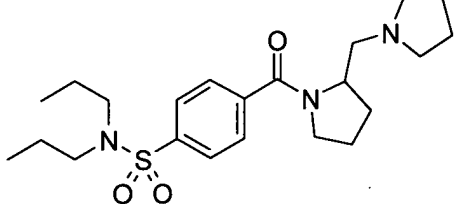
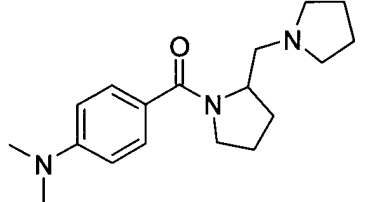
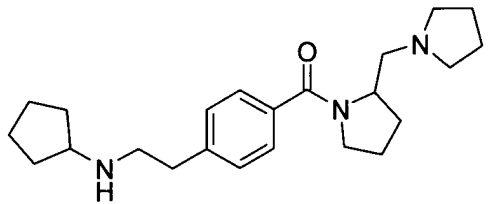
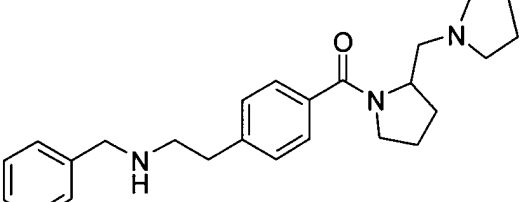
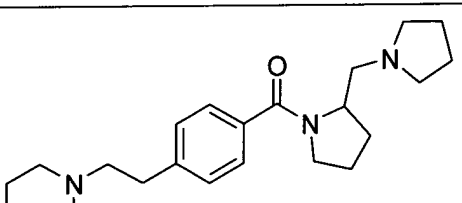
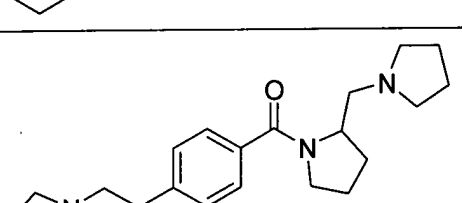
De preferência, R2 é -H. De preferência R2 é -(C₁-C₃) alquila. De preferência R2 é metila ou etila. De preferência R3 é -(C₁-C₆) alquila (opcionalmente substituído por de um a três halogênios). De preferência R4 é -SO₂CH₃. De preferência X é -S-. De preferência n é 2 ou 3. De preferência R6 é -H. De preferência R7 é -H. De preferência R6 é -H e R7 é -H. De

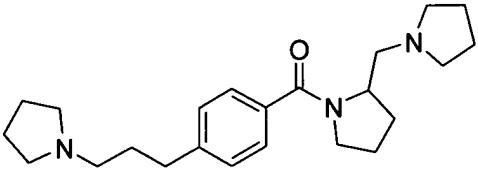
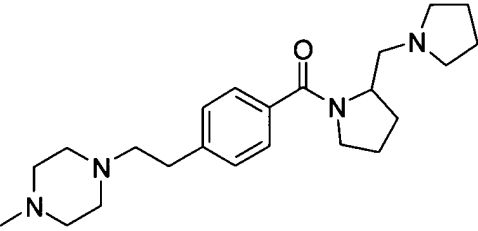
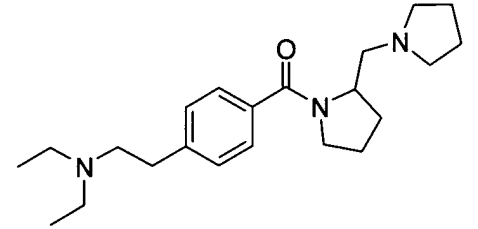
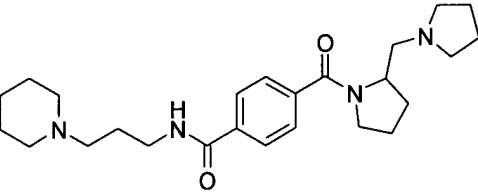
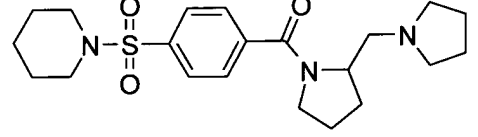
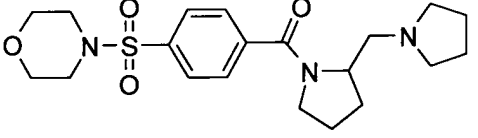
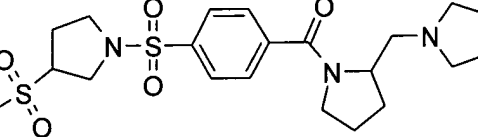
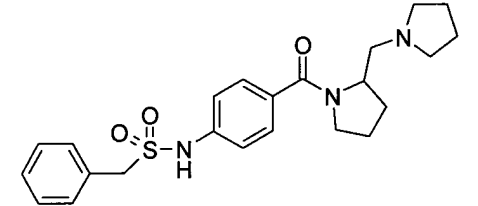
preferência R6 e R7 são independentemente -H ou -CH₃. De preferência R6 é -CH₃ e R7 é -H.

5 Adicionalmente concretizações da invenção incluem os compostos de fórmulas de X1 a X28, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. Uma concretização adicional da invenção compreende quaisquer preparações intermediárias inéditas descritas aqui que são úteis para a preparação de antagonistas ou agonistas invertidos de receptor de H₃ de histamina de fórmulas I, ou de X1 a X28.

Tabela 1:

Número da fórmula	Estrutura
X1	
X2	
X3	
X4	
X5	

Número da fórmula	Estrutura
X6	
X7	
X8	
X9	
X10	
X11	
X12	

Número da fórmula	Estrutura
X13	
X14	
X15	
X16	
X17	
X18	
X19	
X20	

Número da fórmula	Estrutura
X21	
X22	
X23	
X24	
X25	
X26	
X27	

A presente invenção proporciona adicionalmente um antagonista ou agonista invertido de Fórmula I que é caracterizado por apresentar pouca ou nenhuma afinidade pelo receptor de histamina GPR v53.

Devido à interação com o receptor de H3 de histamina, os presentes compostos são úteis no tratamento de uma ampla faixa de condições e distúrbios em que uma interação com o receptor de H3 de histamina é benéfica. Assim, os métodos desta invenção compreendem uma administração 5 profilática e terapêutica de um composto ou composição farmacêutica de Fórmula I. A presente invenção também proporciona uma composição farmacêutica que compreende um composto de Fórmula I e um veículo farmacêuticamente aceitável. Formulações farmacêuticas de Fórmula I podem proporcionar um método de incrementar seletivamente níveis de histamina em 10 células, ou de incrementar a liberação de histamina por células, por meio de contato das células com um antagonista ou agonista invertido do receptor de H3 de histamina, em que o antagonista ou agonista invertido é um composto de Fórmula I.

Assim, os compostos ou composições farmacêuticas de fórmula I podem ser usados, por exemplo, para prevenir, tratar e/ou aliviar 15 doenças ou condições do sistema nervoso central, o sistema nervoso periférico, o sistema cardiovascular, o sistema pulmonar, o sistema gastrointestinal e o sistema endocrinológico, ao mesmo tempo que reduzem e ou eliminam um ou mais dos efeitos colaterais indesejados associados com os 20 tratamentos correntes.

Adicionalmente, a presente invenção proporciona a um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica que compreende um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um veículo, diluente, ou 25 excipiente farmacêuticamente aceitável; para uso na inibição do receptor de H3 de histamina; para uso na inibição de uma resposta celular mediada com receptor de H3 de histamina em um mamífero; para uso no incremento da liberação de neurotransmissores regulados com receptor de H3 em um mamífero; para uso no tratamento de uma doença que provém de excessiva

atividade de receptor de H3 de histamina; e para uso no tratamento de distúrbios do sistema nervoso em um mamífero incluindo, embora sem limitação, obesidade, distúrbios cognitivos, distúrbios do déficit de atenção, processos de memória, demência e distúrbios da cognição, como mal de
5 Alzheimer e distúrbio de hiperatividade déficit de atenção; distúrbio bipolar, déficits cognitivos em déficits psiquiátricos, déficits de memória, déficits do aprendizado, demência, deficiência cognitiva branda, enxaqueca, alteração do humor e da atenção, enjôo causado por movimento, inflamação neurogênica, distúrbio compulsivo obsessivo, doença de Parkinson, esquizofrenia,
10 depressão, ataques apopléticos ou convulsões; distúrbios do sono, como narcolepsia; disfunção vestibular, como doença de Meniere, dor, abuso de droga, depressão, epilepsia, jet lag [disfunção causada por troca de fuso horário], estado de vigília, síndrome de Tourette, e vertigem.

A presente invenção refere-se adicionalmente ao uso de um
15 composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica que compreende um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e um veículo, diluente, ou excipiente farmacologicamente aceitável; para a fabricação de um medicamento para inibir o receptor de H3 de histamina; para a fabricação de
20 um medicamento para inibir uma resposta celular mediada com receptor de H3 de histamina em um mamífero; para a fabricação de um medicamento para incrementar a liberação de neurotransmissores regulados com receptor de H3 no cérebro de um mamífero; para a fabricação de um medicamento para tratar uma doença proveniente de excessiva atividade de receptor de H3 de
25 histamina; para a fabricação de um medicamento para tratar distúrbios cognitivos em um mamífero; e para a fabricação de um medicamento para tratar distúrbios do sistema nervoso em um mamífero incluindo, embora sem limitação, obesidade, distúrbios cognitivos, distúrbios do déficit de atenção, processos de memória, demência e distúrbios da cognição, como mal de

Alzheimer e distúrbio de hiperatividade déficit de atenção; distúrbio bipolar, déficits cognitivos em déficits psiquiátricos, déficits de memória,

déficits do aprendizado, demência, deficiência cognitiva branda, enxaqueca, alteração do humor e da atenção, enjôo causado por movimento, inflamação neurogênica, distúrbio compulsivo obsessivo, doença de Parkinson, esquizofrenia, depressão, epilepsia, e ataques apopléticos ou convulsões; distúrbios do sono, como narcolepsia; disfunção vestibular, como doença de Meniere, dor, abuso de droga, depressão, jet lag [disfunção causada por troca de fuso horário], estado de vigília, síndrome de Tourette, e vertigem.

10 Em outra concretização da invenção os presentes compostos são usados para a preparação de um medicamento para o tratamento de quaisquer condições e doenças mediadas com receptor de H3 de histamina.




A presente invenção proporciona adicionalmente; um método de tratar condições resultantes de excessiva atividade de receptor de H3 de histamina em um mamífero; um método de inibir a atividade de receptor de H3 de histamina em um mamífero; um método de inibir uma resposta celular mediada com receptor de H3 de histamina em um mamífero; um método para incrementar a liberação de neurotransmissores regulados com receptor de H3 no cérebro de um mamífero; um método de tratar distúrbios cognitivos em um mamífero; um método de tratar distúrbios do sistema nervoso em um mamífero incluindo, embora sem limitação, obesidade, distúrbios cognitivos, atenção e distúrbios do déficit de atenção, processos de memória, déficits do aprendizado, demência, mal de Alzheimer, distúrbio de hiperatividade déficit de atenção, doença de Parkinson, esquizofrenia, depressão, epilepsia, e ataques apopléticos ou convulsões; em que referidos métodos compreendem administrar a um mamífero que necessita de referido tratamento uma quantidade inibidora de receptor de H3 de histamina de um composto de Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farmacêutica que compreende um composto de Fórmula I, ou um

sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um veículo, diluente, ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

A presente invenção proporciona adicionalmente um método de tratar condições resultantes de excessiva atividade de receptor de H3 de histamina em um mamífero compreendendo administrar a um mamífero que necessita de referido tratamento uma quantidade inibidora de receptor de H3 de histamina de uma composição farmacêutica que compreende um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um veículo, diluente, ou excipiente farmacêuticamente aceitável. Adicionalmente, uma composição farmacêutica de Fórmula I pode ser útil no tratamento ou prevenção de um distúrbio ou doença em que a modulação da atividade de receptor de H3 de histamina tem um efeito benéfico. A presente invenção proporciona adicionalmente um antagonista ou agonista invertido de Fórmula I que é caracterizado por apresentar maior afinidade pelo receptor de H3 de histamina em comparação com a afinidade pelos receptores H1R, H2R, ou H4R de histamina. Em outra concretização adicional da invenção os presentes compostos são usados para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de um distúrbio do dispêndio de energia ou de regulação do apetite. Em uma concretização adicional da invenção, tratamento de um paciente com os presentes compostos é combinada com dieta e/ou exercício. Em outra concretização os compostos intermediários são úteis para preparar compostos finais da invenção. Adicionalmente, as concretizações da presente invenção incluem a síntese dos exemplos indicados aqui por meio de métodos incluídos aqui, e suplementados por métodos conhecidos na arte, para criar ligantes de topografia de emissão de pósitron (PET) ligantes que se ligam aos receptores de H3 de histamina e são úteis para diagnóstico por imagem com PET.

A invenção também inclui tautômeros, enantiômeros e outros estereoisômeros dos compostos. Assim, como o sabe alguém versado na arte,

podem existir determinadas arilas em formas tautoméricas. Referidas variações são consideradas como abrangidas pelo escopo da invenção. Deve-se compreender que, como usado aqui, referências aos compostos de Fórmula I também devem incluir os sais farmacêuticos, enantiômeros e misturas racêmicas dos mesmos. Os compostos da presente invenção podem ser quirais, e pretende-se incluir no escopo da invenção que quaisquer enantiômeros, como enantiômeros separados, puros ou parcialmente purificados ou misturas racêmicas dos mesmos.

A designação  refere-se a uma ligação que protuberá à frente saindo do plano da página. A designação  refere-se a uma ligação que protuberá para trás saindo do plano da página. A designação  refere-se a uma ligação em que a estereoquímica não é definida.

Os compostos de Fórmula I, quando existentes como uma mistura diastereomérica, podem ser separados em pares diastereoméricos de enantiômeros por meio de, por exemplo, cristalização fracionada de um solvente vantajoso, como metanol ou acetato de etila, ou uma mistura dos mesmos. O par de enantiômeros assim obtidos pode ser separado em estereoisômeros individuais por meios convencionais, por exemplo por meio do uso de um ácido opticamente ativo como um agente de separação.

Alternativamente, qualquer enantiômero de um composto de Fórmula I pode ser obtido por meio de síntese estereoespecífica usando-se materiais de partida ou reagentes opticamente puros de configuração conhecida ou através de síntese enantiosseletiva.

Os estereoisômeros e enantiômeros de compostos de Fórmula I podem ser preparados por alguém com prática ordinária na arte usando-se técnicas e processos bem conhecidos, como aqueles divulgados por J. Jacques, *et al*, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley e Sons, Inc., 1981, e E.L. Eliel e S.H. Wilen", Stereochemistry of Organic Compounds", (Wiley-Interscience 1994), e Pedido de Patente Europeu nº EP-

A- 838448, publicado em 29 de abril de 1998.

Os compostos da presente invenção podem formar solvatos com solventes convencionais de baixo peso molecular usando-se métodos bem conhecidos pela pessoa versada na arte. Referidos solvatos também são considerados como compreendidos pelo escopo da presente invenção.

A invenção também compreende pró-drogas dos presentes compostos, que, quando administrados, sofrem conversão química por meio de processos metabólicos antes de se tornarem substâncias farmacologicamente ativas. Em geral, referidas pró-drogas serão derivados funcionais de presentes compostos, que são facilmente convertíveis *in vivo* a um composto da presente invenção. Procedimentos convencionais para a seleção e preparação de derivados de pró-drogas vantajosas encontram-se descritos, por exemplo, em "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Os compostos de Fórmula I podem ser preparados por alguém com prática ordinária na arte de acordo com uma variedade de procedimentos, em que alguns dos quais são ilustrados nos procedimentos e esquemas apresentados abaixo. A ordem particular de etapas requeridas para produzir os compostos de Fórmula I depende do composto particular a ser sintetizado, do material de partida, e da probabilidade relativa das porções substituídas. Os reagentes ou materiais de partida são facilmente obteníveis por alguém com prática na arte, e, se não forem comercialmente obteníveis, podem ser facilmente sintetizados por alguém com prática ordinária na arte seguindo procedimentos convencionais comumente empregados na arte, juntamente com os vários procedimentos e esquemas apresentados abaixo.

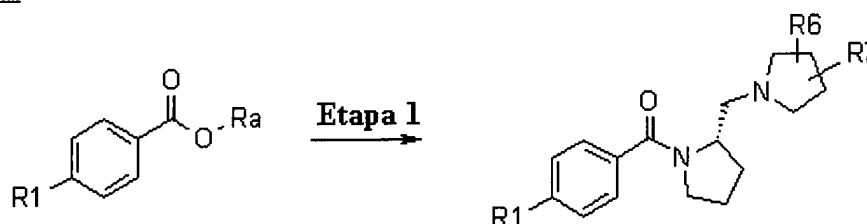
Os Esquemas, Procedimentos, Preparações e Exemplos a seguir são fornecidos para melhor elucidar a prática da presente invenção e não deveriam ser interpretados de qualquer forma que possa limitar o escopo da mesma. Aqueles versados na arte haverão de reconhecer que é possível

realizar várias modificações sem afastar-se do espírito e escopo da invenção. Todas as publicações mencionadas na descrição são indicativas do nível daqueles versados na arte a que esta invenção se refere.

Os termos e abreviaturas usadas nas presentes Preparações e Exemplos têm seus significados normais, exceto se indicado de outra forma. Por exemplo, como usado aqui, os termos a seguir têm os significados indicados; "min" refere-se a minutos; "h" ou "hr" refere-se a horas; "TLC" refere-se a cromatografia de camada fina; "HPLC" refere-se a cromatografia líquida de alto desempenho; "R_f" refere-se a fator de retenção; "R_t" refere-se a tempo de retenção; "δ" refere-se a parte por milhão campo-abaixo do tetrametilsilano; "MS" refere-se a espectrometria de massa; "MS(ES)" refere-se a espectrometria de massa de spray de elétrons; "APCI" refere-se a ionização química atmosférica; "UV" refere-se a espectrometria ultravioleta; "RMN ¹H" refere-se a espectrometria de ressonância magnética nuclear do próton; "RT" refere-se à temperatura ambiente; "PS-Trisamina" é Tris-(2-aminoetil)amina poliestireno; "PS- Carbodiimida" ou "PS-CDI" refere-se a N-cicloexilcarbodiimida-N'-propiloximetil poliestireno; "PS-DIEA" refere-se a N,N-(Diisopropil)aminometilpoliestireno (agente antiestático inorgânico a 1 %); "PS-DMAP" refere-se a N-(metilpolistireno)-4-(metilamino) piridina; "Boc" ou "BOC" referem-se a t-butil carbamato; "HOBt" é 1-hidrobenzotriazol; "MeOH" refere-se a metanol; "DMF" refere-se a dimetilformamida; "EtOAc" refere-se a acetato de etila.

Esquemas gerais:

Esquema A



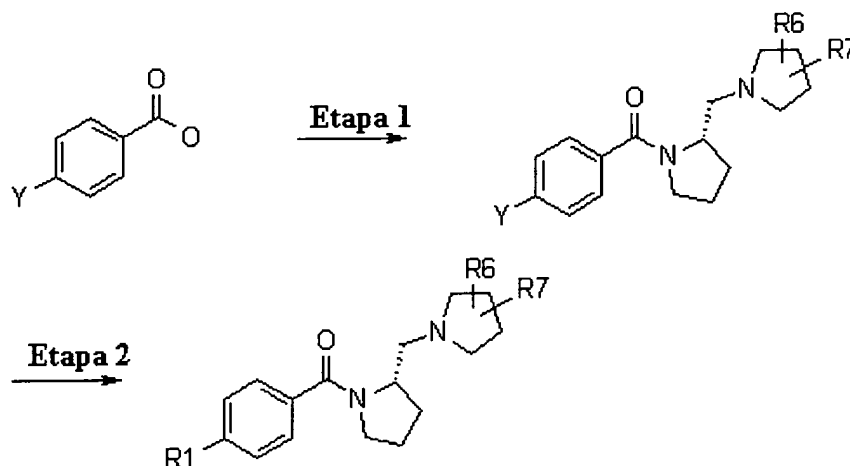
No Esquema A, R_a é H, ou os sais de ácido correspondentes. No Esquema 1, Etapa 1 os ácidos carboxílicos ou o sal de lítio, sódio ou

potássio do ácido em que R_a podem ser H, Li, Na ou K são convertidos às amidas correspondentes usando-se um número de métodos de acoplamento diferentes conhecidos na literatura. Alguns destes métodos encontram-se descritos em Klausner & Bodansky, *Synthesis*, 1972, 9, 453-463.

5 Por exemplo, ácido 4-(piperidino-1-sulfonil)-benzóico (em que $R_1 = 4$ -(piperidino-1-sulfonila) ou o sal de sódio ou lítio correspondente é suspenso em um solvente orgânico vantajoso, como diclorometano, DMF ou misturas dos mesmos. Adiciona-se um agente de acoplamento de amida vantajoso, i.e. TBTU, ou HATU, ou EDC, DCC, etc., seguido de HOBt, etc.,
10 à temperatura ambiente. Neste caso, adiciona-se à mistura uma base de amina, como diisopropiletil amina e amina vantajosa, (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina. A mistura é agitada à temperatura ambiente durante um período de 8 a 48 horas. A reação é extinta por meio de adição de água. A mistura resultante pode ser extraída, concentrada e purificada de
15 acordo com técnicas bem conhecidas na arte.

Alternativamente o cloreto de ácido correspondente pode ser formado a partir do ácido correspondente ou sal do mesmo usando-se cloreto de tionila ou cloreto de oxalila e algumas poucas gotas de DMF, e tratado com uma amina vantajosa dando a amida desejada.

20 Por exemplo, 1,00 g de ácido 4-(2-cloroetil)benzóico (em que $R_1 = 4$ -(2-cloroetila)) é dissolvido em 10 ml de cloreto de tionila e agitados em refluxo durante um período de 1 a 12 horas e o excesso de cloreto de tionila é removido em vácuo. O resíduo é dissolvido em um solvente vantajoso neste caso CH_2Cl_2 para preparar uma solução de cloreto de ácido e
25 é adicionado a uma solução de uma amina vantajosa neste caso (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina e um aglutinador de próton, i.e. trietilamina em CH_2Cl_2 . A mistura é agitada à temperatura ambiente durante um período de 30 minutos a 12 horas. A mistura resultante pode ser concentrada, extraída, e purificada de acordo com técnicas bem conhecidas na arte.

Esquema B

No Esquema B, Y é qualquer grupo que contém um grupo funcional que pode ser modificado adicionalmente a R1 via alquilação, acilação, oxidação, redução, sulfonilação, deslocamento, etc. No Esquema B, Etapa 1, os ácidos carboxílicos são convertidos às pirrolidinilmetilpirrolidinamidas por meio dos métodos descritos no Esquema A (etapa 1).

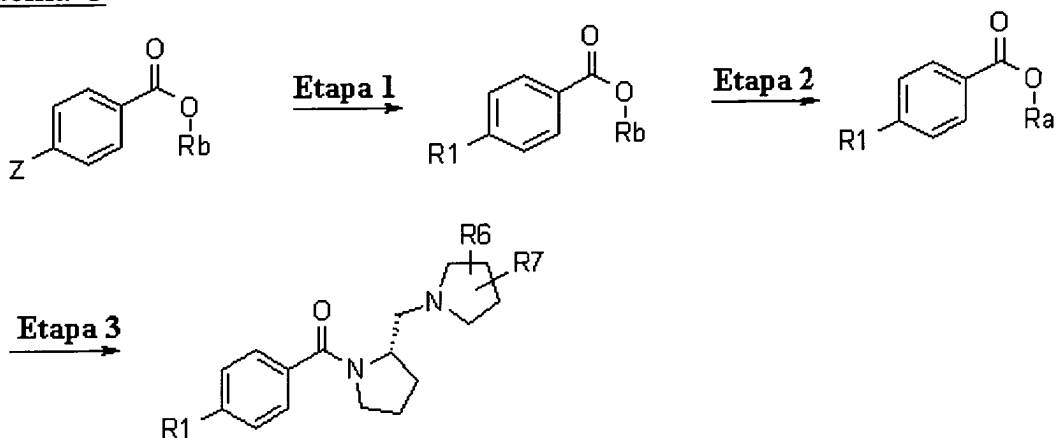
Por exemplo, (4-fluoro-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona (em que Y = F) é tratado com um nucleófilo vantajoso, neste caso, 2-pirrolidin-1-il-etilamina em um solvente vantajoso, como DMSO e 33 % de KF/Al₂O₃ e a reação é aquecida durante de 1 a 3 dias dando [4-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-fenil]-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona.

Por exemplo, 4-(2-cloro-etil)-fenil]-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona (em que Y = 2-cloroetila) é tratada com um nucleófilo vantajoso, neste caso, ciclopentilamina em um solvente vantajoso, como DMF e com NaI e a reação é aquecida durante de 1 a 3 dias dando [4-(2-ciclopentilamino-etil)-fenil]-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona.

Por exemplo, (4-bromo-fenil)-(2-pirrolidm-1-ilmetil-pirrolidin-il)metanona (em que Y = Br) é tratado com um nucleófilo vantajoso, neste caso, 4-mercaptopiridina em um solvente vantajoso, como

DMF com carbonato de potássio e a reação é aquecida em refluxo durante de 1 a 3 dias dando [4-(piridin-4-ilsulfanil)-fenil]-(2-pirrolidm-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona.

Esquema C



5 No Esquema C, Z = NH₂ ou SH e Rb pode ser, mas sem limitação, os metil, etil, ou benzil ésteres correspondentes. No Esquema C, Etapa 1 (em que Z = NH₂) o grupo amino pode ser convertido a R1 por meio de acilação, sulfonilação, alquilação, ou deslocamento.

10 Por exemplo, metil éster do ácido 4-amino-benzóico é tratado com um halogeneto de sulfonila, neste caso cloreto de 4-metanossulfonila benzenossulfonila, em um solvente vantajoso, como uma mistura a 1:1 de diclorometano e piridina à temperatura ambiente durante de 2 a 24 horas dando metil éster do ácido 4-(4-metanossulfonil-benzenossulfonilarnino)-benzóico.

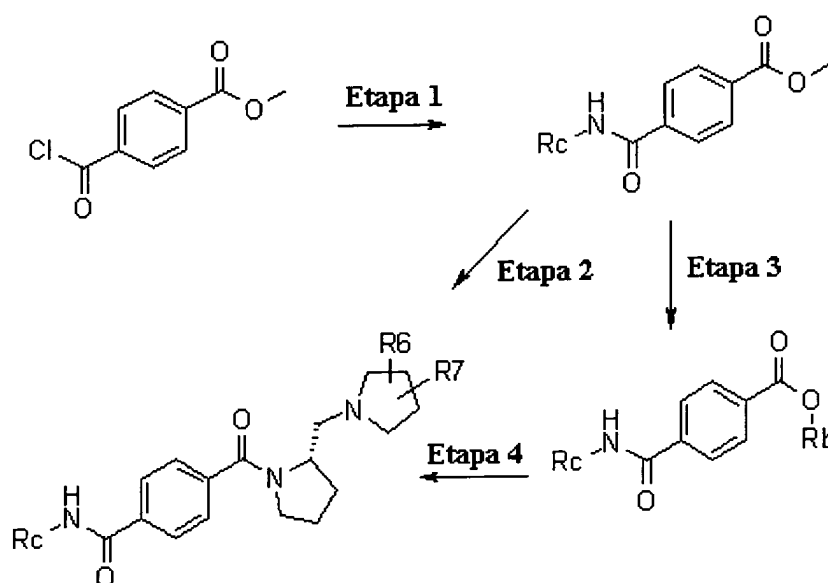
15 Alternativamente, onde Z = SH, o grupo tiol pode ser convertido a R1 por meio de alquilação com um halogeneto de alquila ou alquil éster de metanossulfonila. Por exemplo, metil éster do ácido 4-mercapto- benzóico é tratado com um agente alquilador, neste caso 3-piridin-4-il-propil éster do ácido metanossulfônico, preparado por meio de sulfonilação do álcool) em um solvente vantajoso, como DMF, na presença de 20 carbonato de potássio e aquecido durante de 2 a 24 horas dando metil éster do ácido 4-(3-piridin-4-il-propilsulfanil)-benzóico.

No Esquema C, Etapa 2, os ésteres resultantes (em que Rb =

Me, Et, Bz etc.), podem ser saponificados usando-se condições convencionais dando os ácidos carboxílicos correspondentes, ou o sal de lítio, sódio ou potássio do ácido, em que R_a pode ser H, Li, Na ou K. Por exemplo, metil éster do ácido 3-(1-metanossulfonil-piperidin-4-ilmetil)-benzóico é dissolvido em um solvente vantajoso, como MeOH ou dioxano e adiciona-se LiOH 1 M. A mistura de reação é agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro ou pode ser aquecida a 50°C durante de 30 minutos a 18 horas. O solvente é removido em vácuo e o ácido ou sal isolado de acordo com técnicas bem conhecidas na arte.

10 No Esquema C, Etapa 3, os ácidos carboxílicos ou os sais de lítio, sódio ou potássio correspondentes (em que $R_a=H, Li, Na, K$) são convertidos às pirrolidinilmetilpirrolidina amidas por meio dos métodos descritos no Esquema A, Etapa 1.

Esquema D



15 No Esquema D, R_c é um grupo alquila' de tal sorte que $C(O)NHR_c = R_1$. No Esquema D, Etapa 1, o cloreto de ácido é acilado com um grupo alquila dando uma amida.

20 Por exemplo, cloreto de monometil éster de ácido tereftálico é tratado com uma alquilamina, neste caso 3-piperidinopropilamina, e trietilamina, em um solvente vantajoso, como diclorometano, à temperatura

ambiente durante de 1 a 12 horas para proporcionar a amida desejada, metil éster do ácido N-(3-piperidin-1-il-propil)-tereftalâmico.

No Esquema D, Etapa 2, o metil éster é convertido diretamente à amida de pirrolidina por meio de tratamento com 1-(2-
5 pirrolidinilmetil)pirrolidina e trimetil alumínio em um solvente vantajoso, como tetraidrofurano. A mistura é agitada à temperatura ambiente durante de 2 a 24 horas dando N-(3-piperidin-1-il-propil)-4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-carbonil)-benzamina.

Alternativamente, no Esquema D, Etapa 3, o metil éster pode
10 ser saponificado aos correspondentes ácidos carboxílicos ou o sal de lítio, sódio, ou de potássio do ácido (em que $R_b = H, Li, Na, \text{ ou } K$) como descrito No Esquema C (Etapa 2).

No Esquema D, Etapa 3, os ácidos carboxílicos ou os
15 correspondentes sais de lítio, sódio ou potássio (em que $R_b = H, Li, Na, K$) são convertidos às amidas de pirrolidinilmetilpirrolidina por meio dos métodos descritos no Esquema A, Etapa 1.

Preparações e Exemplos:

Intermediário 1

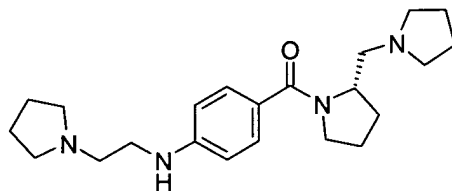
(4-Fluoro-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona

20 (S)(+)-1-(2-Pirrolidinilmetil)pirrolidina (1,07 g, 6,93mmol) e trietilamina (763 mg, 7,56 mmol) são dissolvidos em diclorometano (20 ml) e resfriados a 0°C.

Cloreto de 4-fluorobenzoíla (1,00 g, 6,3 mmol) em
25 diclorometano (2 ml) é adicionado à mistura a 0°C e isto é agitado à temperatura ambiente durante 3 h. A mistura de reação é lavada com salmoura, secada sobre Na_2SO_4 , e evaporada. O resíduo é purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel ($CH_2Cl_2:2M NH_3$ em MeOH = 40:1) dando 1,45 g (83 %) do composto título. MS (APCI+) 277(M+1)⁺.

Exemplo 1

[4-(2-Pirrolidin-1-il-etilamino)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona

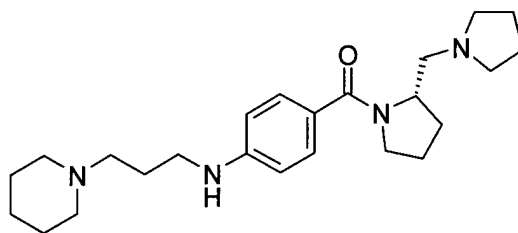


Procedimento A:

(4-Fluoro-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-
 5 metanona (352 mg, 1,27 mmol) e 2-pirrolidin-1-il-etilamina (913 mg, 8,0
 mmol) são combinados em um frasco de 4,0 ml com DMSO (2 ml), seguido
 de adição de 33 % KF/Al₂O₃ (320 mg). O frasco é aquecido a 160°C durante 3
 dias. A mistura de reação é filtrada e o filtrado é diluído com CH₂Cl₂, lavado
 com salmoura, secado sobre Na₂SO₄, e evaporado. O material bruto é
 10 purificado por meio de cromatografia em sílica-gel (CH₂Cl₂:2M NH₃ em
 MeOH = 20:1) dando 69 mg (15 %) do composto título. MS (APCI+)
 371(M+1)⁺.

Exemplo 2

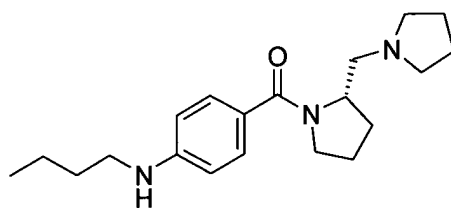
15 [4-(3-Piperidin-1-il-propilamino)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



(S)-[4-(3-Dietilamino-propilamino)-fenil]-(2-pirrolidin-1-ilmetil-
 pirrolidin-1-il)-metanona é preparada a partir de (4-fluoro-fenil)-(2-
 pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona e 3-piperidina propilamina de
 uma maneira substancialmente similar ao Procedimento A. MS (APCI+) 399
 20 (M+H)⁺.

Exemplo 3

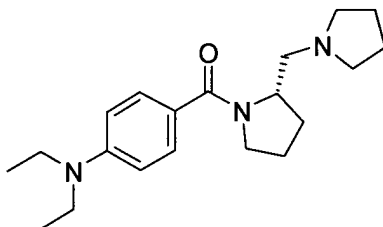
(4-Butilamino-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



(4-Butilamino-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona é preparada a partir de (4-fluoro-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona e n-butilamina de uma maneira substancialmente similar ao Procedimento A. MS (APCI+) 330 (M+H)⁺.

5 Exemplo 4

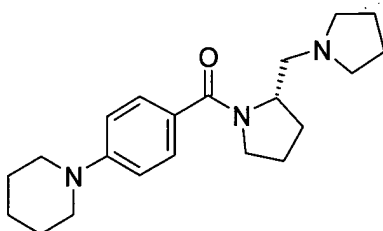
(4-Dietilamino-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



(4-Dietilamino-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona é preparado a partir de (4-fluoro-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona e dietilamina de uma maneira substancialmente similar ao Procedimento A. MS (APCI+) 330 (M+H)⁺.

Exemplo 5

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



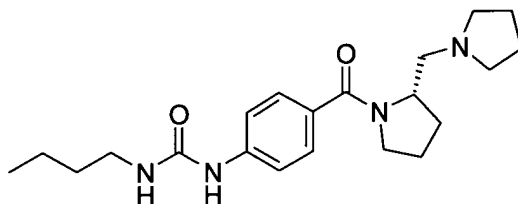
Procedimento B:

15 Ácido 4-piperidin-1-il benzóico (96 mg, 0,47 mmol), (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (86 mg, 0,56 mmol), e PS-carbodiimida (424 mg, 0,56 mmol) são colocados no frasco de reação com 5 % de DMF em diclorometano (5 ml) e bem misturados. O frasco de reação é fechado hermeticamente com uma tampa de Teflon e agitados à temperatura ambiente

durante 3 dias. A mistura de reação é filtrada e lavada com diclorometano. O filtrado é concentrado e o resíduo resultante purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (CH_2Cl_2 :2M NH_3 em MeOH = 45:1) dando 50 mg (31 %) do composto título. MS (APCI+) 342 (M+H)⁺.

5 Exemplo 6

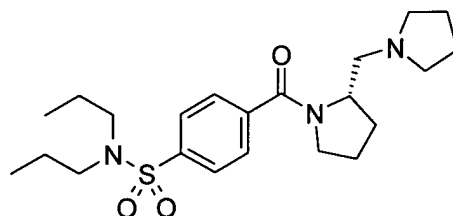
1-Butil-3-[4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-uréia



O composto título é preparado a partir de ácido 4-(3-butil ureído)benzóico (CAS 51739- 79-8) de uma maneira substancialmente similar ao Procedimento B. MS (APCI+) 373 (M+H)⁺.

10 Exemplo 7

N,N-Dipropil-4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-carbonil)-benzenossulfonamida

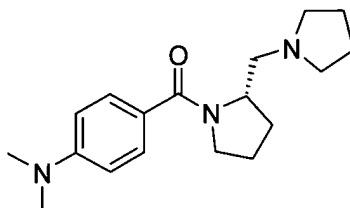


O composto título é preparado a partir de ácido 4-dipropil sulfanil benzóico de uma maneira substancialmente similar ao Procedimento B. MS (APCI+) 422 (M+H)⁺.

15

Exemplo 8

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



O composto título é preparado a partir de ácido 4-metilaminobenzóico de uma maneira substancialmente similar ao

Procedimento B. MS (APCI+) 302 (M+ H)⁺.

Intermediário 2

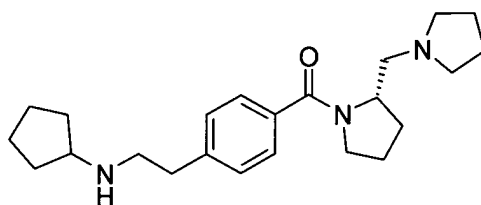
[4-(2-Cloro-etil)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona

Procedimento C:

5 Ácido 4-(2-cloroetil)benzóico (1,00 g, 5,4 mmol) é dissolvido em cloreto de tionila (6,0 ml) e agitados a 50°C durante 30 min. O excesso de cloreto de tionila é removido em vácuo e o resíduo é dissolvido em diclorometano (2 ml) para preparar uma solução de cloreto de ácido. Trietilamina (656 mg, 6,5 mmol) e (S)(+)-1-(2- pirrolidinilmetil)pirrolidina
10 (1,00 g, 6,5 mmol) são dissolvidos em diclorometano (30 ml) e resfriados a 0°C. A solução de cloreto de ácido solução é adicionada a esta mistura a 0°C e agitada à temperatura ambiente durante 2 h. A mistura de reação é diluída com CH₂Cl₂, lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄, e evaporada. O produto bruto é purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel
15 (CH₂Cl₂:2M NH₃ em MeOH = 40:1) dando 1,35 g (80 %) do composto título. MS (APCI+) 321 (M+H)⁺.

Exemplo 9

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



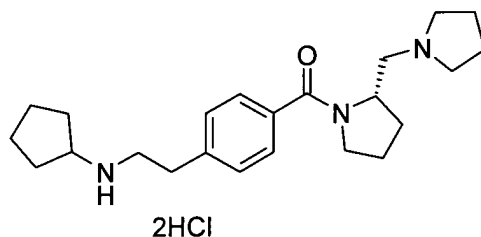
20 Procedimento D:

[4-(2-Cloro-etil)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona (190 mg, 0,59 mmol) e ciclopentilamina (151 mg, 1,77 mmol) são combinadas em um frasco de 4,0 ml com 5 % de DMF em tetraidrofurano (2 ml), seguido de adição de iodeto de sódio (10 mg). O frasco é fechada
25 hermeticamente com uma tampa de Teflon e aquecido a 100°C durante 3 dias e, depois, deixado resfriar à temperatura ambiente. A mistura de reação é

concentrada sob gás de nitrogênio e purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (CH_2Cl_2 :2M NH_3 em MeOH = 20: 1) dando 46 mg (22 %) do composto título. MS (APCI+) 370 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Exemplo 10

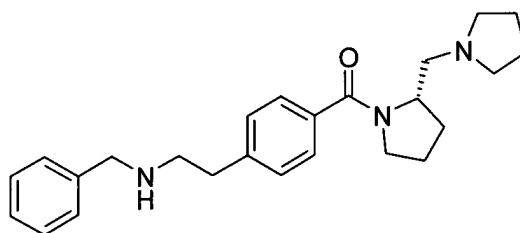
- 5 Dicloridrato de [4-(2-ciclopentilamino-etil)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)- metanona



- 10 [4-(2-Ciclopentilamino-etil)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona (100 mg) é dissolvido em éter e 1 equivalente de HCl 1M em éter é adicionado por gotejamento. O precipitado resultante é filtrado e secado sob vácuo dando o sal de dicloridrato (95 mg, 79 %). MS(ES+) 370,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Exemplo 11

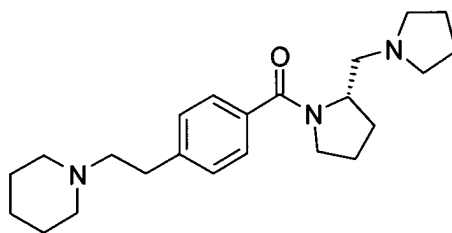
- [4-(2-Benzilamino-etil)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



- 15 Exemplo 12 é preparadas a partir de Intermediário 2 e benzilamina de uma maneira substancialmente similar ao Procedimento D. MS (APCI+) 392 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Exemplo 12

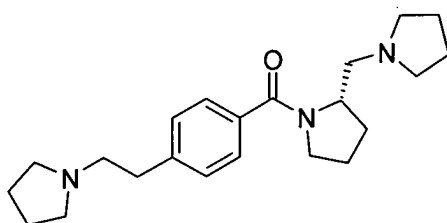
- 20 [4-(2-Piperidin-1-il-etil)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



Exemplo 12 é preparado a partir de Intermediário 2 e piperidina de uma maneira substancialmente similar ao Procedimento D. MS (APCI+) 370 (M+H)⁺.

Exemplo 13

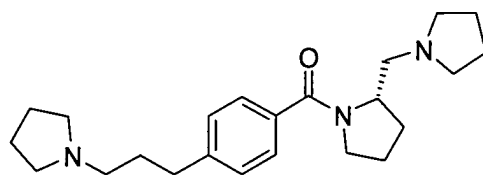
- 5 [4-(2-Pirrolidin-1-il-etil)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



Exemplo 13 é preparado a partir de Intermediário 2 e pirrolidina de uma maneira substancialmente similar ao Procedimento D. MS (APCI+) 356 (M+H)⁺.

- 10 Exemplo 14

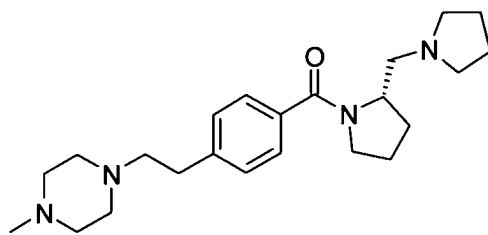
(S)-(2-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-[4-(3-pirrolidin-1-il-propil)-fenil]-metanona



- 15 Exemplo 14 é preparado a partir de ácido 4-(3-bromo-propil)-benzóico (CAS 6309-79; Schmid, C. R., *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9 (1999) 523) de uma maneira substancialmente similar ao Procedimento B e D. MS (APCI+) 370 (M+H)⁺.

Exemplo 15

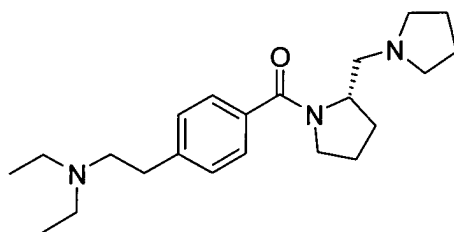
{4-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



Exemplo 15 é preparado a partir de Intermediário 2 e 1-metilpiperazina de uma maneira substancialmente similar ao Procedimento D. MS (APCI+) 385 (M+H)⁺.

Exemplo 16

5 [4-(2-Dietilamino-etil)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



Exemplo 16 é preparado a partir de Intermediário 2 e dietilamina de uma maneira substancialmente similar ao Procedimento D. MS (APCI+) 358 (M+H)⁺.

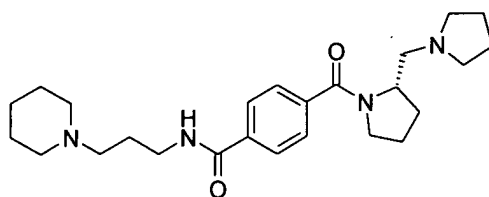
10 Intermediário 3

Metil éster do ácido N-(3-piperidin-1-il-propil)-tereftalâmico

Trietilamina (250 mg, 2,5 mmol) e 3-piperidinopropilamina (284 mg, 2,0 mmol) são dissolvidos em CH₂Cl₂ (5 ml). Cloreto de monometil éster de ácido tereftálico (197 mg, 2,0 mmol) em 2,0 ml de CH₂Cl₂ é adicionado à mistura. A mistura de reação é agitada à temperatura ambiente durante 2 h. A reação é diluída com CH₂Cl₂ e lavada com salmoura. A camada orgânica separada é secada sobre Na₂SO₄ e evaporada. O material bruto é purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (CH₂Cl₂:2M NH₃ em MeOH) dando 473 mg (78 %) do composto título. MS (APCI+) 305 (M+H)⁺.

Exemplo 17

N-(3-Piperidin-1-il-propil)-4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-

carbonil)-benzaminaProcedimento E:

(S)(+)-1-(2-Pirrolidinilmetil)pirrolidina (287 mg, 1,86 mmol) é dissolvido em tetraidrofurano seco (2 ml) e adiciona-se trimetilalumínio (0,92 ml, solução 2,0M em tolueno). A mistura é agitada à temperatura ambiente durante 1 h. Metil éster do ácido N-(3-piperidin-1-il-propil)-tereftalâmico (470 mg, 1,54 mmol) é dissolvido em tetraidrofurano (2 ml) e a solução é adicionada à mistura de reação e agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação é diluída com CH₂Cl₂ e lavada com salmoura. A camada orgânica separada é secada sobre Na₂SO₄ e evaporada. O material bruto é purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (CH₂Cl₂:2M NH₃ em MeOH = 10:1) dando 490 mg (74 %) do composto título. MS (APCI+) 427 (M+H)⁺.

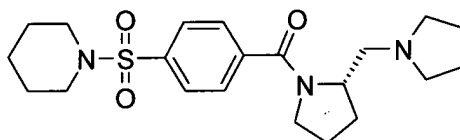
Intermediário 415 Ácido 4-(piperidino-1-sulfonil)-benzóicoProcedimento F:

Ácido 4-(clorosulfonil)benzóico (CAS 10130-89-9) (441 mg, 2,0 mmol) e trietilamina (202 mg, 2,0 mmol) são dissolvidos em diclorometano (20 ml) e agitados sob nitrogênio enquanto se adiciona piperidina (340 mg, 4,0 mmol) em diclorometano (5 ml) à mistura à temperatura ambiente. Após 18 h a mistura de reação é concentrada. O material bruto é tornado em calda em NaHCO₃ aquoso, lavado com éter de dietila, e separado. Adiciona-se acetato de etila à camada aquosa e o pH é ajustado em 2 com HCl 1N. As camadas são separadas e a camada aquosa é extraída com EtOAc (2x). Os extratos de EtOAc são combinados, lavados com salmoura, secados sobre Na₂SO₄ e evaporados. O resíduo é purificado

por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel (gradiente de 0 a 8 % de MeOH/ CH₂Cl₂) dando 350 mg (65 %) do composto título. MS (ES+) 270,1 (M+H)⁺.

Exemplo 18

5 [4-(Piperidino-1-sulfonil)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



Procedimento G:

Ácido 4-(piperidino-1-sulfonil)-benzóico (323 mg, 1,2 mmol) é agitada em 10 % de DMF/ CH₂Cl₂ como cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-carbodiimida (EDCI) (287 mg, 1,5 mmol) é adicionado de maneira parcelada. Adiciona-se hidroxibenzotriazol (203 mg, 1,5 mmol) e a reação é agitada à temperatura ambiente durante de 30 a 40 min. Adiciona-se N,N-diisopropiletilamina (0,47 ml, 2,7 mmol) e (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil) pirrolidina (CAS 51207-66-O) (154 mg, 1,0 mmol) e a reação é agitada durante 18 h. A reação é diluída com CH₂Cl₂, lavada com NaHCO₃ aquoso e salmoura, secada (Na₂SO₄), e concentrada em vácuo. A mistura bruta é purificada por meio de cromatografia em SCX (lavagem com MeOH, depois eluição com 2M de NH₃/MeOH) e cromatografia de coluna em sílica-gel (gradiente: 100 % de CH₂Cl₂ a 10 % de NH₃ 2M em MeOH/CH₂Cl₂) dando 250 mg (61 %) do composto título. (MS (ES+) 406,2 (M+H)⁺.

Intermediário 5

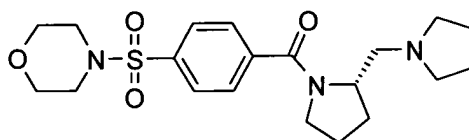
Ácido 4-(morfolina-4-sulfonil)-benzóico

O intermediário titular é preparado a partir de ácido 4-(clorosulfonil)benzóico (CAS 10130-89-9) (662 mg, 3,0 mmol) e morfolina (522 mg, 6,0 mmol) de uma maneira substancialmente similar ao Procedimento F dando 450 mg (55 %) do composto título. MS (ES+) 272,3,

(M+H)⁺.

Exemplo 19

[4-(Morfolino-4-sulfonil)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



5 O composto título é preparado a partir de ácido 4-(morfolino-4-sulfonil)-benzóico (407 mg, 1,5 mmol) e (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (CAS 51207-66-0)(193 mg, 1,2 mmol) de uma maneira substancialmente similar ao Procedimento G dando 175 mg (34 %) do composto título. MS(ES⁺) 408,3 (M+H)⁺.

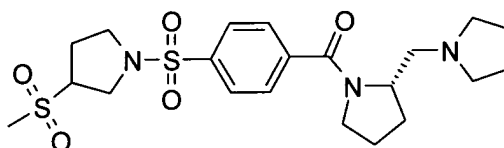
10 Intermediário 6

Ácido 4-(3-metanossulfonil-pirrolidina-1-sulfonil)-benzóico

O intermediário titular é preparado a partir de ácido 4-(clorosulfonil)benzóico (CAS 10130-89-9) (375 mg, 1,7 mmol) e 3-(metilsulfonil)pirrolidina (CAS 433980-62-2) (343mg, 2,3 mmol) de uma maneira substancialmente similar ao Procedimento F dando 250 mg (44 %) do composto título. MS (ES⁻) 332,0, (M-H)⁻.

Exemplo 20

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



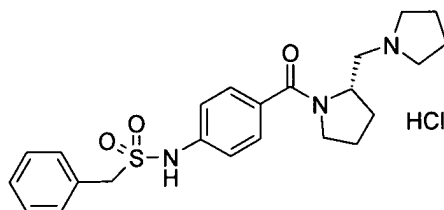
20 O composto título é preparado a partir de ácido 4-(3-metanossulfonil-pirrolidina-1-sulfonil)-benzóico (230 mg, 0,69 mmol) e (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (CAS 51207-66-0) (88 mg, 0,57 mmol) de uma maneira substancialmente similar ao Procedimento G dando 133 mg (50 %) do composto título. MS(ES⁺) 470,2 (M+ H)⁺.

Intermediário 7Metil éster do ácido 4-(4-metanossulfonil-benzenossulfonilamino)-benzóico

A uma solução agitada de metil éster do ácido 4-amino-benzóico (0,594 g, 3,93 mmol) em uma mistura de diclorometano (15 ml) /
 5 piridina (15 ml) adiciona-se cloreto de 4-metanossulfonil benzenossulfonila (1,0 g, 3,93 mmol) e a mistura é deixada reagir durante 6 h à temperatura ambiente. A reação é diluída com acetato de etila e lavada com HCl 1N. A camada orgânica é separada e secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada dando 1,26 g (87 %) do composto título. MS (ES-) (m/e) 368,0
 10 (M-1).

Intermediário 8Ácido 4-(4-metanossulfonil-benzenossulfonilamino)-benzóico

A uma solução agitada de metil éster do ácido 4-(4-metanossulfonil-benzenossulfonilamino)-benzóico (0,456 g, 1,26 mmol) em
 15 uma mistura de tetraidrofurano (10 ml) / metanol (10 ml) adiciona-se hidróxido de sódio 2N (2 ml, 4,0 mmol) e a reação é aquecida em refluxo durante 1 hora. A reação é então concentrada à secura e o resíduo é dissolvido em 95 % de diclorometano / 5 % de isopropanol e lavado com HCl 0,1N. A camada orgânica é separada e secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, e
 20 concentrada dando 0,403 g (90 %) do composto título puro. MS (ES-) m/e 354,0 (M-1).

Exemplo 21Cloridrato de C-fenil-N-[4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-metanossulfonamida

25 A uma solução agitada de ácido 4-fenilmetanossulfonilamino-benzóico (CAS 536-95-8, obtenível da Aldrich) (0,300 g, 1,03 mmol), em

diclorometano (10 ml) adiciona-se cloreto de oxalila (0,262 g, 2,06 mmol) e 1 gota de N,N-dimetilformamida e a mistura deixada reagir à temperatura ambiente durante 1 hora. A reação é então concentrada à secura. O resíduo é dissolvido em tolueno (10 ml) e novamente concentrado. O resíduo é

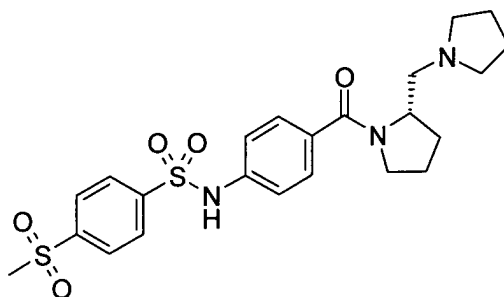
5 dissolvido em diclorometano (6 ml) e adicionado em um frasco contendo (S)(+)-1-(2-pirrolidinimetil)pirrolidina (0,154 g, 1,0 mmol) e N-metilmorfolina (0,111 g, 1,1 mmol) e agitados durante 20 min. A reação é diluída com diclorometano e lavada sucessivamente com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e água. A camada orgânica é separada,

10 secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, e concentrada a um sólido. O sólido é dissolvido em diclorometano (1 ml) e adiciona-se 2: 1 de éter de dietila / hexano. O sólido resultante é filtrado e secado dando a base livre pura do composto título. A base livre (0,021 g, 0,049 mmol) é dissolvida em diclorometano (1 ml) e adiciona-se HCl 1M anidro em éter de dietila (0,1 ml)

15 para precipitar o composto título desejado como um sólido branco. MS (ES+) m/e 428,2 (M+1)⁺ (base livre).

Exemplo 22

4-Metanossulfonil-N-[4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-benzenossulfonamida

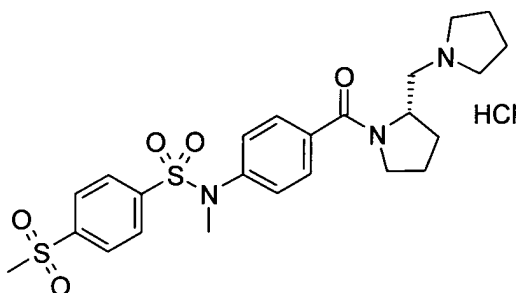


20 O composto título é preparado substancialmente de acordo com o procedimento para a base livre de cloridrato de C-fenil-N-[4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-metanossulfonamida (Exemplo 21) usando-se o composto título do Intermediário 8 (ácido 4-(4-metanossulfonil-benzenossulfonilamino)-benzóico) (0,270 g, 0,761 mmol),

cloreto de oxalila (0,145 g, 1,14 mmol), 1 gota de N,N-dimetilformamida, N-metilmorfolina (0,081 g, 0,8 mmol), e (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (0,115 g, 0,75 mmol) em uma mistura a 1: 1 de diclorometano / acetonitrila. A reação é purificada por meio de cromatografia radial dando 0,338 g (90 %) do composto título como um sólido branco. MS (ES+) m/e 492,1 (M+1)⁺.

Exemplo 23

Cloridrato de 4-metanossulfonil-N-metil-N-[4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-benzenossulfonamida



A uma solução agitada de 4-metanossulfonil-N-[4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-benzenossulfonamida (Exemplo 22) (0,028 g, 0,057 mmol) em 2 ml de diclorometano (2 ml) adiciona-se 2 M de (trimetilsilil)diazometano em hexano (0,063 ml, 0,126 mmol) e deixado reagir durante 5 horas à temperatura ambiente. A reação é diluída com diclorometano e lavada com HCl 0,1 N. A camada orgânica é secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, e concentrada a um sólido oleoso. O sólido oleoso é convertido ao sal de cloridrato de acordo com a preparação do composto título do Exemplo 23 (C-Fenil-N-[4-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-metanossulfonamida; cloridrato) dando o composto título como um sólido. MS (ES+) m/e 506,1 (M+1)⁺.

20 Intermediário 9

3-Piridin-4-il-propil éster do ácido metanossulfônico

Procedimento I:

A uma solução agitada de 3-piridin-4-il-propan-1-ol (0,71 ml, 5,47 mmol) em diclorometano (20 ml) em um banho de gelo a 0°C, adiciona-

se trietilamina (0,95 ml, 6,83 mmol) e cloreto de metanossulfonila (0,44 ml, 5,74 mmol) e o banho de gelo é removido. A mistura é agitada à temperatura ambiente durante 15 min, em que após este tempo a reação é completa. O produto é deixado em solução e usado tal qual na reação subsequente.

5 Intermediário 10

Metil éster do ácido 4-(3-piridin-4-il-propilsulfanil)-benzóico

Procedimento J:

A uma solução agitada de metil éster do ácido 4-mercapto-benzóico (506 mg, 3,01 mmol) e carbonato de potássio (1,245 g, 9,01 mmol) em dimetilformamida (10 ml) adiciona-se 3-piridin-4-il-propil éster do éster metanossulfônico (ver Intermediário 14) em diclorometano (11 ml, 2,73 mmol). O diclorometano é removido em vácuo e, depois, a reação é aquecida a 100°C durante 4 h. A reação é deixada resfriar à temperatura ambiente e lavada com água enquanto se extrai com acetato de etila. A porção orgânica é concentrada em vácuo. O resíduo resultante é purificado usando-se cromatografia radial, eluindo-se com metanol e diclorometano para se obter 174 mg (22 %) do composto título. MS (ES+) m/e 288,1 (M+1)⁺.

Intermediário 11

Sal de sódio de ácido 4-(3-piridin-4-il-propilsulfanil)-benzóico

20 Procedimento K:

Aquecer uma solução agitada de metil éster do ácido 4-(3-piridin-4-il-propilsulfanil)-benzóico (174 mg, 0,605 mmol) (Intermediário 10) e hidróxido de sódio 2N (0,42 ml, 0,848 mmol) em 1:1 de tetraidrofurano/metanol (4 ml) à temperatura de refluxo durante 18 h. A reação é deixada resfriar e, depois, concentrada em vácuo para se obter 180 mg (99 %) do composto título. MS (ES+) m/e 274,0 (M+1)⁺.

Intermediário 12

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

Procedimento L:

A uma solução agitada de 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster do ácido 4-bromobenzóico (3,5 g, 11,7 mmol) [CAS: 80586-82-9] em tetraidrofurano (0,15M) adiciona-se (S)-(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (1,9 ml, 11,7 mmol) e a mistura foi aquecida em refluxo durante 4 h. A reação é deixada resfriar à temperatura ambiente e lavada com água enquanto se extraía com 10 % de isopropanol/diclorometano. A porção orgânica é secada com sulfato de sódio, filtrada, e concentrada em vácuo. O resíduo resultante é purificado numa coluna de sílica-gel, eluindo-se com amônia 2M em metanol e diclorometano para se obter 2,80 g (71 %) do composto título. MS (ES+) m/e 337,1 (M+1)⁺.

Intermediário 13

Metil éster do ácido N-(2-piridin-3-il-etil)-tereftalâmico

Procedimento M:

A uma solução agitada de monometil éster do ácido tereftálico (500 mg, 2,5 mmol) e cloreto de oxalila (0,44 ml, 5,03 mmol) em diclorometano (20 ml) adiciona-se 3 gotas de dimetilformamida e a reação é agitada durante 2 h à temperatura ambiente. A reação é concentrada em vácuo e, depois, redissolvida em diclorometano. A solução é adicionada lentamente a uma solução agitada de 3-(2-aminoetil)piridina (308 mg, 2,5 2mmol) e n-metilmorfolina (0,28 ml, 2,52 mmol) em diclorometano (20 ml). Após 20 min, a reação é lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado enquanto se extraía com 10 % de isopropanol/diclorometano. A porção orgânica é secada com sulfato de sódio, filtrada, e concentrada em vácuo. O resíduo resultante é purificado usando-se cromatografia radial, eluindo-se com metanol e diclorometano para se obter 613 mg (86 %) do composto título. MS (ES+) m/e 285,1 (M+1)⁺.

Intermediário 14

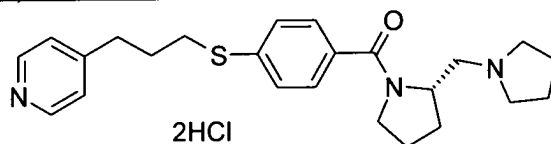
Ácido 4-(piridin-3-ilsulfanil)-benzóico

Procedimento N:

Uma mistura de 3-iodopiridina (823 mg, 4,01 mmol), metil-4-mercaptobenzoato (500 mg, 2,97 mmol), carbonato de potássio (677 mg, 4,90 mmol), e pó de cobre (4 mg, 0,653 mmol) em dimetilformamida (10 ml) é aquecida à temperatura de refluxo durante 18 h. O calor é removido e a reação é filtrada através de Celite® com diclorometano. O filtrado é concentrado em vácuo e o resíduo é recristalizado de éter e hexano para se obter 689 mg (99 %) do composto título. MS (ES+) m/e 232,0 (M+1)⁺.

Exemplo 24

Dicloridrato de [4-(3-piridin-4-il-propilsulfanil)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona

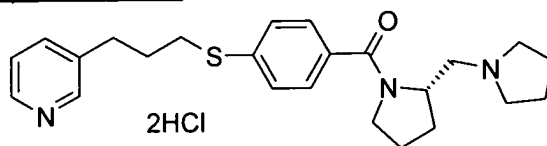


Procedimento Q:

2-Cloro-4,6-dimetóxi-1,3,5-triazina (106 mg, 0,605 mmol) é adicionado a uma solução agitada de sal de sódio do ácido 4-(3-piridin-4-il-propilsulfanil)-benzóico (180 mg, 0,605 mmol) (Intermediário 11) e N-metil morfolina (0,13 ml, 1,21 mmol) em diclorometano (6 ml) em um banho de gelo a 0°C. O banho de gelo é removido e a reação é agitada durante 30 min. Adiciona-se (S)-(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (93 mg, 0,605 mmol) e prossegue-se agitando à temperatura ambiente durante 18 h. A reação é lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado enquanto se extraía com diclorometano. A camada orgânica é secada com sulfato de sódio, filtrada, e concentrada em vácuo. O resíduo resultante é purificado usando-se cromatografia em sílica-gel, eluindo-se com amônia 2M em metanol e diclorometano. A base livre resultante é dissolvida numa quantidade mínima de diclorometano e adiciona-se ácido clorídrico 1M em éter até a solução tornar-se turva. Adiciona-se éter/hexanos (1/1) e o material foi concentrado em vácuo dando 100 mg (34 %) do composto título. MS (ES+) m/e 410,3 (M+1)⁺.

Exemplo 25

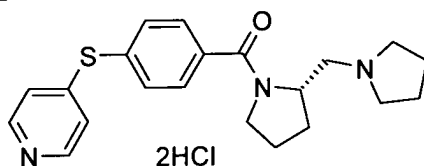
Dicloridrato de [4-(3-piridin-3-il-propilsulfanil)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



O composto título é preparado substancialmente de acordo com Procedimentos de I até K, e Procedimento O, partindo de 3-piridin-3-ilpropan-1-ol. MS (ES+) m/e 410,3 (M+1)⁺.

Exemplo 26

Dicloridrato de [4-(piridin-4-ilsulfanil)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona

10 Procedimento P:

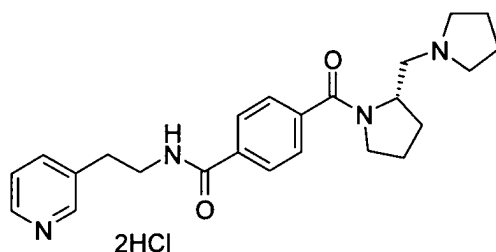
A uma solução agitada de (4-bromo-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-il)metanona (95 mg, 0,282 mmol) (ver Intermediário 12), 4-mercaptopiridina (63 mg, 0,563 mmol) e brometo de cobre (8 mg, 0,563 mmol) em tolueno adiciona-se 1,8- diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,08 ml, 0,563 mmol) e a reação é aquecida em refluxo. Após 2 h adiciona-se mais brometo de cobre (80 mg, 5,63 mmol) e mantém-se o aquecimento. Isto é repetido após mais duas horas e o refluxo é continuado durante 18 h. Após este período, não observou formação de produto. A reação é concentrada em vácuo.

20 Adiciona-se dimetilformamida (2 ml) e carbonato de potássio (85 mg, 0,620 mmol) e a reação é aquecida em refluxo durante 48 h. O calor é removido e a reação prosseguida à temperatura ambiente durante 48 h. A reação é filtrada através de Celite® e, depois, lavada com água enquanto se extraía com acetato de etila. A porção orgânica é concentrada em vácuo. O

resíduo resultante é purificado usando-se cromatografia radial eluindo-se com amônia 2M em metanol e diclorometano. A base livre resultante é dissolvida numa quantidade mínima de diclorometano e adiciona-se ácido clorídrico 1M em éter até a solução tornar-se turva. Adiciona-se éter/hexanos (1/1) e o material é concentrado em vácuo dando 34 mg (27 %) do composto título. MS (ES+) m/e 368,2 (M+1)⁺.

Exemplo 27

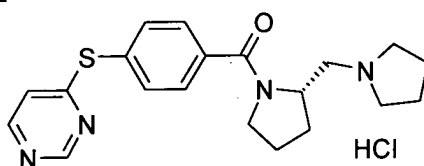
Dicloridrato de N-(2-piridin-3-il-etil)-4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-carbonil)-benzamida



10 O composto título é preparado substancialmente de acordo com Procedimentos K e O partindo com metil éster do ácido N-(2-piridin-3-il-etil)-tereftalâmico (Intermediário 13). MS (ES+) m/e 407,3 (M+1)⁺.

Exemplo 28

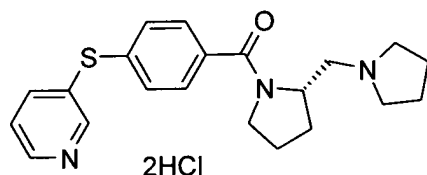
Cloridrato de [4-(pirimidin-4-ilsulfanil)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



15 O composto título é preparado substancialmente de acordo com Procedimento P partindo com pirimidina-4-tiol. MS (ES+) m/e 369,2 (M+1)⁺.

Exemplo 29

20 Dicloridrato de [4-(piridin-3-ilsulfanil)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



O composto título é preparado substancialmente de acordo com o Procedimento M partindo com ácido 4-(piridin-3-ilsulfanil)-benzóico (Intermediário 14). A base livre resultante é dissolvida numa quantidade mínima de diclorometano e adiciona-se ácido clorídrico 1M em éter até a
 5 solução tornar-se turva. Adiciona-se éter/hexanos (1/1) e o material concentrado em vácuo dando o sal. MS (ES+) m/e 368,2 (M+1)⁺.

O tempo ótimo para realização das reações dos Esquemas, Preparações, e Procedimentos pode ser determinado monitorando-se o progresso da reação por meio de técnicas cromatográficas convencionais. A
 10 pessoa versada perceberá que nem todos os substituintes são compatíveis com todas as condições de reação. Estes compostos podem ser protegidos ou modificados em um ponto vantajoso na síntese por meio de métodos bem conhecidos na arte. (Por exemplo, ver: Greene e Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, terceira edição, John Wiley e Sons Inc., 1999).
 15 Adicionalmente, prefere-se conduzir as reações da invenção sob uma atmosfera inerte, como, por exemplo, argônio, ou, particularmente, nitrogênio. A escolha do solvente geralmente não é crítica desde que o solvente empregado seja inerte para a reação em andamento e solubilize suficientemente os reagentes para efetuar a reação desejada. Os compostos
 20 são isolados, de preferência, e purificados antes de seu uso em reações subseqüentes. Alguns compostos podem cristalizar da solução de reação durante sua formação e, depois, são recolhidos por meio de filtração, ou o solvente de reação pode ser removido por meio de extração, evaporação, ou decantação. Os intermediários e produtos finais de Fórmula I podem ser
 25 purificados adicionalmente, se desejado, por meio de técnicas comuns, como recristalização ou cromatografia sobre suportes sólidos, como sílica-gel ou

alumina.

De preferência o composto é administrado oralmente. De preferência, a preparação farmacêutica encontra-se em uma forma de dosagem unitária. Numa forma do tipo referido, a preparação é subdividida em doses unitárias de tamanho vantajoso contendo quantidades apropriadas dos componentes ativos, p. ex., uma quantidade eficaz para se obter o objetivo desejado. A quantidade da composição ativa inventiva em uma dose unitária de preparação pode ser variada geralmente ou ajustada de cerca de 0,01 miligramas a cerca de 1,000 miligramas, de preferência, de cerca de 0,01 a cerca de 950 miligramas, mais preferivelmente de cerca de 0,01 a cerca de 500 miligramas, e tipicamente de cerca de 1 a cerca de 250 miligramas, de acordo com a aplicação particular. A dosagem eficaz pode ser variada dependendo da idade do paciente, do sexo, peso e gravidade da condição sendo tratada. Referidas técnicas são bem conhecidas por aqueles versados na arte. Geralmente, a forma de dosagem oral humana contendo os ingredientes ativos pode ser administrada 1 ou 2 vezes por dia.

As composições da invenção podem ser formuladas de forma a proporcionar liberação rápida, sustentada ou retardada do ingrediente ativo após administração ao paciente. Formas de dosagem vantajosas para liberação sustentada incluem tabletes estratificados contendo camadas de taxas de desintegração variadas ou matrizes poliméricas de liberação controlada impregnadas com os componentes ativos e modeladas em forma de tabletes ou cápsulas contendo referidas matrizes poliméricas porosas impregnadas ou encapsuladas.

Sais farmacêuticamente aceitáveis e metodologia comum para preparação dos mesmos são bem conhecidos na arte. Ver, p. ex., P. Stahl, *et al.*, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 66, nº 1,

janeiro de 1977. Os compostos da presente invenção são formulados, de preferência, como composições farmacêuticas administradas por diversas vias. Da forma mais preferível, referidas composições são para administração oral. Referidas composições farmacêuticas e processos para preparação das mesmas são bem conhecidas na arte. Ver, p. ex., REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro, *et al*, eds., 19^a ed., Mack Publishing Co., 1995).

Embora vários antagonistas de H3R sejam bem conhecidos na arte, nenhum provou ser droga satisfatória contra obesidade ou para fins cognitivos. Há evidência crescente de que a histamina desempenha um papel importante na homeóstase da energia. A histamina, que atua como um neurotransmissor no hipotálamo, suprimiu apetite. Histamina é uma amina quase ubíqua encontrada em muitos tipos de células e liga-se a uma família de receptores acoplada a proteína G (GPCRs). Esta família proporciona um mecanismo por meio do qual a histamina pode elicitar respostas celulares distintas com base na distribuição dos receptores. Ambos, H1R e H2R, são amplamente distribuídos. H3R é expresso primariamente no cérebro, particularmente no tálamo e no núcleo caudato. Verificou-se alta densidade de expressão de H3R no centro de alimentação do cérebro. Um receptor de histamina inédito GPRv53 foi recentemente identificado. Verificou-se que GPRv53 encontra-se em altos níveis em células brancas do sangue periférico; identificando-se apenas níveis baixos no cérebro por alguns investigadores, embora alguns investigadores só tenham identificado baixos níveis no cérebro, enquanto outros não podem detectá-lo no cérebro. No entanto, qualquer esforço de descoberta de drogas iniciado em torno de H3R precisa considerar GPRv53 e também os outros subtipos.

Os compostos da presente invenção podem ser facilmente avaliados por meio do uso de um ensaio de proximidade de cintilação (SPA) com base em um ensaio de ligação de H3R usando-se [3H] α metil-histamina

como ligante. Linhas de células estáveis incluem, embora sem limitação, HEK que podem ser transfectadas com cDNA que codifica para H3R para preparar membranas usadas para o ensaio de ligação. A técnica é ilustrada abaixo (Preparation of Histamine Receptor Subtype Membranes) para os subtipos de receptor de histamina. Membranas isoladas como descrito na (Preparation of Histamine Receptor Subtype Membranes) são usados em um ensaio funcional $[35S]GTP\gamma S$. Ligação de $[35S]GTP\gamma S$ to membranes indicates agonist atividade. Compostos da invenção de Fórmula I são testados quanto a sua capacidade de inibir ligação na presença de agonistas. Alternativamente, usa-se as mesmas linhas de células transfectadas para um ensaio cAMP em que agonistas de H3R inibiram a síntese de cAMP ativada com forskolina. Compostos de Fórmula I são testados quanto a sua capacidade de permitir a síntese de cAMP estimulada com forskolina na presença de agonista.

15 A. Preparação de membranas de H1R:

cDNA para o receptor de histamina humana 1 (H1R) é clonado em um vetor de expressão mamífero contendo o promotor CMV (pcDNA3.1 (+), Invitrogen) e transfectadas em células HEK293 usando o Reagente de Transfecção FuGENE (Roche Diagnostics Corporation). Células transfectadas são selecionadas usando-se G418 (500 μ /ml). Colônias que sobreviveram seleção são desenvolvidas e testadas quanto à ligação com histamina a células desenvolvidas em discos de 96 poços usando um ensaio de ligação de rádio-ligante baseado em proximidade de cintilação (SPA). Resumidamente, células que representam clones selecionados individuais são desenvolvidas como mono-camadas confluentes em discos de 96 poços (Costar Clear Bottom Plates, nº 3632) por meio de semeadura de poços com 25.000 células e desenvolvimento durante 48 horas (37°C, 5 % de CO₂). Remove-se o meio de crescimento e células são enxaguadas duas vezes com PBS (menos Ca²⁺ ou Mg²⁺). Para ligação total, células são analisadas em uma reação de SPA

contendo 50 mM de Tris-HCL (tamponador de ensaio), pH 7,6, 1 mg de pérolas de SPA de aglutinina de germe de trigo (Amersham Pharmacia Biotech, nº RPNQ0001), e 0,8 nM de ³H-pirilamina (Net-594, NEN) (volume total por poço = 200 µl). Adiciona-se astemizol (10 µM, Sigma nº A6424) em poços apropriados para determinar ligação não-específica. Placas são cobertas com FasCal e incubadas à temperatura ambiente durante 120 minutos. Após incubação, placas são centrifugadas a 1.000 rpm (~800 g) durante 10 minutos à temperatura ambiente. Placas são contadas em um contador de cintilação Wallac Trilux 1450 Microbeta. Seleciona-se vários clones como positivos para ligação, e usa-se um único clone (HIR40) para preparar membranas para estudos de ligação. Pelotas de células, representando ~10 gramas, são ressuspensas em 30 ml de tamponador de ensaio, misturados por meio de formação de vórtice, e centrifugados (40.000 g a 4°C) durante 10 minutos. A ressuspensão de pelotas, agitação com vórtice, e centrifugação são repetidos mais 2 vezes. O pellet de células final é ressuspense em 30 ml e homogeneizado com um homogeneizador de tecidos Polytron [Polytron Tissue Homogenizer]. As determinações de proteínas são realizadas usando-se o reagente de ensaio de proteína plus Coomassie (*Coomassie Plus Protein Assay Reagent*, Pierce). Usa-se cinco microgramas de proteína por poço no ensaio de ligação de receptor SPA.

B. Preparação de membranas de H2R:

cDNA para o receptor de histamina de humana 2 é clonado, expresso e transfectado para células HEK 293 como descrito acima. A ligação de histamina às células é analisada por meio de SPA descrito acima. Para ligação total, células são analisadas em uma reação de SPA contendo 50 mM de Tris-HCl (tamponador de ensaio), pH 7,6, 1 mg de pérolas de SPA de aglutinina de germe de trigo (Amersham Pharmacia Biotech, nº RPNQ0001), e 6,2 nM de ³H-tiotidina (Net-688, NEN) (volume total por poço = 200 µl). Adiciona-se cimetidina (10 µM, Sigma nº C4522) em poços apropriados para

determinar ligação não-específica.

Vários clones são selecionados como positivos para ligação, e usa-se um único clone (H2R10) para preparar membranas para estudos de ligação. Usa-se cinco microgramas de proteína por poço no ensaio de ligação de receptor SPA.

C. Preparação de membranas de H3R:

cDNA para o receptor de histamina humana 3 é clonado e expresso como descrito em (A. Preparação de membranas de H1R), acima. Células transfectadas são selecionadas usando-se G418 (500 μ /ml), desenvolvidas, e testadas quanto à ligação de histamina por meio do SPA descrito acima. Para ligação total, células são analisadas em uma reação de SPA descrita acima contendo 50 mM de Tris-HCL (tamponador de ensaio), pH 7,6, 1 mg de pérolas de SPA de aglutinina de germe de trigo (Amersham Pharmacia Biotech, nº RPNQ0001), e 1 nM de (3 H)-n-alfa-metil-histamina (NEN, NET1027) (volume total por poço = 200 μ l). Adiciona-se tioperimida para determinar ligação não-específica. Vários clones são selecionados como positivos para ligação, e usa-se um clone simples (H3R8) para preparar membranas para estudos de ligação descritos acima. Usa-se cinco microgramas de proteína por poço no ensaio de ligação de receptor SPA.

Os compostos de acordo com a invenção apresentam, de preferência, um valor K_i não superior 5 μ M conforme determinado pelo ensaio de ligação de receptor de H3 de histamina aqui divulgado. Mais preferivelmente, os compostos de acordo com a invenção apresentam um valor K_i inferior a 1 μ M. Todos os compostos apresentados nos exemplos apresentam um K_i para o receptor de H3 que é inferior a 1 μ M. De preferência, compostos da invenção apresentam um valor K_i inferior a 500 nM e, de forma ainda mais preferida, inferior a 100 nM como determinado por meio do ensaio de imunoglobulina de receptor de H3 de histamina aqui divulgado. Compostos mais preferidos da invenção apresentam afinidade pelo

receptor de H3 que é superior a 20 nM. Adicionalmente, os compostos de acordo com a invenção apresentam, de preferência, uma afinidade de ligação maior com o receptor de H3 de histamina do que o receptor GPRv53.

D. Preparação de membranas de GPRv53

5 cDNA para o receptor GPRv53 humano é clonado e expresso como descrito em (A. Preparação de membranas de H1R), acima. Células transfectadas são selecionadas, testadas quanto a ligação de histamina, e selecionadas. Células HEK293 GPRv53 50 são desenvolvidas à confluência em DMEM/F12 (Gibco) suplementado com 5 % de FBS e 500 ug/ml de G418
10 e lavadas com PBS da Delbecco (Gibco) e coletadas por meio de raspagem. Células integrais são homogeneizadas com um Polytron *tissuemizer* [equipamento de tratamento de tecido Polytron] em tamponador de ligação, 50 mM de Tris pH 7,5. Lisados de células, 50 ug, são incubados em discos de 96 poços com 3 nM de (3H) Histamina e compostos em tamponador de
15 ligação durante 2 horas à temperatura ambiente. Lisados são filtrados através de filtros de fibra de vidro (Perkin Elmer) com um colheitador de células Tomtec. Filtros são contados com lâminas de cintilador tipo *melt-on* (Perkin Elmer) em um contador de cintilação allac Trilux 1450 Microbeta Scintillation durante 5 minutos.

20 Resultados farmacológicos

ELISA cAMP

Células HEK293 H3R8 preparadas como descrito acima são semeadas a uma densidade de 50.000 células/poço e desenvolvidas de um dia para o outro em DMEM/F12 (Gibco) suplementado com 5 % de FBS e 500
25 ug/ml de G418. No dia seguinte, o meio de cultura de tecido é removido e substituído por 50 µl de meio de cultura de células contendo 4 mM de 3-isobutil-1-metilxantina (Sigma) e incubado durante 20 minutos à temperatura ambiente. Adiciona-se antagonistas em 50 µl de meio de cultura e são incubados durante 20 minutos à temperatura ambiente. Agonista R (-)α metil-

histamina (RBI) a uma dose resposta de 1×10^{-5} a 1×10^{-5} M é então adicionado nos poços em 50 μ l de meio de cultura de tecidos e incubado durante 5 minutos à temperatura ambiente. Então adiciona-se em cada poço 50 μ l do meio de cultura contendo 20 μ M de Forskolin (Sigma) em cada poço e isto é incubado durante 20 minutos à temperatura ambiente. Meio de cultura de tecido é removido e células são lisadas em HCl 0,1M e cAMP é medido por meio de ELISA (Assay Designs, Inc.).

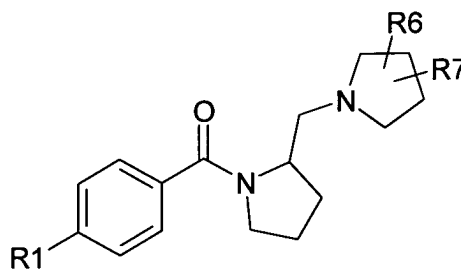
Ensaio de ligação de [35S] GTP γ [S]

Atividade antagonista de compostos selecionados é testada quanto à inibição de ligação de [35S] GTP γ [S] a membranas de H3R na presença de agonistas. Ensaio são realizados à temperatura ambiente em 20 mM de HEPES, 100 mM de NaCl, 5 mM de MgCl₂ e 10 μ M de GDP a pH 7,4 em um volume final de 200 μ l em placas Costar de 96 poços. Membranas isoladas da linha de células HEK293 expressando H3R8 (20 μ g/poço) e GDP são adicionados em cada poço em um volume de 50 μ l de tamponador de ensaio. Adiciona-se então antagonista nos poços em um volume de 50 μ l de tamponador de ensaio e isto é incubado durante 15 minutos à temperatura ambiente. Agonista R(-)alfa metil-histamina (RBI) em uma dose resposta de 1×10^{-10} a 1×10^{-5} M ou concentração fixa de 100 nM são, depois, adicionados nos poços em um volume de 50 μ l de tamponador de ensaio e incubados durante 5 minutos à temperatura ambiente. Adiciona-se GTP γ [35S] em cada poço em um volume de 50 μ l de tamponador de ensaio a uma concentração final de 200 pM, seguido da adição de 50 μ l de 20 mg/ml de pérolas de SPA revestidas com WGA (Amersham). Placas são contadas em contador de cintilação Wallac Trilux 1450 Microbeta durante 1 minuto. Compostos que inibiram mais de 50 % da ligação específica de ligante radioativo com o receptor são diluídos serialmente para determinar um K_i(nM).

Os K_i's no H3R humano são dados abaixo para o composto indicado.

REIVINDICAÇÕES

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



(I)

5 , em que:

R1 é independentemente

-N(R2)(R3), -N(R2)SO₂-fenila (em que o fenila é
 opcionalmente substituído por R4), -N(R2)SO₂-CH₂-fenila (em que o fenila é
 opcionalmente substituído por R4), -N-pirrolidinila (em que o pirrolidina é
 10 opcionalmente substituído por R4), -N-piperidinila (em que o piperidina é
 opcionalmente substituído por R4), -N-morfolinila, -N(R2)C(O)NH(R3), -
 C(O)N(R2)(R3), -SO₂N(R2)(R3), -SO₂-N-pirrolidinila (em que o pirrolidina é
 opcionalmente substituído por R4), -SO₂-N-piperidinila (em que o piperidina
 é opcionalmente substituído por R4), -SO₂-N-morfolinila, ou - X-(CH₂)_n-R5
 15 (em que X = -S- ou -CH₂- e n é 0, 1, 2, 3, ou 4); em que quando n é 0, então
 (CH₂)_n é uma ligação;

R2 é independentemente -H ou -(C1-C4) alquila
 (opcionalmente substituído por de um a três halogênios);

R3 é independentemente

20 -(C₁-C₆) alquila (opcionalmente substituído por de um a três
 halogênios),

-(C₂-C₄) alquilenos-N-pirrolidinila, -(C₂-C₄) alquilenos-N-
 piperidinila,

-(C₂-C₄) alquilenos-N-morfolinila, -(C₁-C₄) alquilenos-2-

piridinila, $-(C_1-C_4)$ alquilen-3-piridinila, ou $-(C_1-C_4)$ alquilen-4-piridinila;

R4 é independentemente $-CH_3$, $-CF_3$, $-CN$, ou $-SO_2CH_3$;

R5 é independentemente

5 $-N(R_2)(C_1-C_6)$ alquila (opcionalmente substituído por de um a três halogênios), $-N(R_2)((C_3-C_7)$ cicloalquila), $-N(R_2)(-CH_2$ -fenila), $-N$ -pirrolidinila, $-N$ -piperidinila, $-N$ -morfolinila, $-N$ -piperazino- N -metila, -2 -piridinila, -3 -piridinila, -4 -piridinila, -2 -pirimidinila, ou -4 -pirimidinila, desde, contudo, onde X é $-S-$ e n é 0 ou 1, então R5 não é

10 $-N(R_2)(C_1-C_6)$ alquila (opcionalmente substituído por de um a três halogênios),

$-N(R_2)((C_3-C_7)$ cicloalquila), $-N(R_2)(-CH_2$ -fenila), $-N$ -pirrolidinila,

$-N$ -piperidinila, $-N$ -morfolinila, ou $-N$ -piperazino- N -metila;

15 R6 é independentemente $-H$ ou $-(C_1-C_3)$ alquila (opcionalmente substituído por de um a três halogênios); e

R7 é independentemente $-H$ ou $-(C_1-C_3)$ alquila (opcionalmente substituído por de um a três halogênios).

2. Composto de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo fato de que R1 é $-N(R_2)(R_3)$, $-N(R_2)SO_2$ -fenila (em que o fenila é
20 opcionalmente substituído por R4), $-N(R_2)SO_2(-CH_2$ -fenila) (em que o fenila é opcionalmente substituído por R4), $-N$ -pirrolidinila (em que o pirrolidina é opcionalmente substituído por R4), $-N$ -piperidinila (em que o piperidina é opcionalmente substituído por R4), $-N$ -morfolinila, ou $-N(R_2)C(O)NH(R_3)$.

25 3. Composto de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo fato de que R1 é $-C(O)N(R_2)(R_3)$.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo fato de que, R1 é $-SO_2N(R_2)(R_3)$, $-SO_2$ - N -pirrolidinila (em que o pirrolidina é opcionalmente substituído por R4), $-SO_2$ - N -piperidinila (em que o piperidina é opcionalmente substituído por R4), ou $-SO_2$ - N -morfolinila.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo fato de que, R1 é -X-(CH₂)_n-R5 (em que X = -S- ou -CH₂- e n é 0, 1, 2, 3, ou 4), em que quando n é 0, então (CH₂)_n é uma ligação; desde que, contudo, onde X é -S- e n é 0 ou 1, então R5 não é -N(R2)(C₁-C₆) alquila, -N(R2)((C₃-C₇)cicloalquila), -N(R2)(CH₂) fenila, -N-pirrolidinila, -N-piperidinila, -N-morfolinila, ou -N-piperazino-N-metila.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo fato de que, R1 é independentemente -N(H)-CH₂-CH₂-N-pirrolidinila; -N(H)-CH₂-CH₂-CH₂-N-piperidinila;

10 -N(H)-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃; -N(-CH₂-CH₃)(-CH₂-CH₃); -N-piperidinila;

-N(H)-C(O)-N(H)-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃; -SO₂-N(-CH₂CH₃)(-CH₂CH₃);

15 -N(-CH₃)(-CH₃); -CH₂-CH₂-N(H)(-ciclopentila); -CH₂-CH₂-CH₂-N(H)(-ciclopentila); -CH₂-CH₂-N(H)(-CH₂-fenila);

-CH₂-CH₂-N-piperidinila; -CH₂-CH₂-N-pirrolidinila;

-CH₂-CH₂-CH₂-N-pirrolidinila; -CH₂-CH₂(-N-piperazinil-N-metila);

20 -CH₂-CH₂-N(-CH₂-CH₃)(-CH₂-CH₃); -C(O)N(H)(-CH₂-CH₂-CH₂(-N-pirrolidinila); -SO₂-N-pirrolidinila; -SO₂-N-morfolinila; -SO₂-N-pirrolidinil-3-SO₂CH₃;

25 -N(H)(-SO₂-CH₂-fenila); -N(H)(-SO₂-fenil-4-SO₂CH₃); -N(-CH₃)(-SO₂-fenil-4-SO₂CH₃); -S-CH₂-CH₂-CH₂-4-piridinila;

-S-CH₂-CH₂-CH₂-3-piridinila; -S-4-piridinila;

-C(O)N(H)-CH₂-CH₂-3-piridinila;

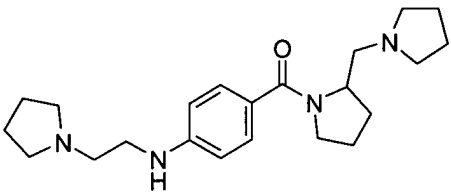
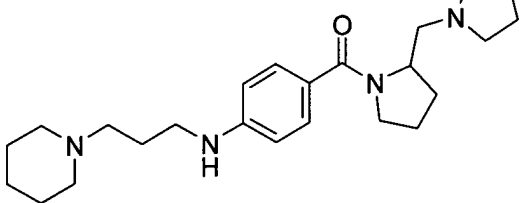
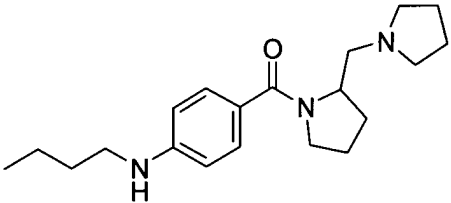
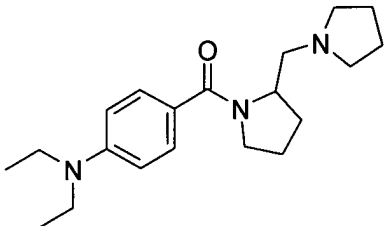
-S-4-pirimidinila; ou -S-3-piridinila.

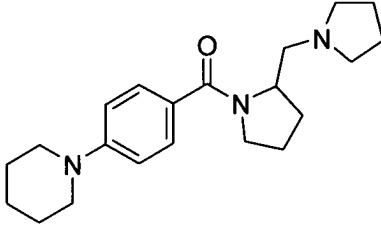
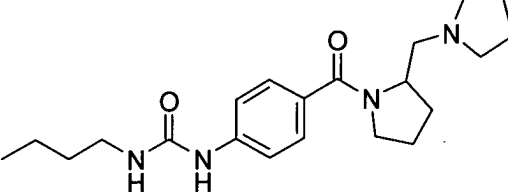
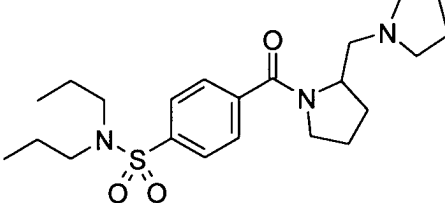
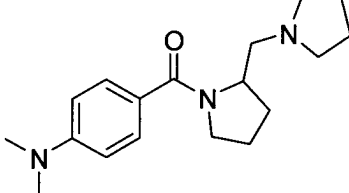
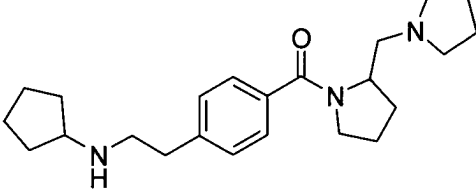
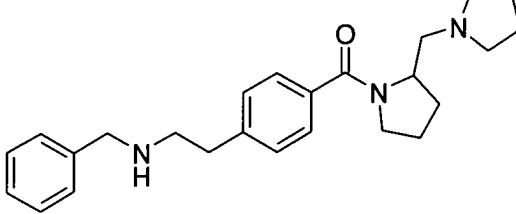
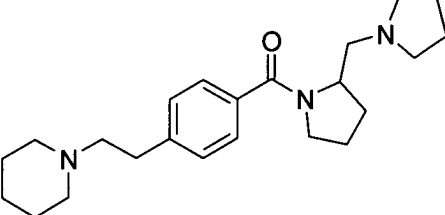
7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizado pelo fato de que R6 e R7 são independentemente -H ou -CH₃,

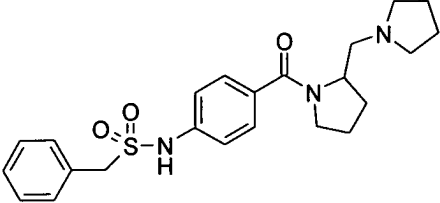
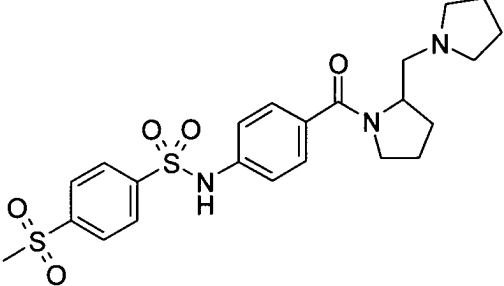
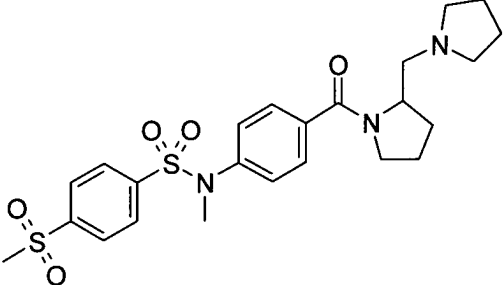
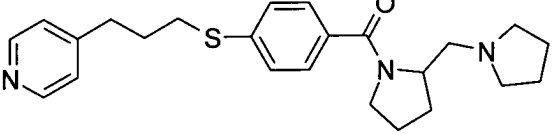
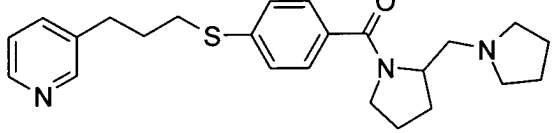
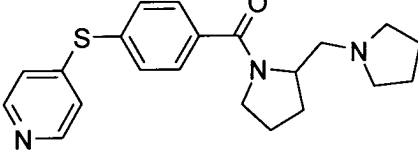
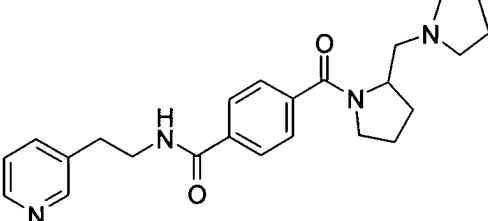
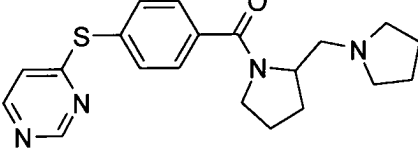
5 8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizado pelo fato de que R6 é -CH₃ e R7 é -H.

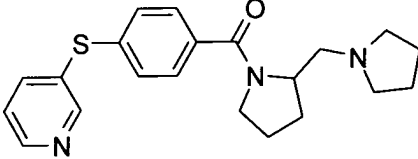
9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6 caracterizado pelo fato de que, R6 é -H e R7 é -H.

10 10. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste de fórmulas de X1 a X28:

Número da fórmula	Estrutura
X1	
X2	
X3	
X4	

Número da fórmula	Estrutura
X5	 <chem>C1CCN(C1)c2ccc(cc2)C(=O)N3CCCN3C4CCCN4</chem>
X6	 <chem>CCCC(=O)Nc1ccc(cc1)C(=O)N2CCCN2C3CCCN3</chem>
X7	 <chem>CCN(CC)c1ccc(cc1)C(=O)N2CCCN2C3CCCN3</chem>
X8	 <chem>CN(C)c1ccc(cc1)C(=O)N2CCCN2C3CCCN3</chem>
X9	 <chem>C1CCCN1C(=O)c2ccc(cc2)CCN3CCCC3</chem>
X10	 <chem>c1ccc(cc1)CNc2ccc(cc2)C(=O)N3CCCN3C4CCCN4</chem>
X11	 <chem>C1CCN(C1)CCc2ccc(cc2)C(=O)N3CCCN3C4CCCN4</chem>

Número da fórmula	Estrutura
X20	
X21	
X22	
X23	
X24	
X25	
X26	
X27	

Número da fórmula	Estrutura
X28	

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

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

- 5 [4-(2-Pirrolidin-1-il-etilamino)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
- [4-(3-Piperidin-1-il-propilamino)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
- (4-Butilamino-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
- 10 (4-Dietilamino-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
- (4-Piperidin-1-il-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
- 15 1-Butil-3-[4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-uréia;
- N,N-Dipropil-4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-carbonil)-benzenossulfonamida;
- (4-Dimetilamino-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
- 20 [4-(2-Ciclopentilamino-etil)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
- Dicloridrato de [4-(2-ciclopentilamino-etil)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
- 25 [4-(2-Benzilamino-etil)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;

[4-(2-Piperidin-1-il-etil)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;

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

5 (S)-(2-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-[4-(3-pirrolidin-1-il-propil)-fenil]-metanona;

{4-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-etil]-fenil}-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;

10 [4-(2-Dietilamino-etil)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;

N-(3-Piperidin-1-il-propil)-4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-carbonil)-benzammina;

[4-(Piperidino-1-sulfonil)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;

15 [4-(Morfolino-4-sulfonil)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;

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

20 Cloridrato de C-fenil-N-[4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-metanossulfonamida;

4-Metanossulfonil-N-[4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-benzenossulfonamida;

Cloridrato de 4-metanossulfonil-N-metil-N-[4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-benzenossulfonamida;

25 Dicloridrato de [4-(3-piridin-4-il-propilsulfanil)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;

Dicloridrato de [4-(3-piridin-3-il-propilsulf anil)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;

Dicloridrato de [4-(piridin-4-ilsulfanil)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-

1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;

Dicloridrato de N-(2-piridin-3-il-etil)-4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-carbonil)-benzamida;

5 Cloridrato de [4-(pirimidin-4-ilsulfanil)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona; e

Dicloridrato de [4-(piridin-3-ilsulfanil)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona; ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

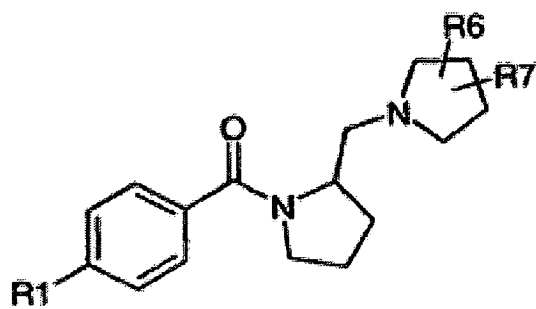
10 12. Composição farmacêutica, caracterizado pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

15 13. Uso de um composto de Fórmula I, ou um sal do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para tratamento de obesidade.

14. Uso de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que o antagonista ou agonista invertido é uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 12.

20 15. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para de tratar uma deficiência cognitiva.

16. Uso de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o antagonista é uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 12.

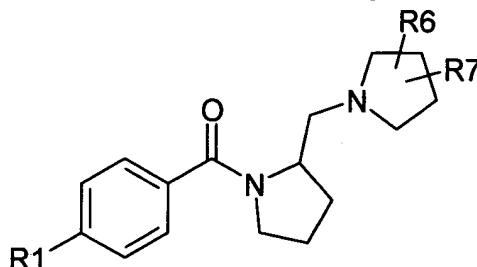


(I)

RESUMO

“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO”

A presente invenção revela compostos inéditos de Fórmula I



(I)

5 ou seus sais farmacologicamente aceitáveis que apresentam atividade agonista invertida ou antagonista de receptor de histamina-H3, e também a métodos para preparar referidos compostos. Em outra concretização, a invenção revela composições farmacêuticas compreendendo compostos de Fórmula I e também métodos de uso dos mesmos para tratar

10 obesidade, deficiências cognitivas, narcolepsia, e outras doenças relacionadas com receptor de H3 de histamina. (Fórmula I)