



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0922843-8 A2



(22) Data do Depósito: 04/12/2009

(43) Data da Publicação Nacional: 10/06/2010

(54) Título: PIPERIDINA ESPIRO PIRROLIDINONA E PIPERIDINONA SUBSTITUÍDAS, PREPARAÇÃO E APLICAÇÃO TERAPÊUTICA DAS MESMAS

(51) Int. Cl.: C07D 471/10; A61K 31/435; A61P 3/04; A61P 25/00; A61P 25/16; (...).

(30) Prioridade Unionista: 05/12/2008 US 61/120,088; 31/07/2009 FR 09 55431.

(71) Depositante(es): SANOFI.

(72) Inventor(es): DANIEL HALL; RYAN HARTUNG; ZHONGLI GAO.

(86) Pedido PCT: PCT US2009066673 de 04/12/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/065803 de 10/06/2010

(85) Data da Fase Nacional: 03/06/2011

(57) Resumo: PIPERIDINA ESPIRO PIRROLIDINONA E PIPERIDINONA SUBSTITUÍDAS, PREPARAÇÃO E APLICAÇÃO TERAPÊUTICA DAS MESMAS A presente invenção refere-se a uma série de N-fenil-bipirrolidina carboxamidas substituídas de fórmula (I). Em que R1, R2, R3, m, n e p são conforme descritos aqui, neste requerimento de patente. Mais especificamente, os compostos desta invenção são moduladores de receptores H3 e, portanto, são úteis como agentes farmacêuticos, especialmente no tratamento e/ou prevenção de uma variedade de doenças moduladas por receptores H3 incluindo doenças associadas com o sistema nervoso central. Adicionalmente, esta invenção também descreve métodos de preparação de N-fenil-bipirrolidina carboxamidas substituídas e intermediários para esse fim.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "PIPERIDINA
ESPIRO PIRROLIDINONA E PIPERIDINONA SUBSTITUÍDAS, PREPA-
RAÇÃO E APLICAÇÃO TERAPÊUTICA DAS MESMAS".

Antecedentes da Invenção

5 Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a uma série de derivados de piperidina espiro pirrolidinona e piperidinona substituídas. Os compostos desta invenção são moduladores de receptores H3 e são, portanto, úteis como agentes farmacêuticos, especialmente no tratamento e/ou prevenção de
10 uma variedade de doenças moduladas por receptores H3 incluindo doenças associadas com o sistema nervoso central. Adicionalmente, esta invenção também se refere a métodos de preparação de piperidina espiro pirrolidinona e piperidinona substituídas e intermediários para esse fim.

Descrição da Técnica

15 Histamina é uma molécula mensageira ubíqua liberada pelos mastócitos, células semelhantes a enterocromafina, e neurônios. As ações fisiológicas da histamina são mediadas por quatro receptores definidos farmacologicamente (H1, H2, H3 e H4). Todos os receptores de histamina apresentam sete domínios transmembrana e são membros da superfamília de
20 receptores acoplados à proteína G (GPCRs).

O receptor H1 foi o primeiro membro da família de receptores de histamina a ser farmacologicamente definido, com o desenvolvimento de anti-histamínicos clássicos (antagonistas), tais como difenidramina e fexofenadina. Apesar do antagonismo do receptor H1 do sistema imune ser usado
25 comumente para o tratamento de reações alérgicas, o receptor H1 também é expresso em vários tecidos periféricos e do sistema nervoso central (SNC). No cérebro, o H1 está envolvido no controle da vigília, do humor, do apetite e da secreção hormonal.

O receptor H2 também é expresso no sistema nervoso central,
30 onde pode modular vários processos, incluindo cognição. No entanto, antagonistas do receptor H2 foram desenvolvidos essencialmente para melhorar úlceras gástricas inibindo a secreção de ácido gástrico por células parietais

mediada por histamina. Antagonistas de H2 clássicos incluem cimetidina, ranitidina, e famotidina.

Deve ser observado adicionalmente que a função de receptores H4 permanece mal definida, mas pode envolver regulação imune e processos inflamatórios.

Por outro lado, os receptores H3 também foram identificados farmacologicamente no sistema nervoso central, coração, pulmão, e estômago. O receptor H3 difere significativamente de outros receptores histamínicos, apresentando baixa homologia de sequência (H1: 22%, H2: 21%, H4: 35%). H3 é um autorreceptor pré-sináptico sobre neurônios histamínicos no cérebro e um heterorreceptor pré-sináptico em neurônios não contendo histamina neurons tanto no sistema nervoso central quanto no sistema nervoso periférico. Além da histamina, H3 também modula a liberação e/ou síntese de outros neurotransmissores, incluindo acetilcolina, dopamina, norepinefrina e serotonina. Digno de nota em particular, a modulação pré-sináptica da liberação de histamina por H3 possibilita significativa regulação de receptores H1 e H2 no cérebro. Modulando caminhos de sinalização de múltiplos neurotransmissores, H3 pode contribuir para variados processos fisiológicos. Na verdade, extensiva evidência pré-clínica indica que H3 tem um papel na cognição, no ciclo de sono e vigília e na homeostase de energia.

Os moduladores da função do H3 podem ser úteis no tratamento de obesidade e de distúrbios do sistema nervoso central (Esquizofrenia, doença de Alzheimer, transtorno de hiperatividade e déficit de atenção, doença de Parkinson, depressão, e epilepsia), de distúrbios do sono (narcolepsia e insônia), de distúrbios cardiovasculares (enfarte do miocárdio agudo), de distúrbios respiratórios (asma), e de distúrbios gastrointestinais. Vide de modo geral, Hancock. *Biochem. Pharmacol.* 2006 Apr 14; 71(8): 1103-13 e Esbenshade *et al. Mol Interv.* 2006 Apr; 6(2): 77-88, 59.

Patente dos Estados Unidos Nº 7.223.788 descreve uma série de compostos, incluindo substituído bis-pirrolidinas, tendo antagonistas de receptores de hormônio concentrador de melanina (MCH). Mas os compostos descritos na mesma não são reportados por serem ativos no sítio receptor H3.

Todas as referências descritas aqui, neste requerimento de patente, são incorporadas aqui, a este requerimento de patente, por meio de referência em sua totalidade.

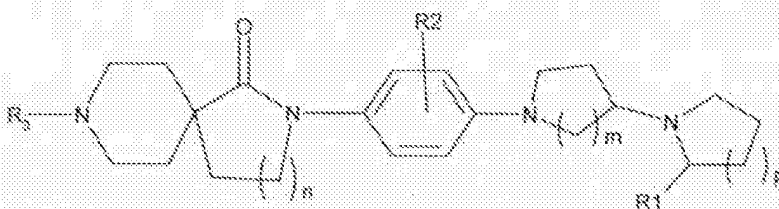
5 Por conseguinte, é um objeto desta invenção proporcionar uma série de piperidina espiro pirrolidinona e piperidinona substituídas como ligantes seletivos de receptores H3 para tratamento de distúrbios do sistema nervoso central regulados por receptores H3.

10 Também é um objetivo desta invenção proporcionar processos para a preparação das piperidina espiro pirrolidinona e piperidinona substituídas conforme descrito aqui, neste requerimento de patente.

Outros objetos e âmbito adicional da aplicabilidade da presente invenção se tornarão evidentes a partir da descrição detalhada que se segue.

Sumário da Invenção

15 Foi agora visto que os compostos de fórmula (I) são úteis como antagonistas e/ou agonistas inversos de receptores H3. Deste modo, de acordo com a prática desta invenção, é proporcionado um composto de fórmula (I):



(I)

20 em que

m é 1 ou 2;

n é 1 ou 2;

p é 1 ou 2;

25 R₁ é hidrogênio, (C₁- C₆)alquila, CF₃, (C₁- C₆)alcóoxi-(C₁- C₆)alquila; e

R₂ é hidrogênio, halogeneto, (C₁- C₆)alquila ou CF₃;

R₃ é hidrogênio, (C₁- C₆)alquila, (C₃-C₇)cicloalquila, terc-butiloxicarbonila, (C₃-C₇)cicloalquil(C₁- C₆)alquila, tetra-hidropiranila substitu-

ida ou não substituída, tetra-hidropiranimetila substituída ou não substituída, furanimetila substituída ou não substituída, benzila substituída ou não substituída, (C_1-C_6) alcoximetil carbonila, (C_3-C_7) cicloalcano carbonila substituída ou não substituída, benzoila substituída ou não substituída, benzil carbonila substituída ou não substituída, naftil carbonila substituída ou não substituída, piridina carbonila substituída ou não substituída, furano carbonila substituída ou não substituída, tetra-hidropirano carbonila substituída ou não substituída, benzeno sulfonila substituída ou não substituída, em que os substituintes são selecionados entre halogeneto, trifluorometóxi, (C_1-C_6) alcóxi, (C_1-C_6) alquila ou CF_3 , benziloxicarbonila.

Esta invenção inclui adicionalmente vários sais dos compostos de fórmula (I) incluindo vários enantiômeros ou diastereômeros de compostos de fórmula (I).

Em outros aspectos desta invenção também são proporcionadas várias composições farmacêuticas compreendendo um ou mais compostos de fórmula (I) bem como sua aplicação terapêutica no alívio de várias doenças as quais são mediadas em parte e/ou totalmente por receptores H3.

Descrição Detalhada da Invenção

Os termos conforme usado aqui, neste requerimento de patente, têm os seguintes significados:

conforme usado aqui, neste requerimento de patente, a expressão " (C_1-C_6) alquila" inclui grupamentos metila e etila, e grupamentos de cadeia reta ou ramificada propila, e butila. Grupamentos alquila particulares são metila, etila, n-propila, isopropila e terc-butila. Expressões derivadas tais como " (C_1-C_6) alcóxi", " (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquila", ou "hidróxi (C_1-C_6) alquila" devem ser interpretadas de acordo.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, a expressão "cicloalquila" inclui todos os radicais cíclicos conhecidos. Exemplos representativos de "cicloalquila" incluem sem qualquer limitação ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila, ciclo-octila, e semelhantes. Expressões derivadas tais como "cicloalcóxi", "cicloalquilalquila", "cicloalquilarila", "cicloalquilcarbonila" devem ser interpretadas de acordo.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, a expressão "(C₁-C₈)perfluoroalquila" significa que todos os átomos de hidrogênio no referido grupamento alquila são substituídas com átomos de flúor. Exemplos ilustrativos incluem grupamentos trifluorometila e pentafluoroetila, e grupamentos de cadeia reta ou ramificada heptafluoropropila, nonafluorobutila, undecafluoropentila e tridecaflúor-hexila. A expressão derivada, "(C₁-C₈)perfluoroalcóxi", deve ser interpretada de acordo.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, a expressão "(C₆-C₁₀)arila" significa fenila ou naftila substituídas ou não substituídas. Exemplos específicos de fenila ou naftila substituídas incluem o-, p-, m-tolila, 1,2-, 1,3-, 1,4-xilila, 1-metilnaftila, 2-metilnaftila, etc. "Fenila substituída" ou "naftila substituída" também incluem quaisquer dos possíveis substituintes conforme definido adicionalmente aqui, neste requerimento de patente, ou conforme é de conhecimento na técnica. A expressão derivada, "(C₆-C₁₀)arilsulfonila," deve ser interpretada de acordo.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, a expressão "(C₆-C₁₀)aril(C₁-C₄)alquila" significa que o (C₆-C₁₀)arila conforme definido aqui, neste requerimento de patente, é adicionalmente anexado a (C₁-C₄)alquila conforme definido aqui, neste requerimento de patente. Exemplos representativos incluem benzila, feniletila, 2-fenilpropila, 1-naftilmetila, 2-naftilmetila e semelhantes. De modo similar, a expressão "(C₆-C₁₀)arilcarbonila" deve ser interpretada de acordo. Exemplos representativos incluem benzoila, naftilcarbonila, e semelhantes.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, a expressão "heteroarila" inclui todos os radicais aromáticos contendo heteroátomo conhecidos. Radicais heteroarila de 5 membros representativos incluem furanila, tienila ou tiofenila, pirrolila, isopirrolila, pirazolila, imidazolila, oxazolila, tiazolila, isotiazolila, e semelhantes. Radicais heteroarila de 6 membros representativos incluem piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, e radicais semelhantes. Exemplos representativos de radicais heteroarila bicyclicos incluem, benzofuranila, benzotiofenila, indolila, quinolinila, isoquinolinila, cinolila, benzimidazolila, indazolila, piridofuranila, piridotienila, e radicais

semelhantes. A expressão derivada "heteroarilcarbonila" deve ser interpretada de acordo, por exemplo, piridinacarbonila, furanocarbonila, e semelhantes.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, a expressão "heterociclo" inclui todos os radicais cíclicos contendo heteroátomo re-
5 são "heterociclo" inclui todos os radicais cíclicos contendo heteroátomo re-
duzidos conhecidos. Radicais heterociclo de 5 membros representativos in-
cluem tetra-hidrofuranila, tetra-hidrotiofenila, pirrolidinila, 2-tiazolinila, tetra-
hidrotiazolila, tetra-hidrooxazolila, e semelhantes. Radicais heterociclo de 6
10 membros representativos incluem piperidinila, piperazinila, morfolinila, tio-
morfolinila, tetra-hidropiranila, e semelhantes. Vários outros radicais hetero-
ciclo incluem, sem qualquer limitação, aziridinila, azepanila, diazepanila, dia-
zabicyclo[2.2.1]hept-2-ila, e triazocanila, e semelhantes. A expressão deriva-
da "heterociclocarbonila" e "heterocicloalquil(C₁-C₆)alquila" deve ser interpre-
tada de acordo.

15 "Halogênio" ou "halo" significa cloro, fluoro, bromo, e iodo.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, "paciente" significa um animal de sangue quente, tal como, por exemplo, rato, camundongos, cães, gatos, porquinhos-da-india, e primatas tais como humanos.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, a expres-
20 são "veículo farmacologicamente aceitável" significa um solvente, dispersante,
excipiente, adjuvante, ou outro material não tóxico o qual é misturado
com o composto da presente invenção de modo a permitir a formação de
uma composição farmacêutica, isto é, uma forma de dosagem capaz de ad-
ministração ao paciente. Um exemplo de um veículo semelhante é óleo far-
25 maceuticamente aceitável tipicamente usado para administração parenteral.

O termo "sais farmacologicamente aceitáveis" conforme usado
aqui, neste requerimento de patente, significa que os sais dos compostos da
presente invenção podem ser usados em preparações medicinais. Outros
sais, no entanto, podem ser úteis na preparação dos compostos de acordo
30 com a invenção ou de seus sais farmacologicamente aceitáveis. Sais farma-
ceuticamente aceitáveis adequados dos compostos desta invenção incluem
sais de adição de ácidos os quais podem ser formados, por exemplo, mistu-

rando uma solução do composto de acordo com a invenção com uma solução de um ácido farmacêuticamente aceitável tal como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfâmico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido acético, ácido propiônico, ácido salicílico, ácido cinâmico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido hidroxibenzoico, ácido fenilacético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malônico, ácido carbônico ou ácido fosfórico. Os sais de metal de ácido tais como sódio ortofosfato de mono-hidrogênio e sulfato de hidrogênio de potássio também podem ser formados. Além disso, os sais formados deste modo podem estar presentes quer como sais de mono- ou di- ácido e podem existir substancialmente anidricos ou podem ser hidratados. Além disso, onde os compostos da invenção carregam uma porção acidífera, sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos adequados podem incluir sais de metais de álcali, por exemplo, sais de sódio ou potássio; sais de metais terrosos alcalinos, por exemplo, sais de cálcio ou magnésio, e sais formados com ligantes orgânicos adequados, por exemplo, sais de amônio quaternário.

A expressão "estereoisômeros" é um termo geral usado para todos os isômeros das moléculas individuais que diferem somente na orientação de seus átomos no espaço. Tipicamente inclui isômeros de imagem espelhada que geralmente são formados devido a no mínimo um centro assimétrico, (enantiômeros). Onde os compostos de acordo com a invenção possuem dois ou mais centros assimétricos, eles podem existir adicionalmente como diastereômeros, também algumas moléculas individuais podem existir como isômeros geométricos (cis/trans). Similarmente, alguns compostos desta invenção podem existir em uma mistura de duas ou mais formas estruturalmente distintas que estão em rápido equilíbrio, conhecidas comumente como tautômeros. Exemplos representativos de tautômeros incluem tautômeros ceto-enol, tautômeros fenol-ceto, tautômeros nitroso-oxima, tautômeros imina-enamina, etc. Deve ser entendido que todos os referidos isô-

meros e misturas dos mesmos em qualquer proporção são englobados dentro do âmbito da presente invenção.

Conforme usado aqui, neste requerimento de patente, 'R' e 'S' são usados como termos comumente usados em química orgânica para denotar configuração específica de um centro quiral. O termo 'R' (*rectus*) se refere à configuração de um centro quiral com uma relação em sentido horário de grupo de prioridades (mais elevada para segunda menor) quando visualizada ao longo da ligação em direção ao menor grupo de prioridades. O termo 'S' (*sinister*) se refere à configuração de um centro quiral com uma relação em sentido anti-horário do grupo de prioridades (mais elevada para segunda menor) quando visualizada ao longo da ligação em direção ao menor grupo de prioridades. O grupo de prioridades se baseia em regras de sequência em que a priorização é primeiro baseada no número atômico (de modo a reduzir o número atômico). Uma listagem e discussão de prioridades está contida em *Stereochemistry of Organic Compounds*, Ernest L. Eliel, Samuel H. Wilen e Lewis N. Mander, editors, Wiley-Interscience, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994.

Além do sistema (R)-(S), o sistema D-L mais antigo também pode ser usado aqui, neste requerimento de patente, para denotar configuração absoluta, especialmente com referência a aminoácidos. Neste sistema uma fórmula de projeção de Fischer é orientada de modo que o carbono número 1 da cadeia principal fique no topo. O prefixo 'D' é usado para representar a configuração absoluta do isômero no qual o grupamento funcional (determinante) está sobre o lado direito do carbono no centro quiral e 'L', a do isômero no qual está sobre a esquerda.

Em um sentido amplo, o termo "substituído" é contemplado para incluir todos os substituintes permissíveis de compostos orgânicos. Em algumas das modalidades específicas conforme descrito aqui, neste requerimento de patente, o termo "substituído" significa substituído com um ou mais substituintes selecionados de modo independente entre o grupo consistindo em (C₁-C₆)alquila, (C₂-C₆)alquenila, (C₁-C₆)perfluoroalquila, fenila, hidróxi, -CO₂H, um éster, uma amida, (C₁-C₆)alcóxi, (C₁-C₆)tioalquila, (C₁-

C₆)perfluoroalcóxi, -NH₂, Cl, Br, I, F, -NH-alquila inferior, e -N(alquila inferior)₂. No entanto, qualquer um dos outros substituintes adequados de conhecimento de uma pessoa versada na técnica também pode ser usado nestas modalidades.

5 "Quantidade terapeuticamente eficaz" significa uma quantidade do composto a qual é eficaz no tratamento da doença, distúrbio ou condição denominados.

O termo "tratamento" se refere a:

10 (i) prevenir uma doença, distúrbio ou condição de ocorrer em um paciente que pode ser predisposto à doença, distúrbio e/ou condição, mas ainda não foi diagnosticado como tendo a mesma;

(ii) inibir a doença, distúrbio ou condição, isto é, parar seu desenvolvimento; e

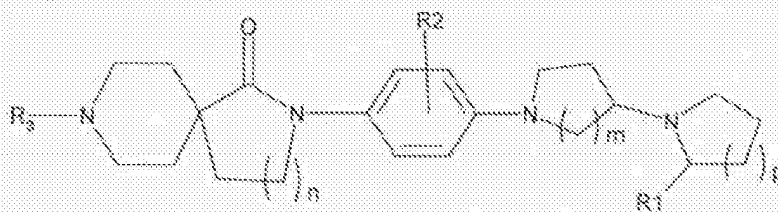
15 (iii) aliviar a doença, distúrbio ou condição, isto é, causar a regressão da doença, distúrbio e/ou condição.

Portanto, de acordo com a prática desta invenção é proporcionado um composto da fórmula I:

20 Esta invenção inclui adicionalmente vários sais dos compostos de fórmula (I) incluindo vários enantiômeros ou diastereômeros de compostos de fórmula (I).

Em outros aspectos desta invenção também são proporcionados várias composições farmacêuticas compreendendo um ou mais compostos de fórmula (I) bem como sua aplicação terapêutica no alívio de várias doenças as quais são mediadas em parte e/ou totalmente por receptores H3.

25 Portanto, de acordo com a prática desta invenção é proporcionado um composto da fórmula I:



(I)

em que

m é 1 ou 2;

n é 1 ou 2;

p é 1 ou 2;

R₁ é hidrogênio, (C₁-C₄)alquila, CF₃, (C₁-C₄)alcóxi-(C₁-C₄)alquila;

5 e

R₂ é hidrogênio, halogeneto, (C₁-C₄)alquila ou CF₃;

R₃ é hidrogênio, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alquilocarbonila, tais como terc-butiloxycarbonila, (C₃-C₇)cicloalquil(C₁-C₆)alquila, heterociclo substituído ou não substituído, tal como tetra-hidropiranila, heterocicloalquil-
 10 (C₁-C₆)alquila substituída ou não substituída, tal como tetra-hidropiranimetila, heteroaril(C₁-C₆)alquila de anel de 5 ou de 6 membros substituída ou não substituída, tal como furanilmetila, benzila substituída ou não substituída, (C₁-C₄)alcoximetilcarbonila substituída ou não substituída, (C₃-C₇)cicloalcanocarbonila substituída ou não substituída, benzilcarbonila substituída
 15 ou não substituída, (C₆-C₁₀)arilcarbonila substituída ou não substituída, tal como naftilcarbonila, benzoila, etc., heteroarilcarbonila de anel de 5 ou de 6 membros substituída ou não substituída, tal como piridinacarbonila ou furancarbonsila, heterociclocarbonila substituída ou não substituída, tal como tetra-hidropiranocarbonila, benzenossulfonila substituída ou não substituída, em
 20 que os substituintes são selecionados entre halogeneto, trifluorometóxi, (C₁-C₄)alcóxi, (C₁-C₄)alquila ou CF₃.

Esta invenção inclui adicionalmente vários sais dos compostos de fórmula (I) incluindo vários enantiômeros ou diastereômeros de compostos de fórmula (I). Conforme observado acima e a título de exemplos específicos nas partes que se seguem todos os sais que podem ser formados
 25 incluindo sais farmacologicamente aceitáveis são parte desta invenção. Conforme também observado acima e nas partes que se seguem todas as formas enantioméricas e diastereoméricas concebíveis de compostos de fórmula (I) são parte desta invenção.

30 Em uma das modalidades, também são proporcionados os compostos de fórmula (I) em que

n, p e m são 1;

R₁ é metila, etila, isopropila, n-propila ou metoximetila;

R₂ é hidrogênio, flúor, cloro, metila, etila ou CF₃; e

R₃ é hidrogênio, metoximetilcarbonila, terc-butiloxicarbonila, ciclopropilmetila, ciclopentilmetila, ciclo-hexilmetila, tetra-hidropiranila, benzila, furanilmetila, ciclopentano-carbonila, ciclo-hexanocarbonila, trifluorometoxibenzoila, fluorobenzoila, benzil-carbonila, naftilcarbonila, benzenossulfonila, fluorobenzeno sulfonila ou metoxibenzenossulfonila.

Em outra modalidade desta invenção também é proporcionado um composto de fórmula (I), em que n é 2 e m é 1; ou n é 1 e m é 2; p é 1 ou 2;

R₁ é metila ou etila;

R₂ é hidrogênio, flúor, cloro, metila, etila ou CF₃; e

R₃ é hidrogênio, isopropila, terc-butiloxicarbonila, ciclopropilmetila, ciclopentilmetila, ciclo-hexilmetila, tetra-hidropiranila, benzila, furanilmetila, tetra-hidropiranilmetila, ciclopentanocarbonila, ciclo-hexanocarbonila, tetra-hidropiranocarbonila, benzoila, trifluorometoxibenzoila, fluorobenzoila, benzil-carbonila, naftilcarbonila, piridinacarbonila, furanocarbonila ou benzenossulfonila.

Em um aspecto adicional desta invenção os seguintes compostos englobados pelo âmbito desta invenção sem qualquer limitação podem ser enumerados:

éster terc-butílico de ácido 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']-bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;

éster terc-butílico de ácido 2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']-bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;

éster terc-butílico de ácido 2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']-bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;

éster terc-butílico de ácido 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']-bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;

éster terc-butílico de ácido 2-[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;

éster terc-butílico de ácido 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-

[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,9-diaza-espiro[5.5]undecano-9-carboxílico;

éster terc-butílico de ácido 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,9-diaza-espiro[5.5]undecano-9-carboxílico;

5 éster terc-butílico de ácido 4-[[2-flúor-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-metil-carbamoil]-4-propil-piperidina-1-carboxílico;

éster terc-butílico de ácido 2-[4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;

10 éster terc-butílico de ácido 2-[4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;

éster terc-butílico de ácido 2-[4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-flúor-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;

15 éster terc-butílico de ácido 2-[4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;

éster terc-butílico de ácido 2-[4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;

20 éster terc-butílico de ácido 2-[4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-flúor-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;

2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

25 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometóxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

8-benzenossulfonil-2-[4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

30 8-(4-metóxi-benzenossulfonil)-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona

- 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- Cloridrato de 2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 5 Cloridrato de 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- Cloridrato de 2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 10 8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 15 8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometóxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometóxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 20 2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometóxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 2-[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometóxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 25 3-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 3-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 3-[2-flúor-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 30 3-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-(piridina-4-carbonil)-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

- 9-(furan-3-carbonil)-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 9-benzoil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 5 9-(4-flúor-benzoil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 9-ciclo-hexanocarbonil-2-[2-flúor-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 2-[2-flúor-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-(tetra-
- 10 hidro-piran-4-carbonil)-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 9-isopropil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 9-ciclo-hexilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 15 9-ciclopropilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-(tetra-hidro-piran-4-il)-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 9-benzil-2-[2-flúor-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-
- 20 2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 2-[2-flúor-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-furan-2-ilmetil-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 2-[4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 25 2-[4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 2-[4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-flúor-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 2-[4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil]-2,8-
- 30 diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 2-[4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

- 2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-flúor-fenil}-
2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 8-(4-flúor-benzoil)-2-{4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-
fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 5 8-ciclohexanocarbonil-2-{2-flúor-4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-
piperidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 8-(4-flúor-benzenossulfonil)-2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-
il)-pirrolidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 10 2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil}-8-(tetra-
hidro-piran-4-carbonil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 8-ciclopentanocarbonil-2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-
pirrolidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 8-ciclopropilmetil-2-{2-flúor-4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperi-
din-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 15 8-ciclopentilmetil-2-{2-flúor-4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperi-
din-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 8-ciclo-hexilmetil-2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-
1-il]-2-trifluorometil-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 2-{2-flúor-4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil}-
20 8-(tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-
8-fenilacetil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 8-(2-metóxi-acetil)-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-
trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 25 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-
8-(naftaleno-2-carbonil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 8-benzoil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluoro-
metil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 8-(furan-3-carbonil)-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-
2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 30 8-furan-2-ilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-
trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

8-ciclopropilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-(tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona; e

5 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona .

Todos os compostos acima também podem incluir sais correspondentes sempre que possível incluindo os sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

10 Em outro aspecto desta invenção os seguintes compostos englobados pelo composto de fórmula (I) desta invenção sem qualquer limitação podem ser enumerados:

8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

15 8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

20 8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometóxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometóxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

25 2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometóxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometóxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

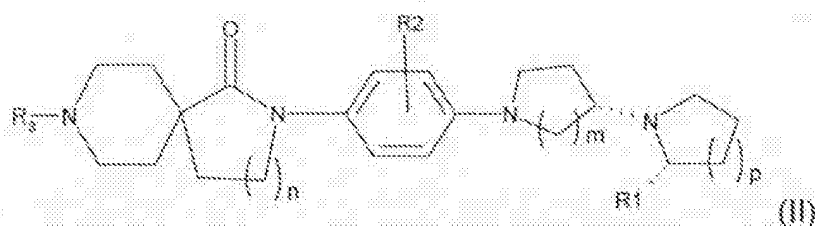
30 3-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

3-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

- 3-[2-flúor-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-díaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 9-isopropil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-díaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 5 9-ciclo-hexilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-díaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 9-ciclopropilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-díaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 10 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-(tetra-hidro-piran-4-il)-2,9-díaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 9-benzil-2-[2-flúor-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-díaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 2-[2-flúor-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-furan-2-ilmetil-2,9-díaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 15 8-ciclopropilmetil-2-[2-flúor-4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]-2,8-díaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 8-ciclopentilmetil-2-[2-flúor-4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]-2,8-díaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 2-[2-flúor-4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil]-8-(tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-2,8-díaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 20 8-furan-2-ilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-díaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 8-ciclopropilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-díaza-espiro[4.5]decan-1-ona; e
- 25 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-(tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-2,8-díaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

Novamente todos os sais concebíveis dos compostos mencionados acima incluindo os sais farmacologicamente aceitáveis são parte desta invenção.

- 30 Em outro aspecto desta invenção o composto desta invenção pode ser representado por uma forma estereoisomérica específica de fórmula (II):



Em que R_1 , R_2 , R_3 , m , n e p são conforme definidos acima.

Os compostos desta invenção podem ser sintetizados por quaisquer dos procedimentos conhecidos por uma pessoa versada na técnica. Especificamente, vários dos materiais de partida usados na preparação dos compostos desta invenção são conhecidos ou estão os próprios disponíveis comercialmente. Os compostos desta invenção e vários dos compostos precursores também podem ser preparados por métodos usados para preparar compostos similares conforme reportado na literatura e conforme adicionalmente descrito aqui, neste requerimento de patente. Por exemplo, vide R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations," VCH publishers, 1989.

Também é de conhecimento geral que em várias reações orgânicas pode ser necessário proteger grupamentos funcionais reativos, tais como, por exemplo, grupamentos amino, para evitar sua participação indesejada nas reações. Grupamentos de proteção convencionais podem ser usados de acordo com a prática de rotina e de conhecimento de uma pessoa versada na técnica, por exemplo, vide T. W. Greene e P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, Inc., 1991. Por exemplo, grupamentos de proteção de amina adequados incluem sem qualquer limitação sulfonila (por exemplo, tosila), acila (por exemplo, benziloxycarbonila ou t-butoxicarbonila) e arilalquila (por exemplo, benzila), o qual pode ser removido subsequentemente por hidrólise ou hidrogenação conforme apropriado. Outros grupamentos de proteção de amina adequados incluem trifluoroacetila [$-C(=O)CF_3$] o qual pode ser removido por hidrólise catalisada por base, ou um grupamento benzila ligado a resina de fase sólida, tal como um grupamento 2,6-dimetoxibenzila ligado a resina de Merrifield (encadeador de Ellman) ou um 2,6-dimetóxi-4-[2-(polistírilmetóxi)etoxi]benzila, o qual pode ser removido por hidrólise catalisada por ácido, por exemplo, com TFA.

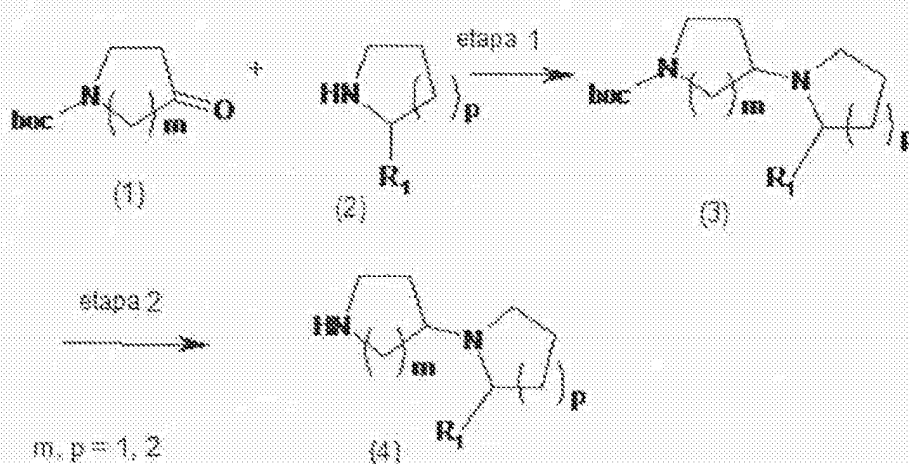
Mais especificamente, os compostos descritos aqui, neste re-

querimento de patente, e vários precursores usados para esse fim podem ser sintetizados de acordo com os seguintes procedimentos dos Esquemas 1 a 5, em que R_1 , R_2 , R_3 , m e n são conforme definidos para Fórmula I a menos que indicado de modo diverso.

5 Por exemplo, o Esquema 1 ilustra a preparação do intermediário [1, 3']-pirrolidinil-pirrolidina de fórmula (4), em que R é conforme definido aqui, neste requerimento de patente. Primeiro, na etapa 1, o Esquema 1, pirrolidinona de fórmula (1) convenientemente protegida (por exemplo, terc-butiloxicarbonila (boc)) é condensada com uma pirrolidina de fórmula (2)
10 substituída desejada por quaisquer dos procedimentos de aminação redutiva conhecidos para formar um intermediário de fórmula (3). Por exemplo, as reações de condensação referidas são geralmente realizadas na presença de agentes redutores tais como triacetoxiboro-hidreto em uma atmosfera inerte, tal como atmosfera de nitrogênio. A reação pode ser realizada quer
15 em temperaturas de reação e pressões subambiente, ambiente ou superambiente. Tipicamente, as reações referidas são realizadas em temperatura ambiente em pressão atmosférica de nitrogênio. A mistura da reação é em seguida elaborada usando procedimentos de conhecimento de uma pessoa versada na técnica para isolar o intermediário de fórmula (3).

20 Na etapa 2, Esquema 1, o intermediário (3) é em seguida desprotegido para formar a [1, 3']-pirrolidinil-pirrolidina desejada de fórmula (4). As reações de desproteção referidas são geralmente realizadas sob condições acidíferas, por exemplo, na presença de ácido clorídrico em temperaturas subambiente a ambiente, por exemplo, na faixa de temperatura de cerca
25 de -10°C até a temperatura ambiente. No entanto, outras temperaturas de reação adequadas também podem ser usadas dependendo da natureza do intermediário de fórmula (3).

Esquema 1



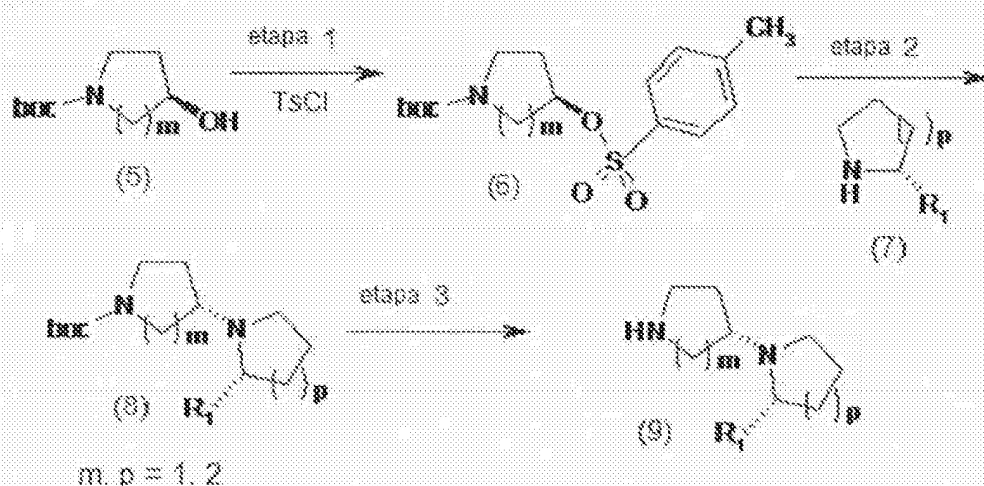
O Esquema 2 ilustra a preparação de isômeros enantiomericamente puros da [1,3'] pirrolidinil-pirrolidina de fórmula (9), em que R é conforme definido aqui, neste requerimento de patente. Na etapa 1, Esquema 2, álcool de pirrolidina ou piperidina convenientemente protegido (por exemplo, boc) de fórmula (5) é tratado com cloreto de p-tolueno sulfonila para formar o intermediário de fórmula (6). Esta reação pode ser realizada usando quaisquer dos procedimentos conhecidos por uma pessoa versada na técnica, tal como, por exemplo, realizando a reação na presença de uma base adequada tal como trietilamina e DMAP em um solvente orgânico adequado, preferencialmente um solvente aprótico tal como diclorometano em condições de temperatura subambiente ou ambiente.

Na etapa 2, Esquema 2, o intermediário de fórmula (6) é condensado com uma pirrolidina ou piperidina desejada de fórmula (7). Novamente, as reações de condensação referidas podem ser realizadas usando quaisquer dos procedimentos conhecidos por uma pessoa versada na técnica de modo a obter o intermediário de fórmula (8). Tipicamente, as reações de condensação referidas são realizadas na presença de uma base tal como carbonato de potássio na presença de solventes tais como acetonitrila em condições de temperatura ambiente a super-ambiente.

Na etapa 3, Esquema 2, o intermediário de fórmula (8) é em seguida reagido com um ácido, tal como ácido clorídrico em um solvente adequado, tal como dioxana, para formar o isômero estereoespecífico desejado

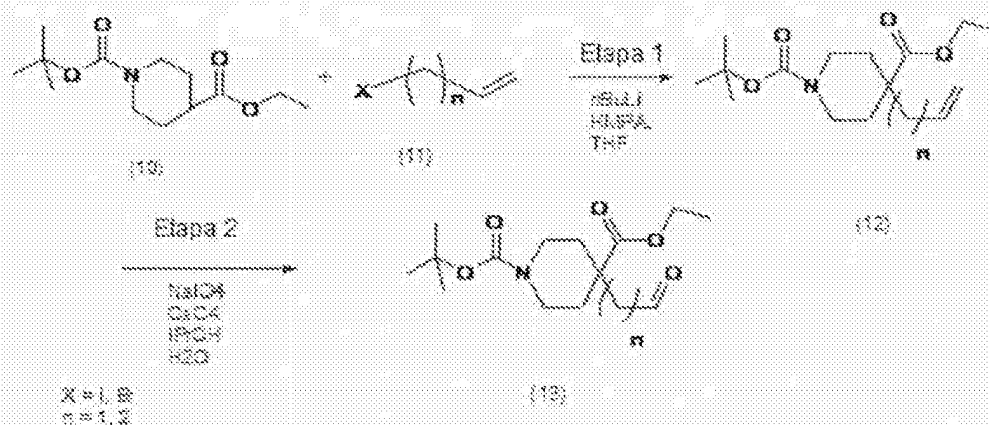
de intermediário de fórmula (9). Foi agora visto que os intermediários de fórmula (9) podem ser prontamente formados de acordo com o processo desta invenção com elevada pureza enantiomérica, cujos detalhes específicos são proporcionados abaixo por meio de vários exemplos. Em geral, a pureza enantiomérica pode ser determinada por HPLC quiral.

Esquema 2



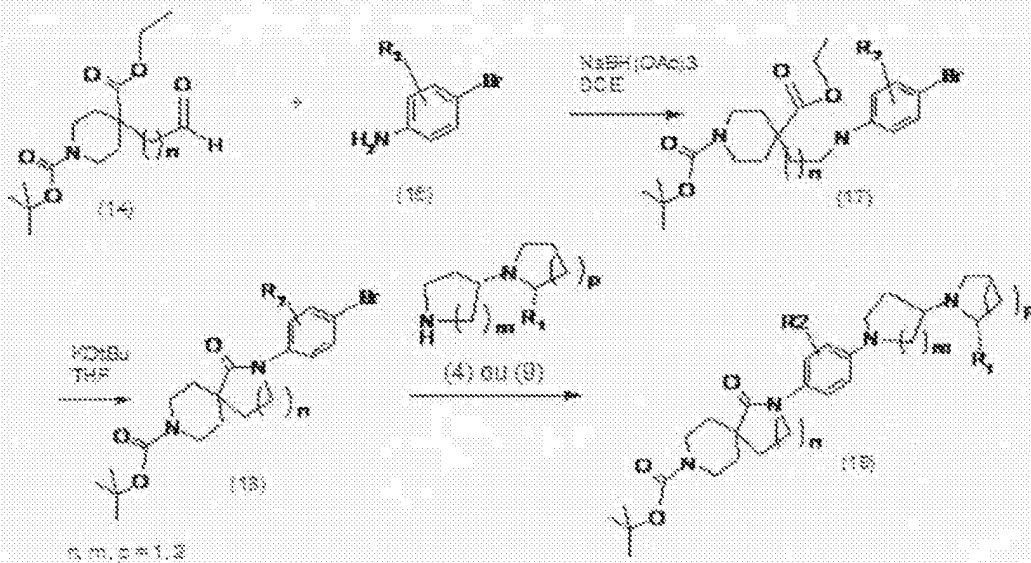
O Esquema 3 ilustra a preparação do intermediário de fórmula (13). Na etapa 1, Esquema 3, éster 4-etílico de éster 1-terc-butilico de ácido piperidina-1,4-dicarboxílico disponível comercialmente, de fórmula (10) é tratado com base adequada, tal como nBuLi em presença de HMPA em THF, seguida por haletos de alquenila, para formar o intermediário de fórmula (12). Esta reação pode ser realizada usando quaisquer dos procedimentos conhecidos por uma pessoa versada na técnica, tal como reportado na literatura (Nagumo, S.; Matoba A.; *et al.*, *Tetrahedron*, 2002, 58(49), 9871-9877; Stafford, J. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.*, 1990, 55(20), 5433-5434). Na etapa 2, Esquema 3, o alqueno (12) é clivado com OsO₄ e NaIO₄ e, propanol e água para formar aldeído (13).

Esquema 3

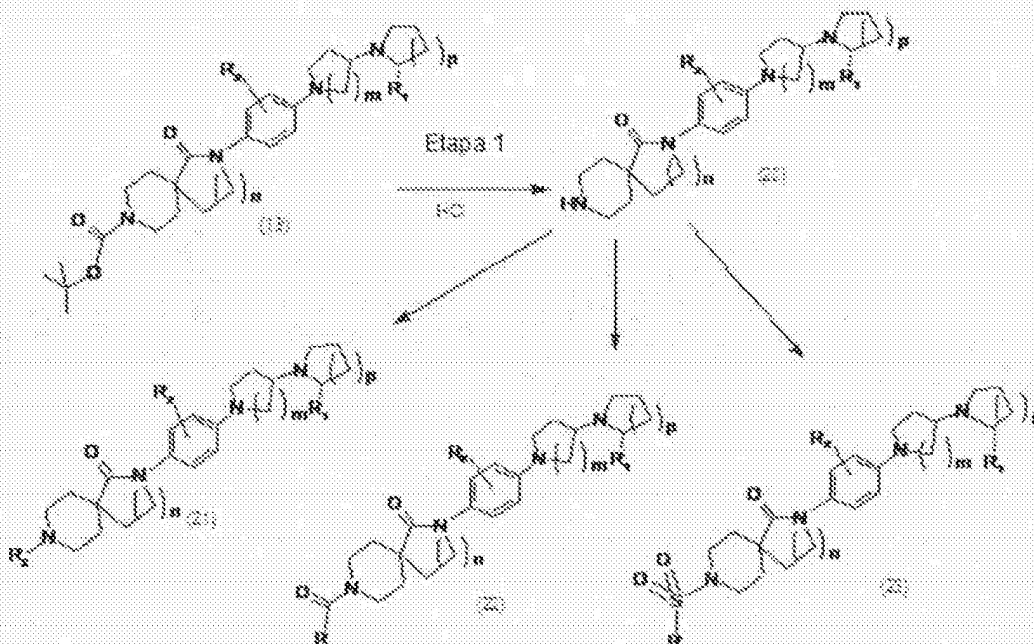


O Esquema 4 ilustra a preparação de compostos desta invenção. O aldeído de fórmula (13) é condensado com um brometo disponível comercialmente desejado de fórmula (16) por quaisquer dos procedimentos de aminação redutiva conhecidos para formar um intermediário de fórmula (17). Por exemplo, as reações de condensação referidas são geralmente realizadas na presença de agentes redutores tais como triacetoxiborohidreto em uma atmosfera inerte, tal como atmosfera de nitrogênio. A reação pode ser realizada quer em temperaturas de reação e pressões subambiente, ambiente ou super-ambiente. Tipicamente, as reações referidas são realizadas em temperatura ambiente em pressão atmosférica de nitrogênio. A mistura da reação é em seguida elaborada usando procedimentos de conhecimento de uma pessoa versada na técnica para isolar o intermediário de fórmula (17). A ciclização é em seguida iniciada por quantidade catalítica de base, tal como t-butóxido de potássio em solventes apróticos, tais como THF, para formar compostos de fórmula (18). O intermediário de fórmula (18) é em seguida condensado com o intermediário de amina (4) ou (9) preparado de acordo com o Esquema 1 e 2 para formar os compostos desta invenção (19).

Esquema 4



O Esquema 5 ilustra adicionalmente derivação do composto de fórmula (19). Remoção do grupamento de proteção produz a amina (20). Esta amina pode ser alquilada sob condições de aminação reductiva ou acilada com ácido carboxílico ou sulfônico ou seu cloreto ácido ou anidrido ácido para formar amidas ou sulfonamidas.



Conforme já observado acima, os compostos desta invenção podem ser prontamente convertidos em sais. Mais particularmente, os compostos da presente invenção são básicos, e deste modo os compostos desta

invenção são úteis sob a forma da base livre ou sob a forma de um sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável da mesma. Sais de adição de ácido podem ser uma forma mais conveniente para aplicação; e, na prática, o uso da forma de sal inerentemente corresponde ao uso da forma de base livre. Os ácidos que podem ser usados para preparar os sais de adição de ácido incluem preferencialmente aqueles os quais produzem, quando combinados com a base livre, sais farmacologicamente aceitáveis, isto é, sais cujos ânions são não tóxicos para o paciente em doses farmacêuticas dos sais, de modo que os efeitos inibitórios benéficos inerentes na base livre não são viciados por efeitos colaterais atribuíveis aos ânions. Embora sais farmacologicamente aceitáveis do composto básico referido sejam preferenciais, todos os sais de adição de ácido são úteis como fontes da forma de base livre mesmo se o sal em particular, *per se*, for desejado somente como um produto intermediário como, por exemplo, quando o sal é formado somente para fins de purificação, e identificação, ou quando é usado como intermediário na preparação de um sal farmacologicamente aceitável por procedimentos de permuta iônica.

Em outro aspecto desta modalidade, uma doença específica, um distúrbio ou uma condição que pode ser prevenida e/ou tratada com o composto desta invenção incluem, sem qualquer limitação, os seguintes: distúrbios relacionados com o sono (exemplos específicos incluem sem qualquer limitação narcolepsia, déficits de atenção, distúrbios do ritmo circadiano do sono, apneia obstrutiva do sono, movimentos periódicos dos membros e síndrome das pernas inquietas, sonolência excessiva e torpor devido a efeito colateral de medicação, etc.), distúrbios neurológicos (exemplos específicos que podem ser enumerados incluem mas não estão limitados a demência, doença de Alzheimer, esclerose múltipla, epilepsia e dor neuropática), distúrbios neuropsicológicos e cognitivos (alguns dos exemplos específicos incluem sem qualquer limitação esquizofrenia, déficit de atenção/hiperatividade, distúrbio, doença de Alzheimer, depressão, distúrbio afetivo sazonal, e disfunção cognitiva). Alguns dos distúrbios também incluem disfunção cognitiva associada com esquizofrenia (CIAS), transtornos de ansiedade tais como

ansiedade generalizada, distúrbio de pânico e transtornos do estresse pós-traumático, e transtorno depressivo maior. Outros distúrbios incluem demência do tipo do Alzheimer (DAT), déficits cognitivos relacionados com doenças neurológicas tais como Alzheimer, Parkinson, Huntington, disfunção cognitiva relacionada com a idade, disfunção cognitiva branda, demência vascular, demência por corpos de Lewis e quaisquer outros déficits cognitivos associados com cognição.

Conforme descrito abaixo por meio de exemplos específicos, os compostos de fórmula (I) ligam aos receptores H3 e demonstram agonismo inverso *versus* atividade funcional de H3. Portanto, os compostos desta invenção podem ter utilidade no tratamento de doenças ou condições melhoradas com ligantes de receptores H3. Mais especificamente, os compostos da presente invenção são ligantes de receptores H3 que modulam a função do receptor H3 antagonizando a atividade do receptor. Adicionalmente, os compostos desta invenção podem ser agonistas inversos que inibem a atividade basal do receptor ou podem ser antagonistas que bloqueiam completamente a ação de agonistas ativadores de receptores. Adicionalmente, os compostos desta invenção também podem ser agonistas parciais que bloqueiam parcialmente ou ativam parcialmente o receptor H3 ou podem ser agonistas que ativam o receptor. Portanto, os compostos desta invenção podem atuar diferencialmente como antagonistas, agonistas inversos e/ou agonistas parciais dependendo da potência funcional, do tom de histamina e/ou do contexto tecidual. Por conseguinte, as atividades diferenciais destes compostos podem possibilitar a utilidade para melhorar múltiplos estados de doença conforme especificamente enumerado acima.

Portanto em um aspecto desta invenção é proporcionado um método de tratar uma doença em um paciente, a doença referida selecionada entre o grupo consistindo em distúrbio relacionado com o sono, demência, doença de Alzheimer, esclerose múltipla, distúrbio cognitivo, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e depressão, compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula (I).

Uma pessoa versada na técnica reconhecerá prontamente que as patologias e estados de doença expressamente determinados aqui, neste requerimento de patente, não devem ser pretendidas para serem limitantes mas preferencialmente para ilustrar a eficácia dos compostos da presente invenção. Portanto, deve ser entendido que os compostos desta invenção podem ser usados para tratar qualquer doença causada pelos efeitos de receptores H3. Isto é, conforme observado acima, os compostos da presente invenção são moduladores de receptores H3 e podem ser administrados de modo eficaz para melhorar qualquer estado de doença o qual é mediado no todo ou em parte por receptores H3.

Todas as várias modalidades dos compostos desta invenção conforme descrito aqui, neste requerimento de patente, podem ser usadas no método de tratar vários estados de doença conforme descrito aqui. Conforme determinado aqui, neste requerimento de patente, os compostos usados no método desta invenção são capazes de inibir os efeitos do receptor H3 e deste modo aliviar os efeitos e/ou condições causadas devido à atividade de H3.

Em outra modalidade do método desta invenção, os compostos desta invenção podem ser administrados por quaisquer dos métodos conhecidos na técnica. Especificamente, os compostos desta invenção podem ser administrados por via oral, intramuscular, subcutânea, retal, intratraqueal, intranasal, intraperitoneal ou tópica.

Finalmente, em ainda outra modalidade desta invenção, também é proporcionada uma composição farmacêutica compreendendo um veículo farmacêuticamente aceitável e um composto de fórmula (I), incluindo enantiômeros, estereoisômeros, e tautômeros do referido composto e sais farmacêuticamente aceitáveis, solvatos ou derivados dos mesmos, com o referido composto tendo a estrutura geral mostrada na fórmula I conforme descrito aqui, neste requerimento de patente.

Conforme descrito aqui, neste requerimento de patente, as composições farmacêuticas desta invenção caracterizam atividade inibitória de H3 e portanto são úteis no tratamento de qualquer doença, condição ou um

distúrbio causado devido aos efeitos de H3 em um paciente. Novamente, conforme descrito acima, todas as modalidades preferenciais dos compostos desta invenção conforme descrito aqui, neste requerimento de patente, podem ser usadas na preparação das composições farmacêuticas conforme descrito aqui, neste requerimento de patente.

Preferencialmente as composições farmacêuticas desta invenção estão em formas de unidade de dosagem tais como comprimidos, pílulas, cápsulas, pós, grânulos, soluções ou suspensões parenterais estéreis, sprays de aerossol ou líquido calibrados, gotas, ampolas, dispositivos autoinjetores ou supositórios; para administração oral, parenteral, intranasal, sublingual ou retal, ou para administração por inalação ou insuflação. Alternativamente, as composições podem ser apresentadas em uma forma adequada para administração uma vez por semana ou uma vez por mês; por exemplo, um sal insolúvel do composto ativo, tal como o sal de decanoato, pode ser adaptado para proporcionar uma preparação de depósito para injeção intramuscular. Um polímero erodível contendo o ingrediente ativo pode ser previsto. Para preparar composições sólidas tais como comprimidos, o principal ingrediente ativo é misturado com um veículo farmacêutico, por exemplo, ingredientes de produção de comprimidos convencionais tais como amido de milho, lactose, sacarose, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, dicálcio fosfato ou gomas, e outros diluentes farmacêuticos, por exemplo, água, para formar uma composição de pré-formulação sólida contendo uma mistura homogênea de um composto da presente invenção, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. Ao se referir a estas composições de pré-formulação como homogêneas, se indica que o ingrediente ativo é dispersado uniformemente por toda a composição de modo que a composição pode ser prontamente subdividida em formas de unidade de dosagem igualmente eficazes tais como comprimidos, pílulas e cápsulas. Esta composição de pré-formulação sólida é em seguida subdividida em formas de unidade de dosagem do tipo descrito acima contendo de 0,1 a cerca de 500 mg do ingrediente ativo da presente invenção. Formas de unidade de dosagem aromatizadas contém de 1 a 100 mg, por exemplo 1, 2, 5,

10, 25, 50 ou 100 mg, do ingrediente ativo. Os comprimidos ou pílulas da nova composição podem ser revestidos ou combinados de modo diverso para proporcionar uma forma de dosagem proporcionando a vantagem de ação prolongada. Por exemplo, o comprimido ou pílula pode compreender um componente de dosagem interna e um de dosagem externa, o último sendo sob a forma de um envelope sobre o precedente. Os dois componentes podem ser separados por uma camada entérica a qual serve para resistir a desintegração no estômago e permite que o componente interno passe intacto para dentro do duodeno ou tenha a liberação retardada. Uma variedade de materiais podem ser usados para semelhantes camadas ou revestimentos entéricos, os materiais referidos incluindo uma série de ácidos poliméricos e misturas de ácidos poliméricos com materiais tais como goma-laca, álcool cetílico e acetato de celulose.

As formas líquidas nas quais as novas composições da presente invenção podem ser incorporadas para administração por via oral ou por injeção incluem soluções aquosas, xaropes convenientemente aromatizados, suspensões aquosas ou de óleo, e emulsões aromatizadas com óleos comestíveis tais como óleo de algodão, óleo de gergelim, óleo de coco ou óleo de amendoim, bem como elixires e veículos farmacêuticos similares. Agentes dispersantes ou de suspensão adequados para suspensões aquosas incluem gomas sintéticas e naturais tais como tragacanto, acácia, alginato, dextrano, sódio carboximetilcelulose, metilcelulose, polivinil-pirrolidona ou gelatina.

As composições farmacêuticas desta invenção podem ser administradas por quaisquer dos métodos conhecidos na técnica. Em geral, as composições farmacêuticas desta invenção podem ser administradas por via oral, intramuscular, subcutânea, retal, intratraqueal, intranasal, intraperitoneal ou tópica. As administrações preferenciais da composição farmacêutica desta invenção são por vias oral e intranasal. Quaisquer dos métodos conhecidos para administrar composições farmacêuticas por uma via oral ou uma via intranasal podem ser usados para administrar a composição desta invenção.

No tratamento de vários estados de doença conforme descrito aqui, neste requerimento de patente, um nível de dosagem adequado é cerca de 0,01 a 250 mg/kg por dia, preferencialmente cerca de 0,05 a 100 mg/kg por dia, e especialmente cerca de 0,05 a 20 mg/kg por dia. Os compostos podem ser administrados em um regime de 1 a 4 vezes por dia.

Esta invenção adicionalmente é ilustrada pelos seguintes exemplos os quais são proporcionados para fins de ilustração e de modo algum para limitar o âmbito da presente invenção.

Exemplos (Gerais)

Conforme usado nos exemplos e preparações que se seguem, os termos usados nas mesmas devem ter os significado indicados: "kg" se refere a quilogramas, "g" se refere a gramas, "mg" se refere a miligramas, "µg" se refere a microgramas, "pg" se refere a picogramas, "lb" se refere a libras, "oz" se refere a onças, "mol" se refere a mols, "mmol" se refere a milimols, "µmol" se refere a micromols, "nmol" se refere a nanomols, "L" se refere a litros, "mL" ou "ml" se refere a mililitros, "µL" se refere a microlitros, "gal" se refere a galões, "°C" se refere a graus Celsius, "R_t" se refere a fator de retenção, "mp" ou "m.p." se refere a ponto de fusão, "dec" se refere a decomposição, "bp" ou "b.p." se refere a ponto de ebulição, "mm de Hg" se refere a pressão em milímetros de mercúrio, "cm" se refere a centímetros, "nm" se refere a nanômetros, "abs." se refere a absoluta, "conc." se refere a concentrada, "c" se refere a concentração em g/mL, "DMSO" se refere a dimetil sulfóxido, "DMF" se refere a N,N-dimetilformamida, "CDI" se refere a 1,1'-carbonildiimidazol, "DCM" ou "CH₂Cl₂" se refere a diclorometano, "DCE" se refere a 1,2-dicloroetano, "HCl" se refere a ácido clorídrico, "EtOAc" se refere a acetato de etila, "PBS" se refere a salina tamponada com fosfato, "IBMX" se refere a 3-isobutil-1-metilxantina, "PEG" se refere a polietileno glicol, "MeOH" se refere a metanol, "MeNH₂" se refere a metil amina, "N₂" se refere a gás nitrogênio, "iPrOH" se refere a álcool isopropílico, "Et₂O" se refere a éter etílico, "LAH" se refere a hidreto de alumínio de lítio, "heptano" se refere a n-heptano, resina "HMBA-AM" se refere a resina de metila de amino de ácido 4-hidroximetilbenzoico, "PdCl₂(dppf)₂" se refere a complexo de di-

cloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio (II) DCM, "HBTU" se refere a hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1il)-1,1,3,3-tetrametilurônio, "DIE-A" se refere a di-isopropiletilamina, "CsF" se refere a fluoreto de césio, "MeI" se refere a iodeto de metila, "AcN", "MeCN" ou "CH₃CN" se refere a acetoni-
5 trilo, "TFA" se refere a ácido trifluoroacético, "THF" se refere a tetra-
hidrofurano, "NMP" se refere a 1-metil-2-pirrolidinona, "H₂O" se refere a água, "BOC" se refere a t-butiloxicarbonila, "salmoura" se refere a uma solu-
ção aquosa saturada de cloreto de sódio, "M" se refere a molar, "mM" se
refere a milimolar, "μM" se refere a micromolar, "nM" se refere a nanomolar,
10 "N" se refere a normal, "TLC" se refere a cromatografia de camada fina, "H-
PLC" se refere a cromatografia líquida de alto desempenho, "HRMS" se refe-
re a espectro de massa de alta resolução, "L.O.D." se refere a perda na se-
cagem, "μCi" se refere a microcuries, "i.p." se refere a por via intraperitoneal,
"i.v." se refere a por via intravenosa, anhyd = anídrico; aq = aquosa; min =
15 minuto; h = hora; d = dia; sat. = saturada; s = singleto, d = dubleto; t = triple-
to; q = quarteto; m = multipleto; dd = dubleto de dubletos; br = amplo; LC =
cromatografia líquida; MS = espectrógrafo de massa; ESI/MS = ionização
por eletrospray/espectrografia de massa; Tr = tempo de retenção; M = íon
molecular, "~" = aproximadamente.

20 As reações geralmente são realizadas sob uma atmosfera de ni-
trogênio. Os solventes são secos sobre sulfato de magnésio e são evapora-
dos a vácuo sobre um evaporador giratório. Análises por TLC são realizadas
com lâminas 60 F254 de sílica-gel EM Science com visualização por irradia-
ção UV. Cromatografia por cintilação é realizada usando cartuchos de sílica-
25 gel pré-comprimido Alltech. Os espectros ¹H RMN são realizados a 300 MHz
em um espectrômetro Gemini 300 ou Varian Mercury 300 com uma sonda
ASW de 5 mm, e geralmente registrados em temperatura ambiente em um
solvente deuterado, tal como D₂O, DMSO-D₆ ou CDCl₃ a menos que men-
cionado de modo diverso. Valores de substituições químicas () são indica-
30 dos em partes por milhão (ppm) com referência a tetrametilsilano (TMS) co-
mo o padrão interno.

Experimentos de Cromatografia Líquida de Alta Pressão – Es-

pectrometria de Massa (LCMS) para determinar os tempos de retenção (T_r) e íons de massa associados são realizados usando um dos seguintes métodos:

5 Espectros de Massa (MS) são registrados usando um espectrômetro de massa Micromass. De modo geral, o método usado foi ionização por eletrospray positiva, varredura de massa m/z de 100 a 1000. Foi realizada cromatografia líquida em um Hewlett Packard 1100 Series Binary Pump & Degasser; os detectores auxiliares usados foram: detector UV Hewlett Packard 1100 Series, comprimento de onda = 220 nm e Sedere SEDEX 75 Evaporative Light Scattering (ELS) temperatura do detector = 46°C, N_2 pressão = 400 KPa (4 bar).

LCT: Grad (AcN+0,05% de TFA):(H₂O+0,05% de TFA) = 5:95 (0 min) a 95:5 (2,5 min) a 95:5 (3 min). Coluna: YMC Jsphere 33x2 4 µM, 1 ml/min

15 MUX: Coluna: YMC Jsphere 33x2, 1 ml/min

Grad (AcN+0,05% de TFA):(H₂O+0,05% de TFA) = 5:95 (0 min) a 95:5 (3,4 min) a 95:5 (4,4 min).

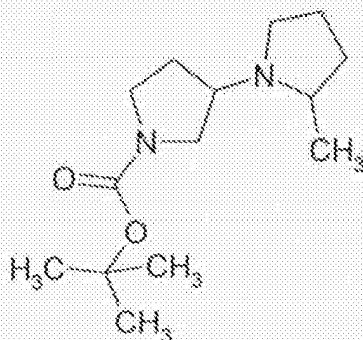
LCT2: YMC Jsphere 33x2 4 µM, (AcN+0,05% de TFA) : (H₂O+0,05% de TFA) = 5:95 (0 min) a 95:5 (3,4 min) a 95:5 (4,4 min)

20 QU: YMC Jsphere 33x2 1 ml/min, (AcN+0,08% de ácido fórmico):(H₂O+0,1% de ácido fórmico) = 5:95 (0 min) a 95:5 (2,5 min) a 95:5 (3,0 min)

Os exemplos que se seguem descrevem os procedimentos usados para a preparação de vários materiais de partida empregados na preparação dos compostos desta invenção.

INTERMEDIÁRIOSIntermediário (i)

éster terc-butílico de ácido 2-metil-[1,3']bipirrolidínil-1'-carboxílico



5 A uma solução de N-BOC-3-pirrolidinona (4,22 eq, 22,9 mmols) e 2-metilpirrolina (1,95 g, 22,9 mmols) (sal de HCl foi preparado por adição de 22,9 mL de 1 M de HCl em éter na solução de DCM de 2-metilpirrolina, e em seguida evaporado) em DCE (60 mL) foi adicionado triacetoxiboro-hidreto de sódio pulverizado lentamente sob N₂ em temperatura ambiente. A solução leitosa amarelada foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. LC/MS - m/z 255 e 199 (base e M-tBu).

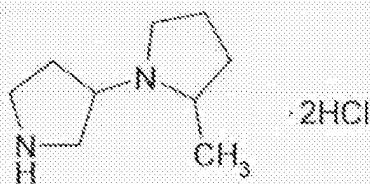
10

A reação foi extinta com solução aquosa de NaHCO₃ (100 mL). As duas camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com DCM (20 mL x 2). Os extratos de DCM combinados foram lavados com bicarbonato de sódio (10 mL), e salmoura (5 mLx2), secos (carbonato de potássio anídrico), filtrados, e concentrados a vácuo. O produto bruto foi purificado sobre uma coluna de sílica-gel, elutriado com DCM e 7,5% de MeOH em DCM para obter 5,50 g (rendimento: 94%) do composto do título como um líquido. MS: 255 (M+H⁺); TLC: 0,5 (10% de MeOH em DCM).

15

Intermediário (ii)

20 cloridrato de 2-metil-[1,3']bipirrolidínila



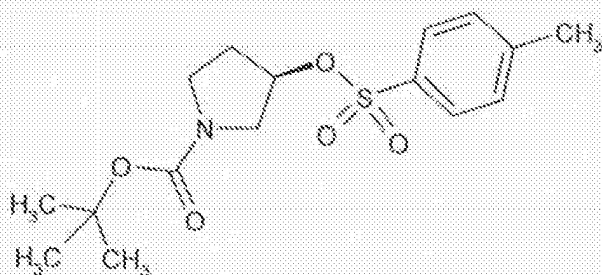
Éster terc-butílico de ácido 2-metil-[1,3']bipirrolidínil-1'-carboxílico

(5,50 g , 21,62 mmols) foi tratado com 20 mL de 4 M de HCl em dioxana a 0°C. A solução foi agitada sob nitrogênio em temperatura ambiente de um dia para o outro. TLC (10% de MeOH em DCM) não detectou o material de partida. N₂ foi passado através da solução com agitação. A saída foi passada através da solução de KOH para absorver HCl por 30 min. O solvente foi removido por evaporação até a secagem para obter o composto do título como um material gomoso higroscópico, 5,3 g (~100 %). Este material foi usado sem purificação adicional em etapas subsequentes conforme ilustrado abaixo. LCMS: Tr = 0,35 minutos, MS: 155 (M+H).

¹H RMN (D₂O, 300 MHz): 4,30 (m), 3,85 (m), 3,76 (s), 3,5 (m), 3,46 (m), 3,32 (m), 2,66 (m), 2,28 (m), 2,10 (m), 1,46 (bs).

Intermediário (iii)

éster terc-butílico de ácido (R)-3-(Tolueno-4-sulfonilóxi)-pirrolidina-1-carboxílico



A um frasco de fundo redondo de 2 L equipado com uma haste de agitação mecânica e um funil de adição de 250 ml foi adicionado cloreto de p-tosila (58 eq, 305 mmols, 1,5 eq) e 600 ml de DCM anidrico. A solução foi resfriada com banho de água gelada. Et₃N (65 ml) e DMAP (2,65 eq) foram adicionados. Uma solução de (R)-3-(-)-N-Boc-hidróxi pirrolidina (38 eq, 203 mmols, 1,0 eq) em 200 ml de DCM foi adicionada lentamente. A mistura da reação foi deixada para agitar em temperatura ambiente de um dia para o outro. TLC mostrou o completamento da reação. O produto teve um valor de R_f de 0,3 (TLC desenvolvida em DCM). A reação foi resfriada por banho de água gelada. Trisamina sobre suporte de polímero (32 eq) foi adicionada e agitada por 30 min. Conta de trisamina foi filtrada e enxaguada com 300~400 mL de DCM. A solução orgânica foi lavada com 200 mL de solução de H₃PO₄ (1 M) duas vezes, seguida por solução saturada de NaHCO₃ (200

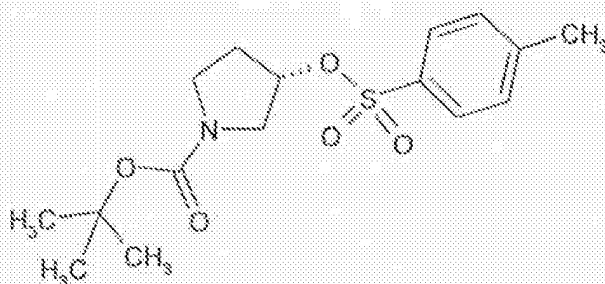
mL), e salmoura (200 mL). A fase orgânica foi seca sobre K_2CO_3 . Depois de concentração, o produto bruto foi purificado por um cartucho de 759 eq de sílica-gel (DCM a 5% de MeOH em DCM) para proporcionar o composto do título como um óleo bege (52 eq, 75%).

5 MS: 363 ($M+Na^+$); TLC (DCM) $R_f = 0,3$.

1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz), δ (ppm): 7,80 (d, 9,0Hz, 2H), 7,35 (d, 7,8Hz, 2H), 5,04 (bs, 1H), 3,45 (m, 4H), 2,46 (bs, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

Intermediário (iv)

10 éster terc-butílico de ácido (S)-3-(tolueno-4-sulfonilóxi)-pirrolidina-1-carboxílico



Um frasco de fundo redondo foi carregado com 80 mL de DCM anídrico. O solvente foi evacuado e purgado com nitrogênio. A este solvente foi adicionado (3S)-1-BOC-3-pirrolidinol (obtida da Astatech), (16,32 g, 33,8 mmols), DMAP (0,4 eq). A solução foi resfriada para um banho de água ge-

15 lada. A esta solução fria foi adicionada uma solução de cloreto de p-tolueno-sulfonila (9,67 g, 50,87 mmols, 1,5 equiv) em 20 mL de DCM. O banho de água gelada foi removido e a solução foi agitada sob nitrogênio de um dia para o outro. TLC (5% de MeOH em DCM para material de partida, visuali-

20 zação I2; DCM para produto, UV) mostrou o completamento da reação. A reação foi extinta por adição de amina sobre suporte de polímero (4,5 g), agitada 30 min. 50 mL de DCM foi adicionado e filtrado. O bloco de filtração foi lavado com DCM. O orgânico foi lavado com H_3PO_4 (1M, 2 x 50mL), seguido por $NaHCO_3$ (50 mL, salmoura (50 mL), seco (K_2CO_3), filtrado e con-

25 centrado para um líquido. Este foi purificado sobre uma coluna de 110 g de sílica-gel sobre Analogix usando 0-2% de MeOH em DCM para obter produ-

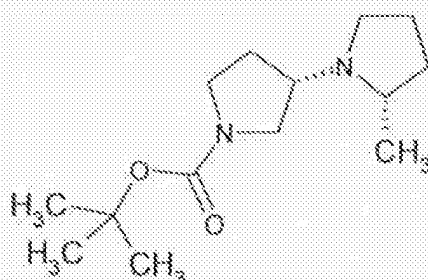
to puro, 8,82 g (77% de produção).

TLC (DCM) $R_f = 0,3$. LC: Tr = 3,55 min, 100% puro com base em ion total, MS: 363 (M+Na); 342, 327, 286 (base).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7,81 (d, 8,7Hz, 2H), 7,37 (d, 8,7Hz, 2H), 5,04 (bs, 1H), 3,45 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

Intermediário (v)

éster terc-butílico de ácido (2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-carboxílico

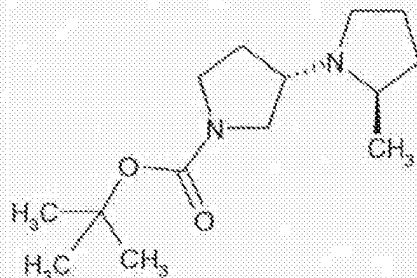


O tosilato (52 eq, 0,15mol, 1,0 eq), (2S)-2-metil pirrolidina (25,2 eq, 0,3 mol, 2,0 eq), CH_3CN anídrico (500 ml), e pó de K_2CO_3 seco (59 eq, 36 mmols, 2,4 eq) foram adicionados a um frasco de fundo redondo de 2 litros equipado com um agitador mecânico e um condensador de refluxo. A suspensão resultante foi agitada a 75°C por 20 horas. O bloco de aquecimento foi ajustado a 88°C .

LC/MS mostrou uma quantidade trivial de material de partida em m/z 363. A mistura da reação foi concentrada a vácuo. O resíduo foi particionado entre 200 mL de água e 400 mL de DCM. A camada aquosa foi lavada com 50 mL de DCM duas vezes. Os extratos orgânicos foram combinados e lavados com 150 mL de solução saturada de NaHCO_3 , 150 mL de salmoura, e secos sobre K_2CO_3 . O bruto foi purificado por coluna de sílica-gel, elutriado com 5 a 10% de MeOH em DCM. O produto ainda tinha absorção UV fraca a 254 nm e 280 nm. Foi obtido um óleo amarelo-claro. Rendimento: 24,5 eq (64%).

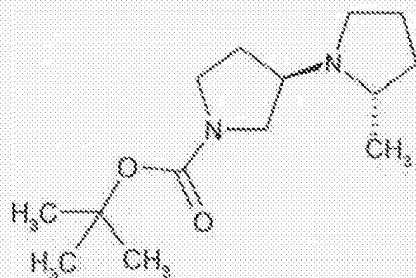
LCMS: Tr = 1,27 minuto, MS: 255 (M+H).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 3,15 (m, 2H), 3,3 (m, 3H), 2,97 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,96-1,67 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,06 (d, 6,2Hz, 3H).

Intermediário (vi)éster terc-butílico de ácido (2R,3'S)-2-metil-[1,3]bipirrolidinil-1'-carboxílico

O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o intermediário éster terc-butílico de ácido (2R,3'S)-2-metil-[1,3]bipirrolidinil-1'-carboxílico por condensação de éster terc-butílico de ácido 3-(3R)-(tolueno-4-sulfonilóxi)-pirrolidina-1-carboxílico com R-(-)-2-metilpiperindina (obtida da Advanced Asymmetrics). LCMS: Tr = 1,05 minuto, MS: 255 (M+H).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 3,30 (m, 1H), 3,14 (bs, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,07-1,69 (m, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,10 (d, 6,0Hz, 3H).

Intermediário (vii)éster terc-butílico de ácido (2S,3'R)-2-metil-[1,3]bipirrolidinil-1'-carboxílico

Éster terc-butílico de ácido 3-(3S)-(Tolueno-4-sulfonilóxi)-pirrolidina-1-carboxílico (6,82 g, 19,97 mmols, 1 eq) e S-(+)-2-metilpiperindina (obtida da Advanced Asymmetrics), (3,40 g, 40 mmols, 2 eq) foram dissolvidos em CH₃CN anídrico (65 mL). A esta solução incolor foi adicionado pó de K₂CO₃ (pó, malha 325, 98+%, 6,19 eq, 44,2 mmols, 2,2 equiv.) em temperatura ambiente. A suspensão foi aquecida com agitação sob nitrogênio sobre um banho de óleo mantido a 80°C por 24h. TLC (3% de MeOH em DCM para material de partida, 7,5% de MeOH em DCM para pro-

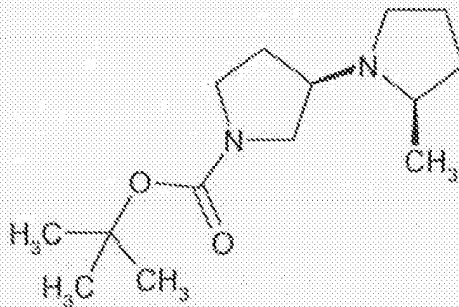
duto) mostrou que o material de partida foi quase completamente consumido. LC/MS mostrou muito pouca quantidade de material de partida a m/z 363.

A suspensão foi concentrada até a secagem. O resíduo foi tomado em água (25mL) e DCM (80 mL). As duas camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com DCM (20 mLx2). Os extratos de DCM combinados foram lavados com bicarbonato de sódio (25 mL), e salmoura (25 mL), secos (carbonato de potássio anidrico), filtrados, e concentrados a vácuo. O produto bruto foi purificado sobre uma coluna de sílica-gel (70 g) sobre Analogix, elutriado com MeOH em DCM (0 a 7,5%) para obter 4,08 eq (80,3%) do composto do título como um material gomoso. LCMS: Tr = 1,14 minuto, MS: 255 (M+H).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 3,30 (m, 1H), 3,14 (bs, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,07-1,69 (m, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,10 (d, 6,0Hz, 3H).

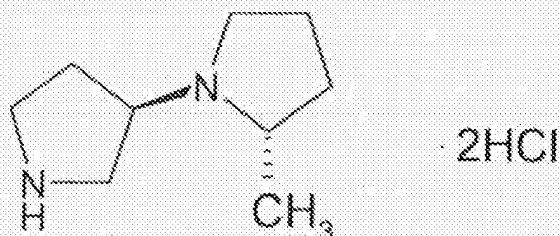
Intermediário (viii)

éster terc-butílico de ácido (2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidín-1'-carboxílico



O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o intermediário éster terc-butílico de ácido (2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidín-1'-carboxílico por condensação de éster terc-butílico de ácido 3-(3S)-(tolueno-4-sulfonilóxi)-pirrolidina-1-carboxílico e R-(-)-2-metilpiperindina (obtida da Advanced Asymmetrics). LCMS: Tr = 1,09 minuto, MS: 255 (M+H).

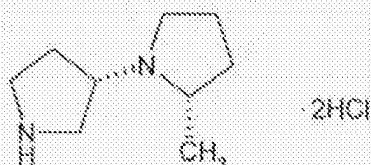
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 3,15 (m, 2H), 3,3 (m, 3H), 2,97 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,96-1,67 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,06 (d, 6,2Hz, 3H).

Intermediário (ix)dicloridrato de (2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinila

Éster terc-butilico de ácido 2(2S)-metil-[1,3'(3'R)]bipirrolidinil-1'-carboxílico (7,91 g , 31,14 mmols) foi tratado com 28,8 mL de HCl em dioxana a 0°C. A solução foi agitada sob nitrogênio em temperatura ambiente de um dia para o outro. Tanto TLC (10% de MeOH em DCM) quanto LC/MS não detectaram o material de partida. A reação foi considerada completa.

N₂ foi passado através da solução com agitação. A saída foi passada através da solução de KOH para absorver HCl por 1 hora. O solvente foi removido por evaporação até a secagem para obter o composto do título como um higroscópico gomoso muito grosso (sal de 2HCl, hidratado - composição exata desconhecida), 8,07 g (~100 %). MS: 155 (M+H).

¹H RMN: (D₂O, 300 MHz), δ (ppm): 11,6 (bs, 1H), 9,1 (bs, 1H) 4,12 (m, 1H) 3,5, (m, 2H), 3,3-3,1 (m, 3H), 2,4-2,1 (m, 4H), 2,4(m, 2H), 1,6 (m, 1H), 1,4(d, 6,0 Hz, 3H).

Intermediário (x)dicloridrato de (2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinila

Éster terc-butilico de ácido (2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-carboxílico (24,5 g) foi dissolvido em 30 ml de 1,4-dioxana seca. Solução de HCl (85 ml, 4 M em dioxana) foi adicionada a 0°C, e deixada para agitar em temperatura ambiente. Apareceu goma marrom depois de cerca de 20 minutos. Depois de 4 horas, a reação estava completa. N₂ foi passado através do frasco por uma hora com agitação. A saída passada através de solução de

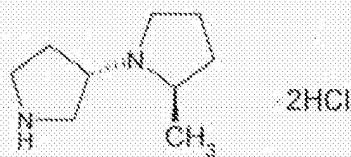
KOH para absorver HCl. O solvente foi removido por vácuo para proporcionar 29 g de goma bege higroscópica.

LCMS: Tr = 0,37 minuto, MS: 155 (M+H).

¹H RMN: (D₂O, 300 MHz), δ (ppm): 11,6 (bs, 1H), 9,1 (bs, 1H)
 5 4,12 (m, 1H) 3,5, (m, 2H), 3,3-3,1 (m, 3H), 2,4-2,1 (m, 4H), 2,4(m, 2H), 1,6
 (m, 1H), 1,4(d, 6,0 Hz,3H)

Intermediário (xi)

dicloridrato de (2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinila



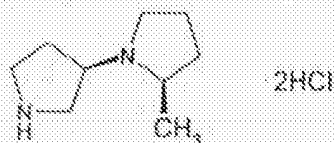
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o intermediário dicloridrato de (2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinila por hidrólise ácida de éster terc-butílico de ácido 2(2R)-metil-[1,3'(3'S)]bipirrolidinil-1'-carboxílico.

MS: 155 (M+H).

¹H RMN: (D₂O, 300 MHz), δ (ppm): 11,6 (bs, 1H), 9,1 (bs, 1H)
 15 4,12 (m, 1H) 3,5, (m, 2H), 3,3-3,1 (m, 3H), 2,4-2,1 (m, 4H), 2,4(m, 2H), 1,6
 (m, 1H), 1,4(d, 6,0 Hz,3H).

Intermediário (xii)

dicloridrato de (2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinila



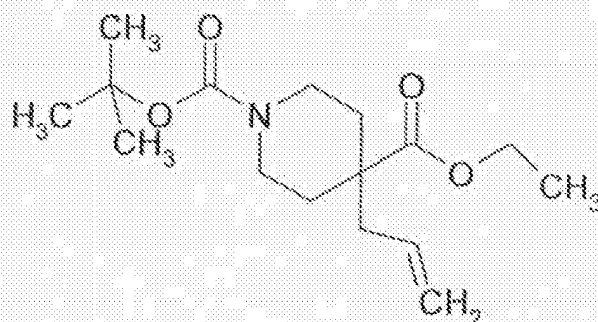
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o intermediário cloridrato de (2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinila por hidrólise ácida de éster terc-butílico de ácido 2-(2R)-metil-[1,3'(3'R)]bipirrolidinil-1'-carboxílico.

MS: 155 (M+H).

¹H RMN: (D₂O, 300 MHz), δ (ppm): 11,6 (bs, 1H), 9,1 (bs, 1H)
 25 4,12 (m, 1H) 3,5, (m, 2H), 3,3-3,1 (m, 3H), 2,4-2,1 (m, 4H), 2,4(m, 2H), 1,6
 (m, 1H), 1,4(d, 6,0 Hz,3H)

Intermediário (xiii)

éster 4-etílico de éster 1-terc-butilico de ácido 4-aliil-piperidina-1,4-
dicarboxílico



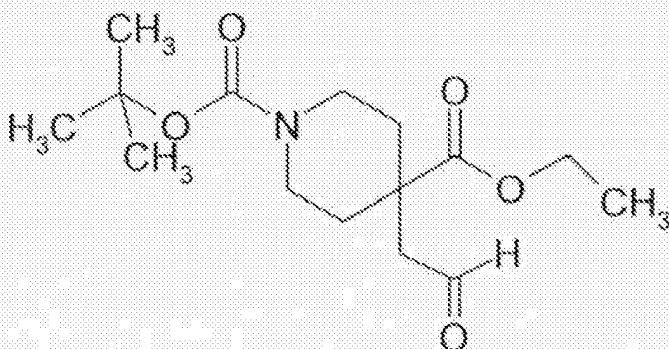
Em um frasco de fundo redondo de 250 mL foi pesado 6,1 g (60
5 mmols) de di-isopropilamina e dissolvido em THF. Esta solução foi resfriada
até -78°C . A esta foi adicionado 24 mL de 2,5 M (60 mmols) de butil-lítio em
hexano e agitada por 15 min, aquecida até 0°C por 20 min, resfriada até $-$
 78°C . A esta foi adicionado éster 4-etílico de éster 1-terc-butilico de ácido
piperidina-1,4-dicarboxílico (12,87 g, 50 mmols) em THF (10 mL). Quase não
10 houve mudança de cor. Esta foi agitada a -78°C por 45 min. Em seguida,
uma mistura de 5 g de HMPA e 10,92 g de iodeto de alila foi adicionado a-
través de cânula. A solução ainda estava clara, de amarelo muito claro. Esta
mistura foi agitada a -78°C por 20 min, em seguida, o banho de gelo seco foi
removido e a agitação foi continuada para deixar a mistura da reação aque-
15 cer até a temperatura ambiente durante 40 min. A mistura da reação foi ver-
tida em gelo (~ 50 g), NH_4Cl aquoso saturado (50 mL) e éter (50 mL). As du-
as camadas foram separadas, a camada aquosa foi extraída com éter (3x50
mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, se-
cas (K_2CO_3), filtradas, e concentradas a vácuo para obter 15 g (100%) do
20 composto do título como um líquido amarelo,

LC Tr = 3,45 min, MS: 198, 242 (M-tBu).

RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : RMN (300 MHz, CDCl_3): 5,68 (m,
1H); 5,07 (, bs, 1H), 5,04 (d, 10,2Hz, 1H), 4,17 (q, 7,2, 2H), 3,88 (amplo d,
9Hz, 2H), 2,9 (amplo t, 12,9Hz, 2H), 2,27 (d, 7,8Hz, 2H), 2,1 (amplo d,
25 13,2Hz), 1,45 (s, 9H), 1,26 (t, 7,2Hz, 3H).

Intermediário (xiv)

éster 4-etílico de éster 1-terc-butilico de ácido 4-(2-oxo-etil)-piperidina-1,4-
dicarboxílico



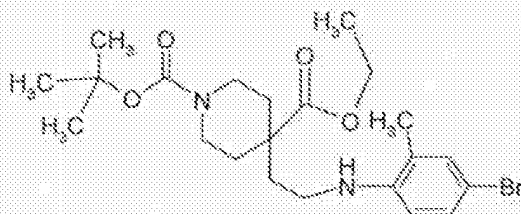
éster 4-etílico de éster 1-terc-butilico de ácido 4-álil-piperidina-
5 1,4-dicarboxílico (2,97 g, 10 mmols) foi dissolvido em iPrOH (50,0 mL) e
H₂O (10,0 mL). A isto foi adicionada uma solução aquosa de NaIO₄ (4,68 eq,
21,8 mmols) em água (40,0 mL), seguida por adição de OsO₄ (8,4 mg, cris-
tais, em uma porção) em temperatura ambiente. A solução foi agitada em
temperatura ambiente. Depois de 30 min, formou-se turvação leitosa. A agi-
10 tação foi continuada de um dia para o outro. TLC e LC/MS não detectaram o
material de partida, mas ainda está muito leitosa. A mistura da reação foi
vertida em água gelada (20 mL) e EtOAc (30 mL). As duas camadas foram
separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3x 15 mL). Os extra-
tos combinados foram lavados com salmoura, e concentrados até a seca-
15 gem para obter um líquido. O líquido foi submetido a uma destilação reduzi-
da para remover isopropanol. O líquido restante foi purificado sobre uma co-
luna de 50 g de sílica-gel, elutriada com MeOH em DCM (0 a 5%). Nota: o
produto não é ativo em UV. Foi usada visualização por anisaldeído. As fra-
ções de produto foram coletadas e concentradas para produzir 1,03 g (34%
20 de produção) do composto do título como um líquido.

LC/MS: Tr = 2,84 min, MS: 300.

RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 9,73 (t, 1,8Hz, 1H), 4,22 (q, 7,2Hz,
2H), 3,69 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,52 (m, 2H),
1,49 (s, 9H), 1,27 (t, 7,2Hz, 3H).

Intermediário (xy)

éster 4-etílico de éster 1-terc-butilico de ácido 4-[2-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-etil]-piperidina-1,4-dicarboxílico



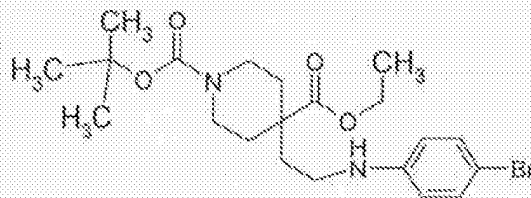
2-Metil-4-bromo-anilina (0,637 g, 3,427 mmols) foi dissolvido em
 5 DCE (15 mL); a esta solução foi transferida uma solução de éster 4-etílico de
 éster 1-terc-butilico de ácido 4-(2-oxo-etil)-piperidina-1,4-dicarboxílico (1,03
 g, 3,425 mmols) em DCE (35 mL). O frasco foi submergido em um banho de
 água em temperatura ambiente. A esta solução clara foi em seguida adicionado
 10 ácido acético (0,647 g, 10,8 mmols, 3,1 eq), seguido por adição de
 NaBH(OAc)₃ em pó (2,18 g, 10,3 mmols, 3 eq) sob N₂ em temperatura am-
 biente. A suspensão leitosa amarelada foi agitada em temperatura ambiente
 de um dia para o outro. LC/MS mostrou m/z 469/471 em t = 4,930 min junto
 com pequena quantidade de anilina do material de partida em 2,103
 (186/188). TLC (5% de MeOH em DCM) não mostrou material de partida de
 15 aldeído, mas anilina. A reação foi diluída com DCM (20 mL), resfriada para
 banho de água gelada, e extinta com 10 mL de NH₄OH a 1 N. As duas ca-
 madas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com DCM (15 mL x
 3). Os extratos de DCM combinados foram lavados com bicarbonato de só-
 dio (10 mL), e salmoura (10 mL), secos (carbonato de potássio anídrico),
 20 filtrados, e concentrados. O produto foi purificado sobre uma coluna de 40 g
 de sílica-gel elutriada com 0 a 2% de MeOH em DCM para obter 0,65 g
 (41%) do composto do título como um óleo.

LC/MS Tr = 3,96 min, MS: 469/471 (M+H⁺)

25 RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,21-7,13 (m, 2H), 6,42 (d, 8,4Hz,
 1H), 4,15 (q, 7,2Hz, 2H), 3,88 (m, 3H), 3,13 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,16 (bd,
 2H), 2,26 (s, 3H), 1,88 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,43 (m, 2H), 1,42 (t, 7,2Hz,
 3H).

Intermediário (xvi)

éster 4-etílico de éster 1-terc-butilico de ácido 4-[2-(4-bromo-fenilamino)-etil]-piperidina-1,4-dicarboxílico

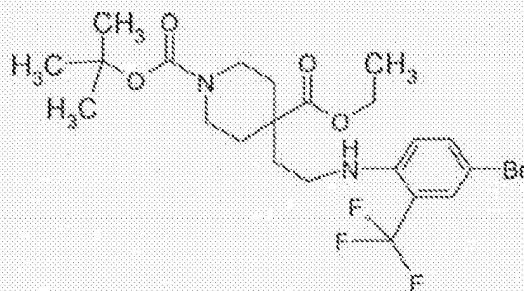


5 Este intermediário foi sintetizado em substancialmente o mesmo modo conforme descrito acima a partir de 1,75 g do aldeído desejado para obter 1,45 g (54% de produção) do produto do título como um líquido incolor.

LC/MS: Tr = 3,81 min; MS: 455/457

Intermediário (xvii)

10 éster 4-etílico de éster 1-terc-butilico de ácido 4-[2-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-etil]-piperidina-1,4-dicarboxílico

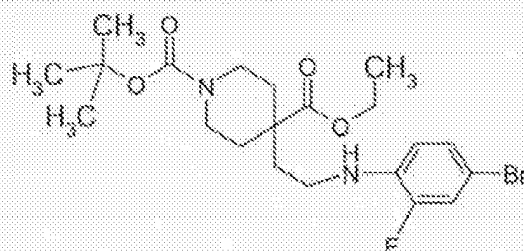


Este intermediário foi sintetizado em substancialmente o mesmo modo conforme descrito acima a partir de 1,75 g do aldeído desejado para obter 2,03 g (66 % de produção) do produto do título como um líquido amarelo.

15 LC/MS: Tr = 4,18 min; MS: 523/525.

Intermediário (xviii)

éster 4-etílico de éster 1-terc-butilico de ácido 4-[2-(4-bromo-2-fluor-fenilamino)-etil]-piperidina-1,4-dicarboxílico

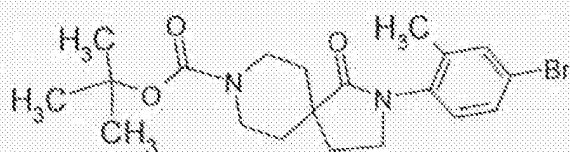


Este intermediário foi sintetizado em substancialmente o mesmo modo conforme descrito acima a partir de 1,75 g do aldeído desejado para obter 1,97 g (71% de produção) do produto do título como um líquido âmbar.

LC/MS: Tr = 3,95 min; MS: 473/475.

5 Intermediário (xix)

éster terc-butílico de ácido 2-(4-Bromo-2-metil-fenil)-1-oxo-2, 8-diaza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico



A uma solução clara de éster 4-etilico de éster 1-terc-butílico de ácido 4-[2-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-etil]-piperidina-1,4-dicarboxílico (3,42 mmols) em THF (40 mL) foi adicionada uma solução de t-butóxido de potássio (1 M em THF) 1 mL (1 mmol, 0,3 eq) em temperatura ambiente (banho de água em temperatura ambiente). A solução clara se tornou um pouco turva. Depois de 30 min, TLC (5% de MeOH em DCM) mostrou que a reação estava completa (ponto a ponto), LC/MS detectou o pico de produto de 10 423/425 (t 3,267 min). A reação foi resfriada em um banho de água gelada, diluída com 100 mL de DCM, extinta com 20 mL de água. As duas camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com DCM (2x20 mL). Os extratos de DCM combinados foram lavados com salmoura, e concentrados sobre rotavap para produzir 0,90 g (63% de produção) do composto do título 15 como um sólido branco.

LC Tr = 4,00 min, MS: 423/425 ;

RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,42 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,00 (d, 8,4Hz, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,64 (t, 6,9Hz, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Intermediário (xx)

éster terc-butílico de ácido 2-(4-bromo-fenil)-1-oxo-2,8-diaza-
espiro[4,5]decano-8-carboxílico

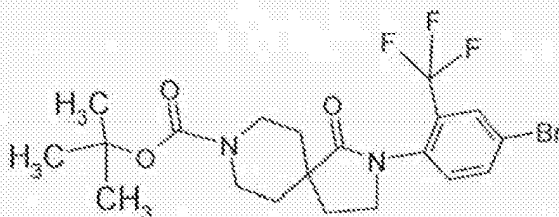


Este intermediário é sintetizado no mesmo modo conforme descrito acima a partir de 1,44 g da anilina desejada para obter 0,955 g (74 % de produção) do produto do título como um sólido bege.

LC/MS: 4,13 min. / 409,09

Intermediário (xxi)

éster terc-butílico de ácido 2-(4-bromo-2-trifluorometil-fenil)-1-oxo-2,8-diaza-
10 espiro[4,5]decano-8-carboxílico

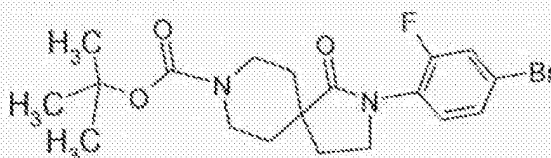


Este intermediário é sintetizado no mesmo modo conforme descrito acima a partir de 2,04 g da anilina desejada para obter 1,79 g (97 % de produção) do produto do título como um sólido amarelo.

LC/MS: $R_T = 4,13$ min / MS: 477

15 Intermediário (xxii)

éster terc-butílico de ácido 2-(4-bromo-2-flúor-fenil)-1-oxo-2,8-diaza-
espiro[4,5]decano-8-carboxílico

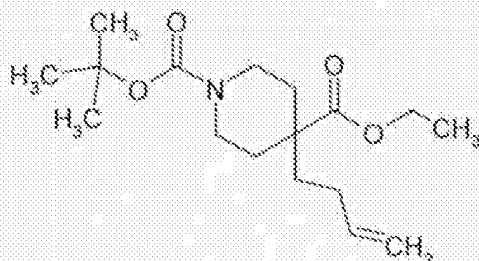


Este intermediário é sintetizado no mesmo modo conforme descrito acima a partir de 1,98 g da anilina desejada para obter 1,75 g (98 % de produção) do produto do título como um sólido marrom.

LC/MS: $Tr = 3,98$ min MS: 427

Intermediário (xxiii)

éster 4-etílico de éster 1-terc-butilico de ácido 4-but-3-enil-piperidina-1,4-dicarboxílico



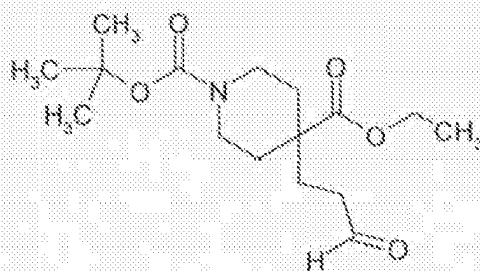
Uma mistura de THF (160 mL) e di-isopropil amina (9,92 mL, 70,8 mmols, 1,2 eq) foi resfriada até -78°C e uma solução a 2,5 M de n-BuLi em heptanos (28,3 mL, 70,8 mmols, 1,2 eq) foi adicionada lentamente. A solução foi agitada por 15 min, aquecida até 0°C por 20 min e resfriada de volta até -78°C . N-Bocpiperidina-4-carboxilato de etila (11 mL, 59 mmols, 1 eq) em 10 mL de THF foi adicionado gota a gota e agitado por 40 min antes de ser aquecido até a temperatura ambiente. A mistura da reação foi agitada por 12 h, transferida para um funil separatório, extinta com 500 mL de água e extraída com acetato de etila (2 x 300 mL). Os orgânicos combinados foram secos sobre Na_2SO_4 e concentrado sob vácuo para dar o composto do título como um óleo amarelo (13,9 g, 76%).

LC/MS: Tr = 4,15 min MS: 312

RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 5,75 (ddt, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,96 (t, 1H), 4,18 (q, 2H), 3,89-3,86 (m, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,11 (d, 2H), 1,99-1,93 (m, 2H), 1,66-1,57 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,43-1,32 (m, 2H), 1,27 (t, 3H)

Intermediário (xxiv)

éster 4-etílico de éster 1-terc-butilico de ácido 4-(3-oxo-propil)-piperidina-1,4-dicarboxílico



éster 4-etílico de éster 1-terc-butilico de ácido 4-but-3-enil-

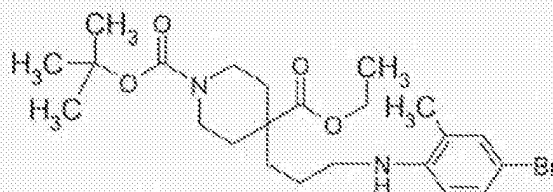
piperidina-1,4-dicarboxílico (13,5 g, 43,48 mmols, 1 eq) foi dissolvido em i-PrOH (217 mL) e uma solução de NaIO₄ (20,23 g, 94,6 mmols, 2,18 eq) em 217 mL de água foi adicionada seguida por OsO₄ (37 mg, 0,144 mmol, 0,003 eq). A mistura da reação foi vigorosamente agitada por 6 h. A mistura da reação foi em seguida extinta com 1500 mL de água, transferida para um funil separatório e extraída com acetato de etila (3 x 200 mL). Os orgânicos combinados foram secos sobre Na₂SO₄ e purificados por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (coluna de 300 g, 30% de EtOAc em heptanos; 50 mL/min). Isto deu 8,5 g (63%) do composto do título como um óleo bege.

10 LC Tr = 3,62 min, MS: 314;

RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 9,75 (s, 1H), 4,17 (q, 2H), 4,16-4,14 (m, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,43 (dt, 2H), 2,10 (d, 2H), 1,85 (t, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,36 (dd, 2H), 1,27 (t, 3H).

Intermediário (xxv)

15 éster 4-etílico de éster 1-terc-butílico de ácido 4-[3-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-propil]-piperidina-1,4-dicarboxílico



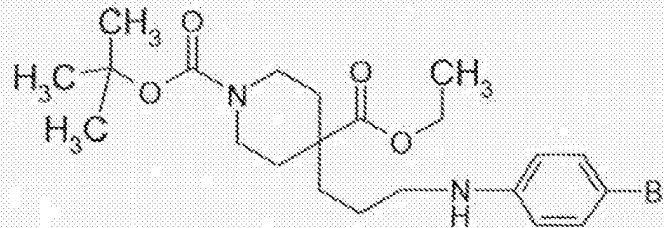
2-Metil-4-bromo-anilina (1,68 g, 9,05 mmols, 1 eq) foi dissolvida em 1,2-dicloroetano (95 mL). Uma solução de éster 4-etílico de éster 1-terc-butílico de ácido 4-(3-oxo-propil)-piperidina-1,4-dicarboxílico (2,8 g, 9,05 mmols, 1 eq) em 95 mL de 1,2-dicloroetano foi adicionada à solução anterior seguida por anidrido acético glacial (1,74 g, 28,05 mols, 3,1 eq) e Na-BH(OAc)₃ (5,76 g, 27,15 mmols, 3 eq). A mistura da reação foi agitada por 48 h, extinta com 200 mL de água, transferida para um funil separatório e extraída com diclorometano (2 x 100 mL). Os orgânicos combinados foram secos sobre Na₂SO₄ e purificados por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (200 g coluna, 25% de EtOAc em heptanos; 50 mL/min). Isto deu 3,78 g (86%) do composto do título como uma goma bege.

LC Tr = 4,82 min, MS: 383;

RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 7,16 (dd, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,40 (d, 1H), 4,16 (q, 2H), 3,87 (d, 2H), 3,41 (s, 1H), 3,09-3,09 (m, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,13 (s, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,66-1,52 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,26 (d, 3H), 1,27-1,17 (m, 2H), 0,88 (t, 3H)

5 Intermediário (xxvi)

éster 4-etílico de éster 1-terc-butílico de ácido 4-[3-(4-bromo-fenilamino)-propil]-piperidina-1,4-dicarboxílico



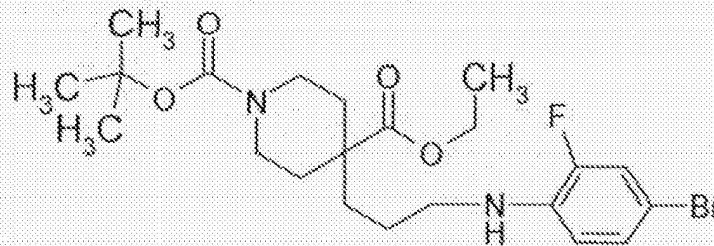
Este intermediário foi sintetizado em substancialmente o mesmo modo que acima.

10 LC Tr = 4,65 min, MS: 469 (M+H);

RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,23 (d, 2H), 6,44 (d, 2H), 4,16 (q, 2H), 3,87 (d, 2H), 3,61 (s, 1H), 3,04 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,10 (d, 2H), 1,63-1,48 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,26 (d, 3H), 0,88 (t, 3H)

Intermediário (xxvii)

15 éster 4-etílico de éster 1-terc-butílico de ácido 4-[3-(4-bromo-2-flúor-fenilamino)-propil]-piperidina-1,4-dicarboxílico



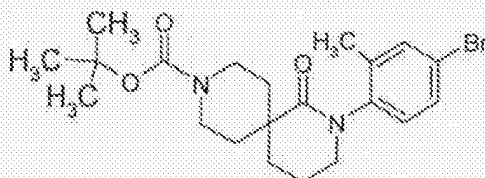
Este intermediário foi sintetizado em substancialmente o mesmo modo que acima.

20 LC Tr = 4,82 min, MS: 487 (M+H);

RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 7,16-7,03 (m, 2H), 6,65 (t, 1H), 4,16 (q, 2H), 3,84-3,72 (m, 2H), 3,08 (q, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,10 (d, 2H), 1,66-1,52 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,40-1,34 (m, 1H), 1,26 (d, 3H), 0,88 (t, 3H).

Intermediário (xxviii)

éster terc-butílico de ácido 2-(4-Bromo-2-metil-fenil)-1-oxo-2,9-diaza-
espiro[5,5]undecano-9-carboxílico



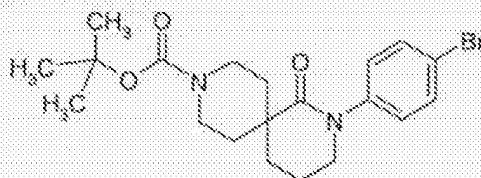
éster 4-etilico de éster 1-terc-butílico de ácido 4-[3-(4-bromo-2-
5 metil-fenilamino)-propil]-piperidina-1,4-dicarboxílico (3,78 g, 7,81 mmols, 1
eq) foi dissolvido em THF (80 mL). Uma solução a 1 M de NaOt-Bu em THF
(7,8 mL, 7,8 mmols, 1 eq) foi adicionada e a mistura da reação foi agitada
por 2 horas em temperatura ambiente. A mistura da reação foi agitada por
48 h, extinta com 250 mL de água, transferida para um funil separatório e
10 extraída com diclorometano (2 x 150 mL). Os orgânicos combinados foram
secos sobre Na₂SO₄ e purificados por cromatografia de coluna sobre sílica-
gel (coluna de 200 g, 50% de EtOAc em heptanos; 50 mL/min). Isto deu 2,49
g (73%) do composto do título como uma goma bege.

LC Tr = 4,08 min, MS: 437 (M+H);

15 RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,40 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 6,96 (d,
1H), 3,85-3,71 (m, 2H), 3,60-3,54 (m, 1H), 3,39-3,22 (m, 3H), 2,21-2,04 (m,
3H), 2,12 (s, 3H), 1,97-1,88 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,31-1,24 (m, 2H).

Intermediário (xxix)

20 éster terc-butílico de ácido 2-(4-Bromo-fenil)-1-oxo-2,9-diaza-
espiro[5,5]undecano-9-carboxílico



Este intermediário foi sintetizado em substancialmente o mesmo
modo que acima.

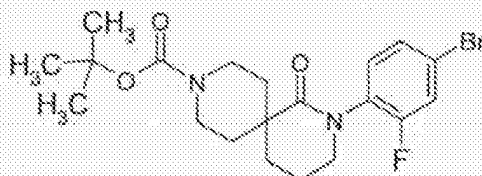
LC Tr = 3,97 min, MS: 423 (M+H);

RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,49 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 3,83-3,75

(m, 2H), 3,64-3,60 (m, 2H), 3,31-3,22 (m, 2H), 2,18-2,04 (m, 2H), 1,98-1,90 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,31-1,24 (m, 2H).

Intermediário (xxx)

éster terc-butílico de ácido 2-(4-Bromo-2-fluor-fenil)-1-oxo-2,9-diaza-
5 espiro[5,5]undecano-9-carboxílico



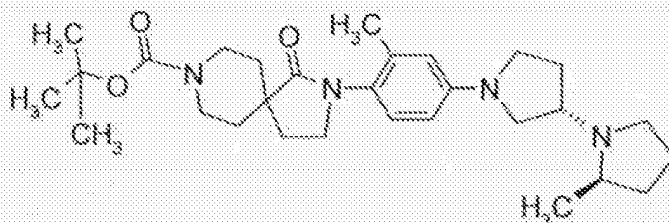
Este intermediário foi sintetizado em substancialmente o mesmo modo que acima.

LC $R_T = 4,05$ min, MS: 441 (M+H);

10 RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,33-7,28 (m, 2H), 7,09 (t, 1H), 3,80-3,72 (m, 2H), 3,59-3,55 (m, 2H), 3,36-3,27 (m, 2H), 2,16-2,04 (m, 2H), 1,99-1,90 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,31-1,24 (m, 2H)

Exemplo 1

Éster terc-butílico de ácido 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-
15 il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico



15 O sal de HCl de (2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil foi dissolvido em 2 mL de MeOH com o auxílio de sonicação. À solução foi adicionado 50 mL de DCM. A solução foi resfriada para um banho de água gelada. A esta solução foi adicionado KOH em pó (0,5 g, 9,5 mmols, 2,6 eq ao sal de amina) com agitação sob N_2 . A agitação foi continuada por 1 hora. 0,5 g de
20 K_2CO_3 em pó foi adicionado com agitação para formar uma suspensão delicada. A suspensão foi filtrada através de um bloco de Celite, enxaguada com DCM até não lixiviar mais amina foi por TLC (20% de MeOH em DCM, visualização por anisaldeído, ponto branco logo acima da origem). A solução foi concentrada até a secagem; o resíduo foi adicionalmente seco sob alto

vácuo com agitação por uma hora, redissolvido em anidrido tolueno e pronto para usar.

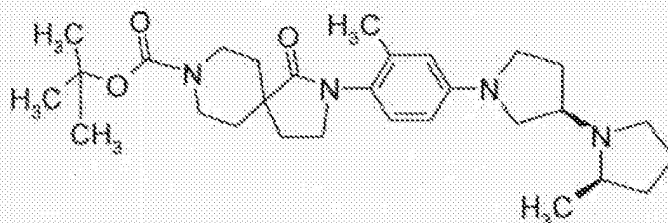
Um frasco de 20 mL contendo uma barra de agitação foi carregado com Pd2(dba)3 (0,01 equiv., 0,002036 mmol, 2 mg.), 2-diciclo-
5 hexilfosfina-2',4',6'-tri-isopropil-bifenila (0,05 eq, 0,01018 mmol, 5 mg), e t-butóxido de sódio (2,5 eq, 0,509 mmols, 50 mg). O frasco foi degaseificado e repleenrido com três ciclos de N2. Uma solução de éster terc-butílico de ácido
10 2-(4-bromo-2-metil-fenil)-1-oxo-2,8-díaza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico (86 mg, 0,2 mmol; preparada a partir de 0,82 g dissolvido em 9,5 mL de tolueno, foi usado 1 mL para cada reação) foi introduzida e a solução vermelha foi agitada por 1 min em temperatura ambiente, em seguida a amina em tolueno (1,11 eq, 1 mL cada, correspondendo a 60 mg, 0,22 mmol de biperrolidina) foi introduzida. O frasco foi evacuado e repleenrido com N2. A reação foi aquecida em um banho de óleo ajustado a 90°C por 2,5 horas,
15 deixada para esfriar até a temperatura ambiente. Tolueno foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi redissolvido em DCM (10 mL) e NaHCO3 aquoso (2 mL). As duas camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com DCM (3 x 5 mL). Os extratos de DCM combinados foram lavados com bicarbonato de sódio (5 mL), e salmoura (5 mL), secos (carbonato de potássio anidrido), filtrados, e concentrados. O produto bruto foi purificado
20 sobre uma coluna de 10 g de sílica-gel e elutriado com DCM e 5% de 7 N de NH3 MeOH em DCM para obter o composto do título como um semissólido.

LC, Tr = 2,63 min; MS: 497.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 6,96 (m, 1H), 6,39 (m, 2H),
25 4,04 (m, 2H), 3,59 (t, 6,6Hz, 2H), 3,45-3,17 (m, 5H), 3,02 (m, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,54 (q, 6,0Hz, 1H), 2,30-1,90 (m, 9H), 1,76 (m, 3H), 1,62-1,39 (m, 12H), 1,14 (d, 6,3Hz, 3H).

Exemplo 2

Éster terc-butílico de ácido 2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico



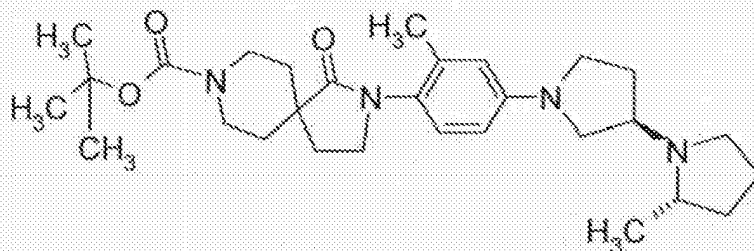
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1 para obter o composto do título como um semissólido.

LC, Tr = 2,66 min; MS: 497.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 6,96 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,59 (t, 6,6Hz, 2H), 3,50 (t, 7,2Hz, 1H), 3,37 (dt, 2,2Hz, 9,3Hz, 1H), 3,245 (m, 3H), 3,04 (m, 3H), 2,77 (m, 1H), 2,54 (q, 6,0Hz, 1H), 2,17-1,90 (m, 9H), 1,76 (m, 3H), 1,62-1,39 (m, 12H), 1,14 (d, 6,3Hz, 3H).

Exemplo 3

Éster terc-butílico de ácido 2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico



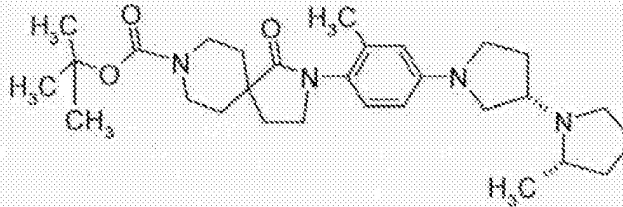
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1 para obter o composto do título como um semissólido.

LC, Tr = 2,56 min; MS: 497.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 6,96 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,59 (t, 6,6Hz, 2H), 3,45-3,17 (m, 5H), 3,02 (m, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,54 (q, 6,0Hz, 1H), 2,30-1,90 (m, 9H), 1,76 (m, 3H), 1,62-1,39 (m, 12H), 1,14 (d, 6,3Hz, 3H).

Exemplo 4

Éster terc-butílico de ácido 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-ii)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico



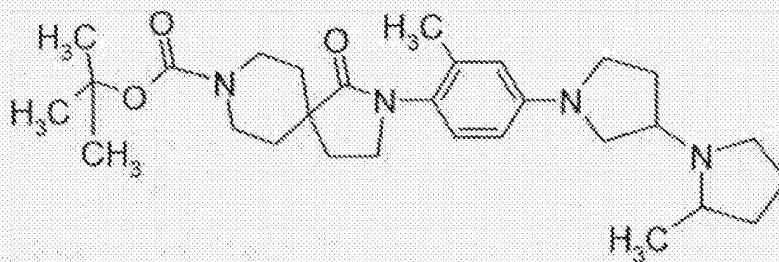
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1 para obter o composto do título como um semissólido.

LC, Tr = 2,61 min; MS: 497.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 6,96 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,59 (t, 6,6Hz, 2H), 3,50 (t, 7,2Hz, 1H), 3,37 (dt, 2,2Hz, 9,3Hz, 1H), 3,245 (m, 3H), 3,04 (m, 3H), 2,77 (m, 1H), 2,54 (q, 6,0Hz, 1H), 2,17-1,90 (m, 9H), 1,76 (m, 3H), 1,62-1,39 (m, 12H), 1,14 (d, 6,3Hz, 3H).

Exemplo 5

Éster terc-butílico de ácido 2-[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-ii)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico



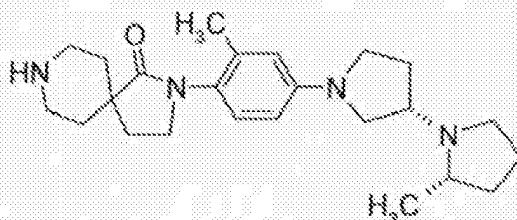
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1 para obter o composto do título como um semissólido.

LC, Tr = 2,62 min; MS: 497.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): Foram observadas duas séries de espectros.

Exemplo 6

2-[2-Metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidiniil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

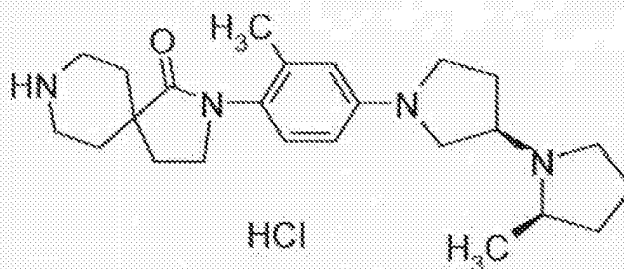


éster terc-butílico de ácido 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-
5 [1,3']bipirrolidiniil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico
(150 mg) foi tratado com 1 mL (excesso) de 4 M de HCl em dioxana a 0°C. A
agitação foi continuada em temperatura ambiente por 1h. O solvente foi eva-
porado e o sólido foi adicionalmente seco sob alto vácuo em temperatura
ambiente por duas horas para obter o composto do título como um sólido
10 castanho.

LC, Tr = 1,41 min; MS: 397.

Exemplo 7

Cloridrato de 2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidiniil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

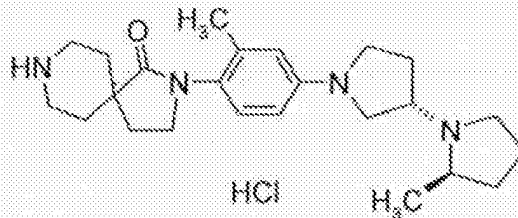


15 O composto do título foi preparado em uma maneira substanci-
almente a mesma que o Exemplo 1.

LC, Tr = 1,38 min; MS: 397.

Exemplo 8

Cloridrato de 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

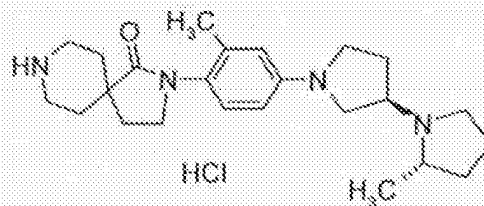


O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1

LC, Tr = 1,4 min; MS: 397.

Exemplo 9

Cloridrato de 2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

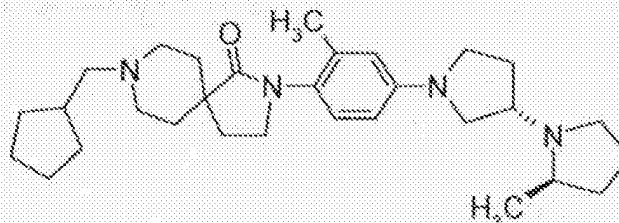


O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

LC, Tr = 1,35 min; MS: 397.

Exemplo 10

8-Ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



A 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (40 mg, 0,1 mmol) foi adicionada uma solução de ciclopentano-carboxaldeído (CAS 872-53-7, peso molecular 98,14) (30 mg, 0,3 mmol) em 5 mL, seguida por triacetoxiboro-hidreto de sódio em pó

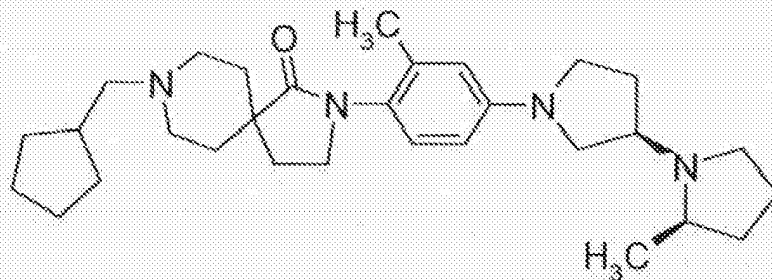
sob N₂ em temperatura ambiente. A suspensão leitosa amarelada foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A reação foi extinta com DCM (5 mL), NaHCO₃ aquoso (2 mL) e NaOH (1 N, 1 mL). As duas camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com DCM (5 mL). Os extratos de DCM combinados foram lavados com bicarbonato de sódio (5 mL), e salmoura (5 mL), secos (carbonato de potássio anídrico), filtrados, e a solução foi diretamente carregada sobre uma coluna waters de 10 g de sílica-gel, elutriada com DCM, seguida por 5% de 7 N de NH₃ / MeOH em DCM. A compilação das frações foi evaporada para obter um sólido.

10 LC, Tr = 1,65 min; MS: 479.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 6,96 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 3,55 (t, 7,2Hz, 2H), 3,45-3,17 (m, 5H), 3,44-3,19 (m, 3H), 2,53 (q, 8,1Hz, 1H), 2,25 (m, 3H), 2,07-1,91 (m, 8H), 1,74 (m, 4H), 1,62-1,41 (m, 12H), 1,20 (m, 2H), 1,14 (d, 6,3Hz, 3H).

15 Exemplo 11

8-Ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

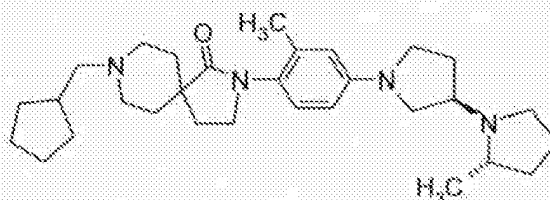
20 LC, Tr = 1,68 min; MS: 479.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 6,96 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 2,55 (t, 7,2Hz, 2H), 3,50 (t, 7,2Hz, 1H), 3,45-3,10 (m, 4H), 3,01 (m, 1H), 2,89 (m, bs, 1H), 2,78 (sexteto, 6,9Hz, 1H), 2,50 (q, 8,4Hz, 1H), 2,27 (m, 3H), 2,07-1,91 (m, 8H), 1,74 (m, 4H), 1,62-1,41 (m, 12H), 1,20 (m, 2H), 1,13 (d, 6,3Hz, 3H).

25

Exemplo 12

8-Ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-
2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



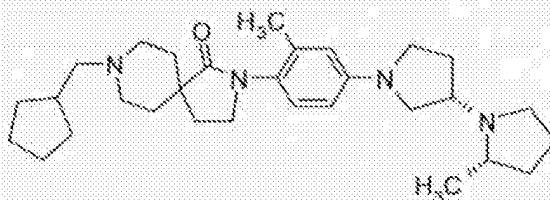
O composto do título foi preparado em uma maneira substanci-
 5 almente a mesma que o Exemplo 1.

LC, Tr = 1,7 min; MS: 479.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 6,96 (m, 1H), 6,39 (m, 2H),
 3,55 (t, 7,2Hz, 2H), 3,45-3,17 (m, 5H), 3,44-3,19 (m, 3H), 2,53 (q, 8,1Hz, 1H),
 2,25 (m, 3H), 2,07-1,91 (m, 8H), 1,74 (m, 4H), 1,62-1,41 (m, 12H), 1,20 (m,
 10 2H), 1,14 (d, 6,3Hz, 3H).

Exemplo 13

8-Ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-
2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



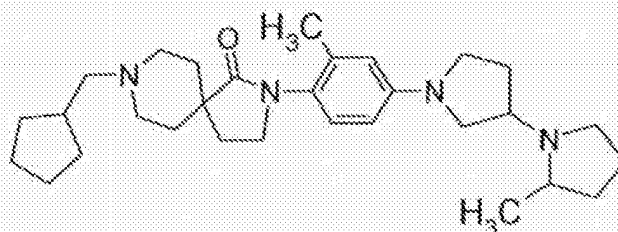
O composto do título foi preparado em uma maneira substanci-
 15 almente a mesma que o Exemplo 1.

LC, Tr = 1,67 min; MS: 479.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 6,96 (m, 1H), 6,39 (m, 2H),
 2,55 (t, 7,2Hz, 2H), 3,50 (t, 7,2Hz, 1H), 3,45-3,10 (m, 4H), 3,01 (m, 1H), 2,89
 (m, bs, 1H), 2,78 (sexteto, 6,9Hz, 1H), 2,50 (q, 8,4Hz, 1H), 2,27 (m, 3H),
 20 2,07-1,91 (m, 8H), 1,74 (m, 4H), 1,62-1,41 (m, 12H), 1,20 (m, 2H), 1,13 (d,
 6,3Hz, 3H).

Exemplo 14

8-Ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



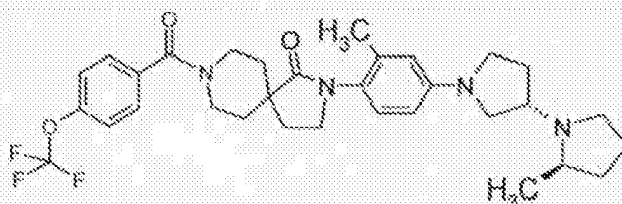
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

LC, Tr = 1,63 min; MS: 479.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): Foram observadas duas séries de espectros. É ambíguo para atribuir os espectros.

Exemplo 15

2-[2-Metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometóxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



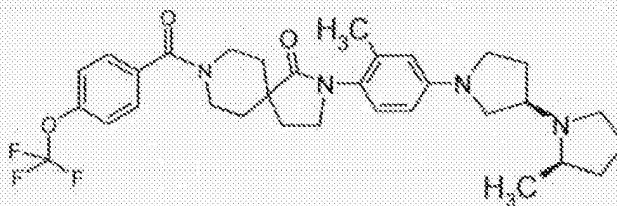
A uma solução de cloreto ácido em DCM foi adicionada 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (~ 20 mg, 0,06 mmol) seguida por carbonato de potássio (40 mg, excesso). A suspensão incolor foi deixada para agitar sob nitrogênio de um dia para o outro em temperatura ambiente. A reação foi extinta com DCM (5 mL) e solução aquosa de bicarbonato de sódio (2 mL). As duas camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com DCM (5 mL). A solução de DCM combinada foi seca sobre K₂CO₃, diretamente carregada sobre uma coluna de 10 g de sílica-gel, elutriado com DCM e 5% de solução a 7 N de NH₃ de MeOH em DCM para obter o produto, como na tabela.

LC, Tr = 2,52 min; MS: 585.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 7,49 (d, 8,4Hz, 2H), 7,25 (d, 8,4Hz, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,45-3,21 (m, 5H), 2,99 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,54 (q, 8,4Hz, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,19-1,91 (m, 8H), 1,87-1,39 (m, 10H), 1,15 (d, 6,3Hz, 3H).

5 Exemplo 16

2-[2-Metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometóxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



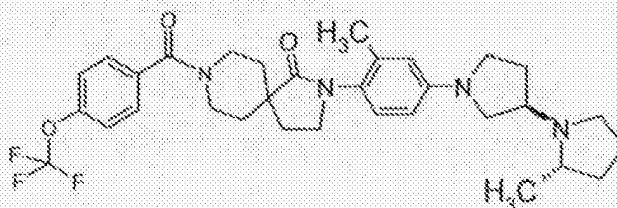
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 15.

10 LC, Tr = 2,62 min; MS: 585.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 7,49 (d, 8,4Hz, 2H), 7,25 (d, 8,4Hz, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,51 (t, 7,2Hz, 1H), 3,42-3,20 (m, 4H), 3,02 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,54 (q, 8,4Hz, 1H), 2,24-1,92 (m, 9H), 1,87-1,39 (m, 10H), 1,14 (d, 6,3Hz, 3H).

15 Exemplo 17

2-[2-Metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometóxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



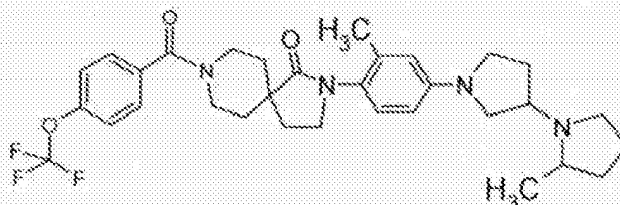
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 15.

20 LC, Tr = 2,62 min; MS: 585.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 7,49 (d, 8,4Hz, 2H), 7,25 (d, 8,4Hz, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,45-3,21 (m, 5H), 2,99 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,54 (q, 8,4Hz, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,19-1,91 (m, 8H), 1,87-1,39 (m, 10H), 1,15 (d, 6,3Hz, 3H).

Exemplo 18

2-[2-Metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometóxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



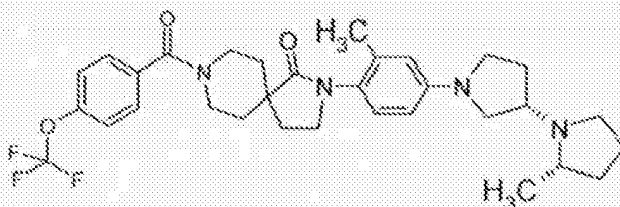
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 15.

LC, Tr = 2,62 min; MS: 585.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): Foram observadas duas séries de espectros. É ambíguo para atribuir os espectros.

Exemplo 19

10 2-[2-Metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometóxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



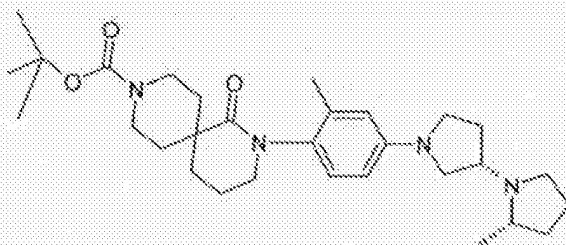
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 15.

LC Tr = 2,55 min, MS: 585 (M+H).

15 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,49 (d, 8,4Hz, 2H), 7,25 (d, 8,4Hz, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,51 (t, 7,2Hz, 1H), 3,42-3,20 (m, 4H), 3,02 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,54 (q, 8,4Hz, 1H), 2,24-1,92 (m, 9H), 1,87-1,39 (m, 10H), 1,14 (d, 6,3Hz, 3H).

Exemplo 20

Éster terc-butílico de ácido 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,9-diaza-espiro[5,5]undecano-9-carboxílico



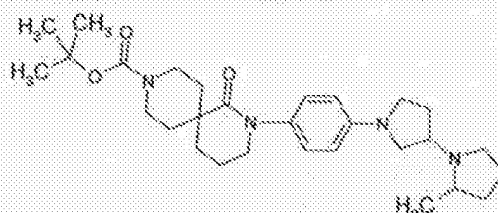
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

LC Tr = 4,88 min, MS: 511 (M+H).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,92 (d, 1H), 6,39-6,37 (m, 2H), 3,81-3,73 (m, 2H), 3,59-3,40 (m, 2H), 3,36-3,20 (m, 7H), 3,01-2,9 (m, 1H), 2,79-2,76 (m, 1H), 2,52 (q, 1H), 2,17-2,13 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,04-1,51 (m, 13H), 1,45 (s, 9H), 1,13 (d, 3H).

Exemplo 21

Éster terc-butílico de ácido 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,9-diaza-espiro[5,5]undecano-9-carboxílico



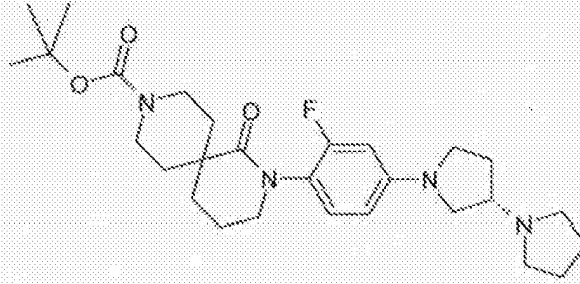
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

LC Tr = 4,68 min, MS: 497 (M+H).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,01 (d, 2H), 6,52 (d, 2H), 3,83-3,75 (m, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,50 (t, 1H), 3,38-3,19 (m, 7H), 3,04-2,98 (m, 1H), 2,79-2,75 (m, 1H), 2,53 (q, 1H), 2,19-2,10 (m, 4H), 2,03-1,71 (m, 7H), 1,52-1,47 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,13 (d, 3H)

Exemplo 22

Éster terc-butílico de ácido 4-[[2-Flúor-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-metil-carbamoil]-4-propil-piperidina-1-carboxílico



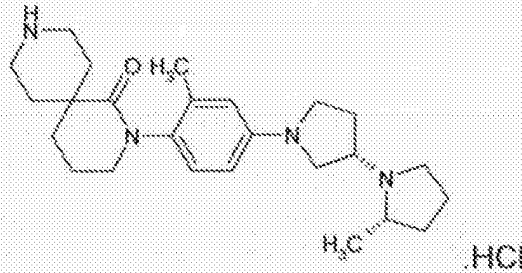
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

LC Tr = 4,9 min, MS: 515 (M+H).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,98 (t, 1H), 6,30-6,23 (m, 2H), 3,79-3,72 (m, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,47 (t, 1H), 3,36-3,19 (m, 7H), 3,00(dt, 1H), 2,77 (q, 1H), 2,51 (q, 1H), 2,17-2,09 (m, 4H), 2,03-1,75 (m, 7H), 1,52-1,46 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,12 (d, 3H).

Exemplo 23

Cloridrato de 3-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5,5]undecan-1-ona



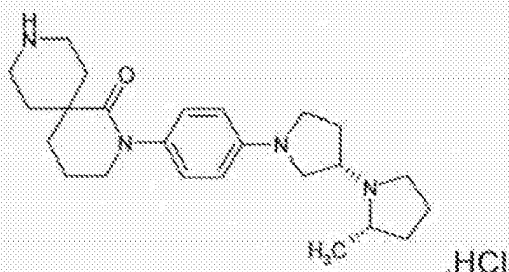
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

LC Tr = 1,72 min, MS: 411 (M+H).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,01 (d, 1H), 6,63-6,60 (m, 2H), 4,16 (t, 1H), 3,81-3,21 (m, 17H), 3,31 (s, 3H), 2,60-2,45 (m, 1H), 2,38-2,28 (m, 2H), 2,16-2,01 (m, 5H), 1,86-1,77 (m, 3H), 1,50 (d, 3H).

Exemplo 24

Cloridrato de 3-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5,5]undecan-1-ona



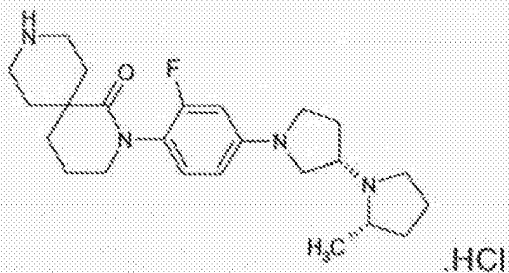
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

LC Tr = 1,59 min, MS: 397 (M+H).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,09 (d, 2H), 6,74 (d, 2H), 4,16 (t, 1H), 3,81-3,19 (m, 17H), 2,60-2,47 (m, 1H), 2,38-2,27 (m, 2H), 2,15-1,97 (m, 5H), 1,84-1,76 (m, 3H), 1,50 (d, 3H).

10 Exemplo 25

Cloridrato de 3-[2-flúor-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5,5]undecan-1-ona



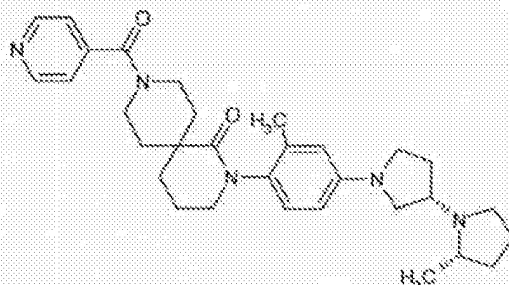
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

15 LC Tr = 1,74 min, MS: 415 (M+H).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,13 (t, 1H), 6,53-6,49 (m, 2H), 4,21 (t, 1H), 3,76-3,21 (m, 17H), 2,57-2,50 (m, 1H), 2,36-2,26 (m, 2H), 2,12-1,97 (m, 5H), 1,84-1,77 (m, 3H), 1,50 (d, 3H).

Exemplo 26

3-[2-Metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-(piridina-4-carbonil)-2,9-diaza-espiro[5,5]undecan-1-ona



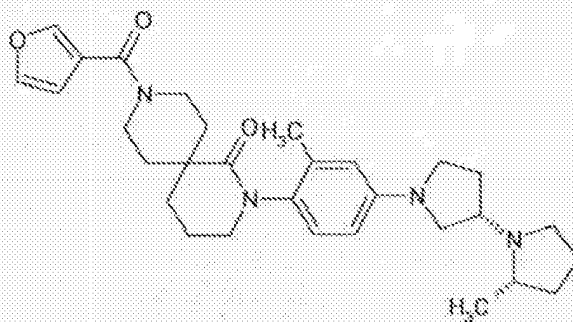
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

LC Tr = 2,42 min, MS: 516 (M+H).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,67-8,63 (m, 2H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,34 (dd, 1H), 6,93-6,91 (m, 1H), 6,40-6,38 (m, 2H), 4,20-3,88 (m, 4H), 3,60-3,21 (m, 7H), 3,05-3,02 (m, 1H), 2,81 (q, 1H), 2,55 (q, 1H), 2,13-1,46 (m, 17H), 1,15 (d, 3H).

Exemplo 27

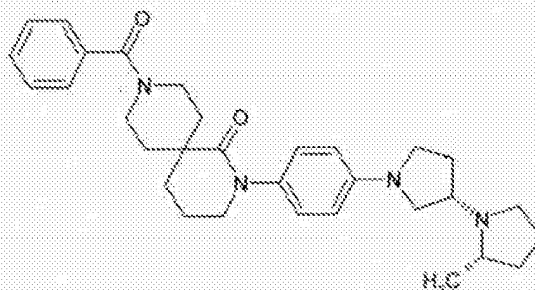
9-(Furan-3-carbonil)-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5,5]undecan-1-ona



O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

LC Tr = 2,65 min, MS: 505 (M+H).

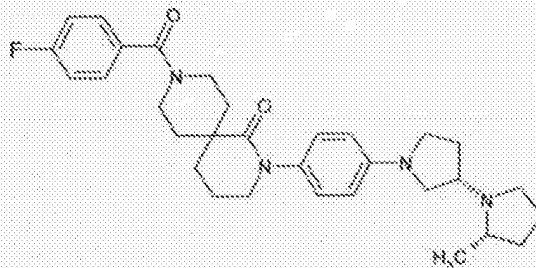
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,68 (s, 1H), 7,40 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,40-6,38 (m, 2H), 4,05-3,91 (m, 2H), 3,64-3,56 (m, 4H), 3,42-3,30 (m, 2H), 3,27-3,21 (m, 2H), 3,02 (dt, 1H), 2,79 (q, 1H), 2,53 (q, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,17-1,74 (m, 10H), 1,62-1,48 (m, 4H), 1,13 (d, 3H).

Exemplo 289-Benzoil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5,5]undecan-1-ona

O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

LC Tr = 2,67 min, MS: 501 (M+H).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,31 (m, 5H), 7,22 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,50-3,15 (m, 9H), 2,96 (q, 1H), 2,65 (q, 1H), 2,10-1,67 (m, 11H), 1,59-1,54 (m, 2H), 1,37-1,23 (m, 1H), 1,17 (d, 3H).

Exemplo 299-(4-Flúor-benzoil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5,5]undecan-1-ona

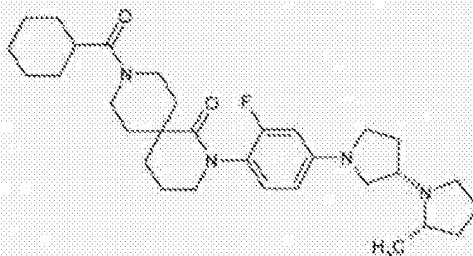
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

LC Tr = 2,74 min, MS: 519 (M+H).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,34 (dt, 2H), 7,00 (t, 2H), 6,94 (d, 2H), 6,45 (d, 2H), 4,01-3,90 (m, 1H), 3,80-3,61 (m, 2H), 3,52 (t, 2H), 3,43 (t, 1H), 3,33-3,15 (m, 5H), 2,94 (dt, 1H), 2,72 (q, 1H), 2,46 (q, 1H), 2,10-1,37 (m, 14H), 1,06 (d, 3H).

Exemplo 30

9-Ciclo-hexanocarbonil-2-[2-flúor-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5,5]undecan-1-ona



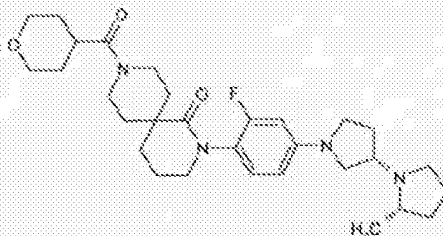
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

LC Tr = 2,97 min, MS: 525 (M+H).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,92 (t, 1H), 6,22-6,18 (m, 2H), 3,84-3,70 (m, 2H), 3,49-3,18 (m, 10H), 3,91 (q, 1H), 2,62 (q, 1H), 2,50-2,33 (m, 1H), 2,15-1,18 (m, 24H), 1,12 (d, 3H).

10 Exemplo 31

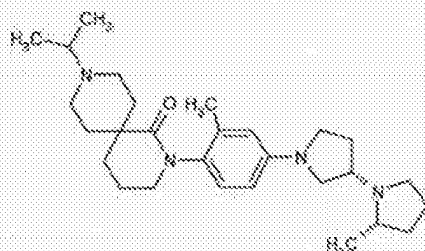
2-[2-Flúor-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-(tetra-hidro-piran-4-carbonil)-2,9-diaza-espiro[5,5]undecan-1-ona



O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

15 LC Tr = 2,45 min, MS: 527 (M+H).

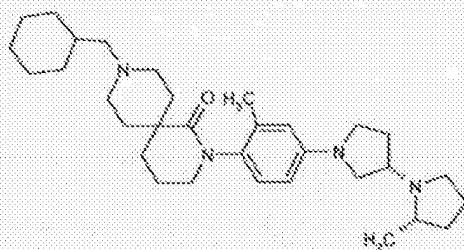
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,93 (t, 1H), 6,24-6,18 (m, 2H), 3,95-3,75 (m, 6H), 3,48-3,30 (m, 10H), 3,19-3,13 (m, 2H), 3,04 (q, 1H), 2,74-2,67 (m, 2H), 2,40-2,32 (m, 1H), 2,13-1,43 (m, 15H), 1,17 (d, 3H).

Exemplo 329-Isopropil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona

O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

LC Tr = 1,77 min, MS: 453 (M+H).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6,91 (d, 1H), 6,39-6,36 (m, 2H), 3,53-3,48 (m, 2H), 3,38-3,18 *m, 5H), 2,99 (dt, 1H), 2,86-2,69 (m, 4H), 2,55-2,44 (m, 4H), 2,27-2,14 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,03-1,52 (m, 11H), 1,12 (d, 3H), 1,05 (d, 6H).

Exemplo 339-Ciclo-hexilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona

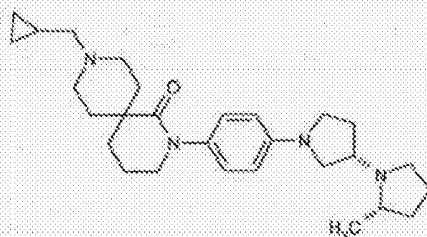
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

LC Tr = 2,29 min, MS: 507 (M+H).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6,91 (d, 1H), 6,38-6,36 (m, 2H), 3,54-3,48 (m, 2H), 3,39-3,18 (m, 5H), 2,99 (dt, 1H), 2,77-2,66 (m, 4H), 2,51 (q, 1H), 2,23 (d, 2H), 2,13 (d, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,03-1,43 (m, 17H), 1,24-1,16 (m, 4H), 1,12 (d, 3H), 0,91-0,83 (m, 3H).

Exemplo 34

9-Ciclopropilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona



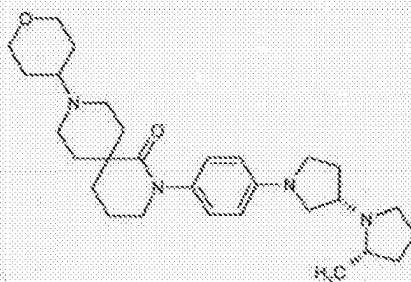
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

LC Tr = 3,33 min, MS: 451 (M+H).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,93 (d, 2H), 6,43 (d, 2H), 3,48 (t, 2H), 3,41 (t, 1H), 3,29-3,12 (m, 4H), 2,91 (dt, 1H), 2,82-2,77 (m, 2H), 2,69-2,67 (m, 2H), 2,43 (q, 1H), 2,35-2,31 (m, 1H), 2,20 (d, 2H), 2,17-1,48 (m, 14H), 1,04 (d, 3H), 0,84-0,73 (m, 1H), 0,42 (m, 2H), 0,01 (m, 2H).

Exemplo 35

2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-(tetra-hidro-piran-4-il)-2,9-diaza-espiro[5,5]undecan-1-ona



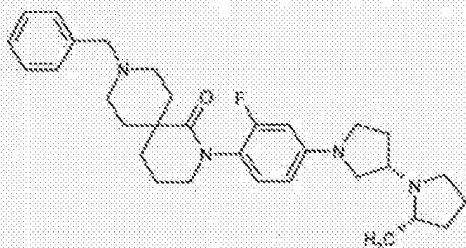
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

LC Tr = 3,24 min, MS: 481 (M+H).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,01 (d, 2H), 6,51 (d, 2H), 4,00 (dd, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,49 (t, 1H), 3,40-3,20 (m, 7H), 2,99 (dt, 1H), 2,99-2,83 (m, 2H), 2,76 (q, 1H), 2,53-2,44 (m, 5H), 2,28-1,54 (m, 16H), 1,12 (d, 3H).

Exemplo 36

9-Benzil-2-[2-flúor-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5,5]undecan-1-ona



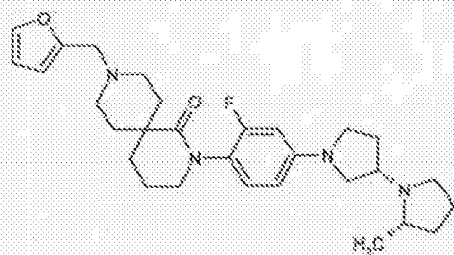
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

LC Tr = 2,14 min, MS: 505 (M+H).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,37-7,24 (m, 5H), 7,00 (t, 1H), 6,31-6,24 (m, 2H), 3,54-3,46 (m, 4H), 3,36-3,20 (m, 4H), 3,00 (dt, 1H), 2,79-2,74 (m, 3H), 2,52 (q, 1H), 2,35-2,27 (m, 4H), 2,04-1,76 (m, 10H), 1,60-1,54 (m, 3H), 1,13 (d, 3H).

Exemplo 37

2-[2-Flúor-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-furan-2-ilmetil-2,9-diaza-espiro[5,5]undecan-1-ona



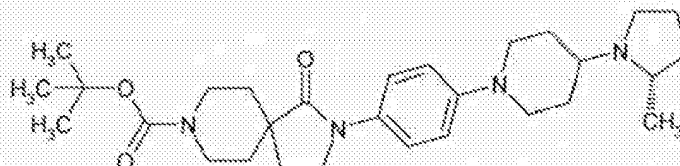
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

LC Tr = 2 min, MS: 495 (M+H).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,37 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 6,31-6,23 (m, 3H), 6,18 (d, 1H), 3,56-3,44 (m, 5H), 3,35-3,18 (m, 4H), 2,99 (dt, 1H), 2,78-2,72 (m, 3H), 2,53-2,42 (m, 3H), 2,30-2,24 (m, 2H), 2,19-2,05 (m, 1H), 1,99-1,77 (m, 8H), 1,62-1,40 (m, 3H), 1,11 (d, 3H).

Exemplo 38

Éster terc-butílico de ácido 2-{4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico



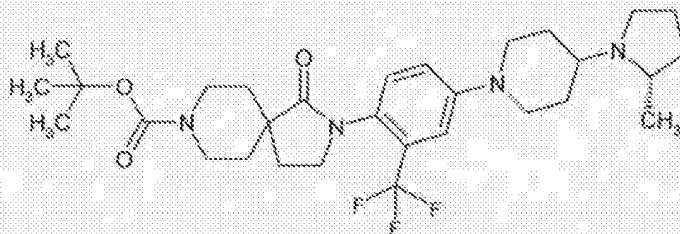
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

LC Tr = 2,61 min, MS: 497 (M+H).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,49 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 4,04 (d, 2H), 3,78-3,67 (m, 4H), 3,04 (t, 2H), 2,92 (dd, 2H), 2,83-2,50 (m, 4H), 2,07 (t, 2H), 1,98-1,6 (m, 12H), 1,45 (s, 9H), 1,3 (d, 3H).

10 Exemplo 39

Éster terc-butílico de ácido 2-{4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico



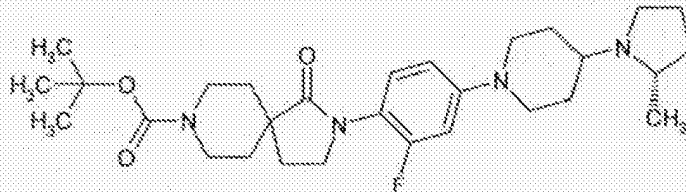
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

15 LC Tr = 2,75 min, MS: 565 (M+H).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,16 (d, 1H), 7,04 (2,H), 3,96 (d, 2H), 3,74 (d, 2H), 3,60 (d, 2H), 3,12-3,01 (m, 4H), 2,87 (m, 3H), 2,66 (dd, 1H), 2,10 (t, 2H), 2,0-1,82 (m, 8H), 1,77-1,61 (m, 2H), 1,5 (d, 2H), 1,4 (s, 9H), 1,1 (d, 3H).

Exemplo 40

Éster terc-butílico de ácido 2-[4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-flúor-fenil]-1-oxo-2,8-díaza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico



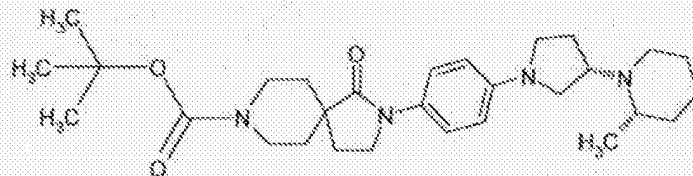
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

LC Tr = 2,71 min, MS: 516 (M+H).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,17 (t, 1H), 6,65 (dd, 2H), 3,99 (d, 2H) 3,68 (m, 4H), 3,09 (t, 2H), 2,95 (d, 2H), 2,74 (m, 4H), 2,09 (t, 2H), 1,99 - 1,62 (m, 10H), 1,54 - 1,41 (m, 11 H), 1,09 (d, 3H).

10 Exemplo 41

éster terc-butílico de ácido 2-[4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil]-1-oxo-2,8-díaza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico



O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

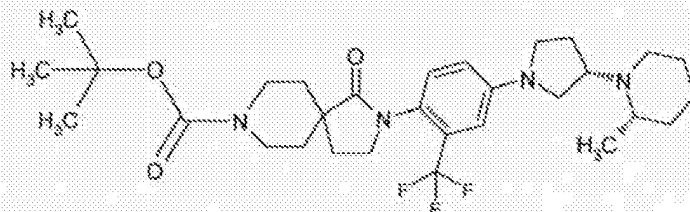
15 LC Tr = 2,74 min, MS: 497 (M+H).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,37 (d,2H), 6,47 (d, 2H), 3,93 (d, 2H), 3,66 (t, 2H), 3,52 (t, 1H), 3,43-3,30(m, 2H), 3,19 (dd, 2H), 2,96 (t, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,01-1,82 (m, 7H), 1,67 (m, 1H), 1,58 (d, 2H), 1,50-1,30 (m, 13H), 1,10 (d,3H).

20

Exemplo 42

Éster terc-butílico de ácido 2-[4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico



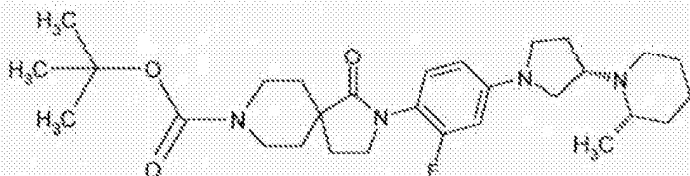
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

LC Tr = 2,97 min, MS: 565 (M+H).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,05 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,63 (dd, 1H), 3,98 (d, 2H), 3,66-3,40 (m, 5H), 3,32 (t, 1H), 3,23 (dd, 1H), 3,11 (t, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 4H), 1,98-1,94 (m, 2H), 1,78-1,70 (m, 1H), 1,60-1,40 (m, 13H), 1,08 9d, 3H).

Exemplo 43

Éster terc-butílico de ácido 2-[4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-fluór-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico



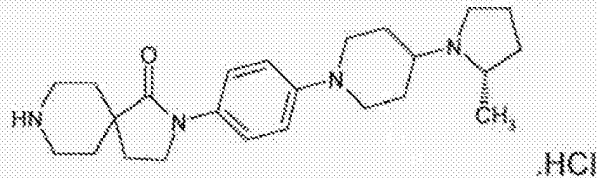
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

LC Tr = 2,66 min, MS: 515 (M+H).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,14 (t, 1H), 6,26-6,23 (m, 2H), 3,99 (d, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,58 (dd, 1H), 3,49-3,34 (m, 2H), 3,30-3,04 (m, 4H), 2,86 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,11-1,93 (m, 7H), 1,78 (m, 1H), 1,65-1,43 (m, 15), 1,10 (d, 3H).

Exemplo 44

Cloridrato de 2-[4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



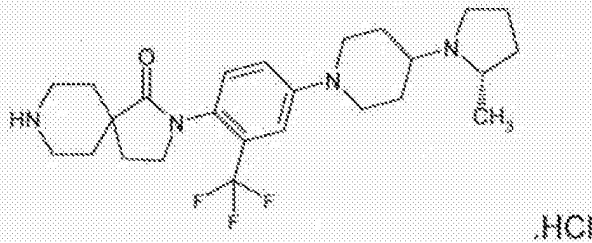
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

LC Tr = 2,43 min, MS: 397 (M+H).

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7,86 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 3,93-3,84 (m 5H), 3,67 (m, 2H), 3,60-3,56 (m, 2H), 2,50-2,35 (m, 4H), 2,24 (t, 2H), 2,13-2,09 (m, 4H), 1,88-1,80 (m, 4H), 1,53 (d, 3H).

10 Exemplo 45

Cloridrato de 2-[4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



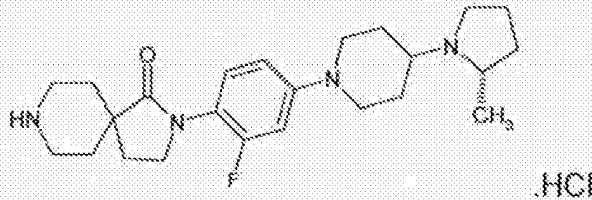
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

15 LC Tr = 1,89 min, MS: 465 (M+H).

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7,57 (d, 2H), 7,44 (d, 1), 4,01 (d, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,73 (t, 2H), 3,61-3,50 (m, 4H), 3,25-3,20 (m, 4H), 2,33-2,25 (m, 5H), 2,12-2,08 (m, 5H), 1,93-1,75 (m, 4H), 1,50 (d, 3H).

Exemplo 46

Cloridrato 2-[4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-flúor-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



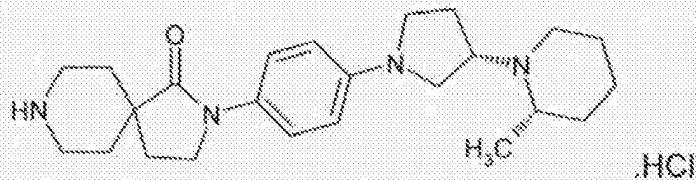
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

LC Tr = 3,19 min, MS: 415 (M+H).

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7,34 (t, 1H), 7,06 (dd, 2H), 3,91 (d, 2H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,75 (t, 2H), 3,60-3,49 (m, 5H), 3,26-3,21 (m, 2H), 3,18-3,10 (m, 2H), 2,35-2,23 (m, 4H), 2,18-1,78 (m, 8H), 1,53 (d, 3H).

10 Exemplo 47

Cloridrato de 2-[4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



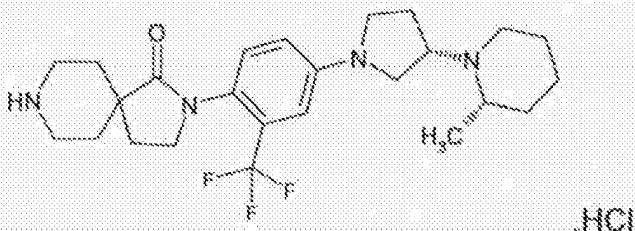
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

15 LC Tr_r = 2,56 min, MS: 397 (M+H).

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7,42 (dd, 2H), 6,72 (t, 2H), 3,84 (m, 3H), 3,61-3,49 (m, 6H), 3,24-3,19 (m, 3H), 2,47 (dd, 1H), 2,20 (t, 3H), 2,18-2,07 (m, 3H), 1,95-1,88 (m, 6H), 1,79-1,68 (m, 3H), 1,47 (t, 3H).

Exemplo 48

Cloridrato de 2-[4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



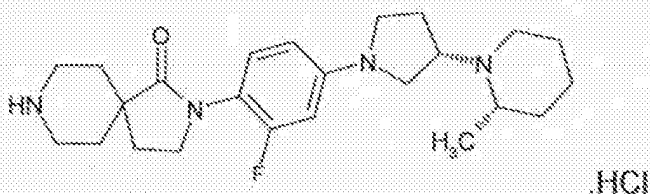
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

LC Tr = 2,9 min, MS: 465 (M+H).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7,27 (dd, 1H), 6,94 (d, 2H), 3,75-2,68 (m, 3H), 3,60-3,48 (m, 6H), 3,24-3,20 (m, 3H), 2,51 (dd, 1H), 2,25 (t, 3H), 2,15-2,07 (m, 3H), 1,92-1,79 (m, 7H), 1,70-1,63 (m, 3H), 1,48 (t, 3H).

10 Exemplo 49

Cloridrato de 2-[4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-flúor-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



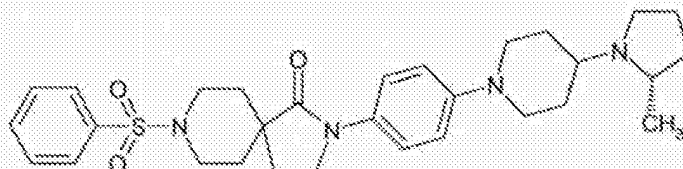
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

15 LC Tr = 2,61 min, MS: 415 (M+H).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7,23-7,19 (m, 1H), 6,51 (t, 2H), 3,76-3,70 (m, 3H), 3,61-3,51 (m, 6H), 3,25-3,21 (m, 3H), 2,48 (m, 1H), 2,26-2,20 (m, 3H), 2,17-2,09 (m, 3H), 1,91-1,76 (m, 7H), 1,68-1,60 (m, 3H), 1,47 (t, 3H).

Exemplo 50

8-Benzenossulfonil-2-[4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



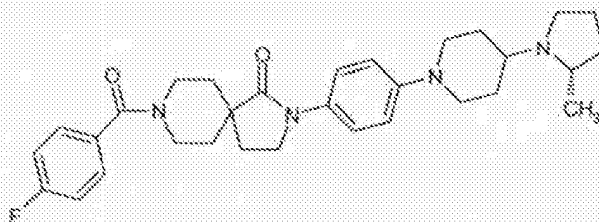
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

LC Tr = 4,99 min, MS: 537 (M+H).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7,79 (d, 2H), 7,69-7,60 (m, 3H), 7,38 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 3,85-3,80 (m, 3H), 3,74 (t, 1H), 3,68-3,64 (m, 3H), 3,25-3,20 (m, 3H), 2,79 (t, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,28-1,80 (m, 14H), 1,65 (m, 1H), 1,47 (d, 3H).

Exemplo 51

8-(4-Flúor-benzoil)-2-[4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



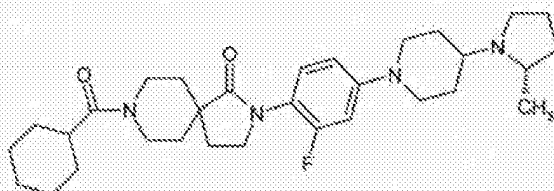
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

LC Tr = 4,59 min, MS: 519 (M+H).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7,52-7,44 (m, 4H), 7,21 (t, 2H), 7,03 (d, 2H), 3,86-3,82 (m, 6H), 3,48-3,30 (m, 3H), 3,2 (m, 3H), 2,8 (t, 2H), 2,35-1,98 (m, 8H), 1,90-1,77 (m, 6H), 1,45 (d, 3H).

Exemplo 52

8-Ciclo-hexanocarbonil-2-[2-fluor-4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



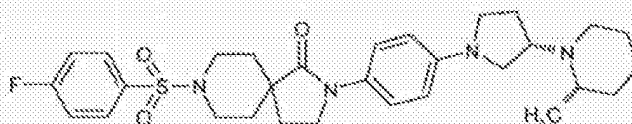
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

LC Tr = 4,96 min, MS: 525 (M+H).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7,20 (t, 1H), 6,81 (d, 2H), 4,35-4,30 (m, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,94-3,86 (m, 4H), 3,73 (t, 3H), 3,51-3,42 (m, 3H), 3,17-3,08 (m, 1H), 2,91-2,83 (m, 3H), 2,68 (m, 1H), 2,32-2,19 (m, 5H), 2,11-2,04 (m, 4H), 1,89-1,60 (m, 13H) 1,44 (d, 3H).

Exemplo 53

8-(4-Fluor-benzenossulfonil)-2-[4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



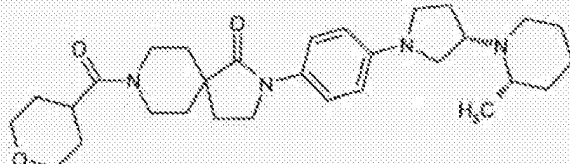
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

LC Tr = 5,3 min, MS: 555 (M+H).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7,88-7,84 (m, 2H), 7,42-7,33 (m, 4H), 6,67 (d, 2H), 4,30-4,26 (m, 1H), 3,75 (t, 2H), 3,67-3,56 (m, 6H), 3,38-3,33 (m, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,48-2,32 (m, 4H), 2,06-1,78 (m, 8H), 1,75 (m, 3H), 1,45 (d, 3H).

Exemplo 54

2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil}-8-(tetra-hidro-piran-4-carbonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



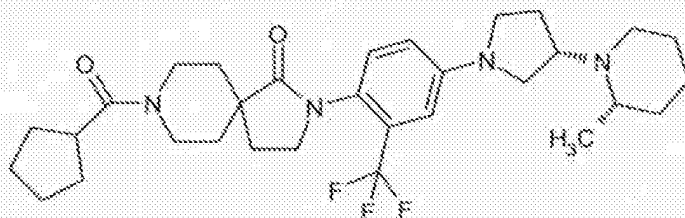
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

LC Tr = 4,26 min, MS: 509 (M+H).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7,39 (d, 2H), 6,67 (d, 2H), 4,39 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,66,3,47 (m, 7H), 3,03-2,98 (m, 3H), 2,5-2,35 (m, 2H) 2,21 (t, 2H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,88-1,79 (m, 10H), 1,65-1,60 (m, 6H), 1,45 (d, 3H).

Exemplo 55

8-Ciclopentanocarbonil-2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



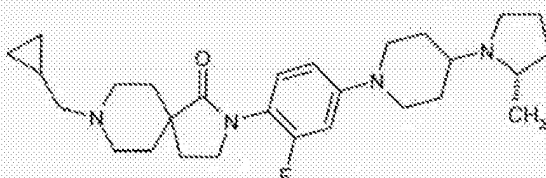
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

LC Tr = 5,24 min, MS: 561 (M+H).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7,21 (d, 1H), 6,93 (m, 2H), 4,38-4,28 (m, 1H), 4,10-4,06 (m, 1H), 3,79-3,63 (m, 8H), 3,43-3,40 (m, 3H), 2,50-2,50 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,88-1,64 (m, 15H), 1,47 (d, 3H).

Exemplo 56

8-Ciclopropilmetil-2-{2-fluór-4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



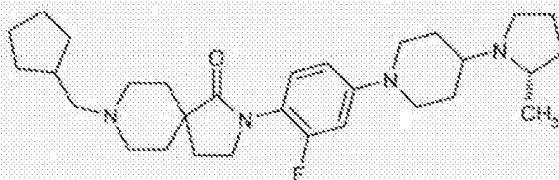
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

LC Tr = 1,92 min, MS: 469 (M+H).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7,22 (t, 1H), 6,85 (d, 2H), 3,94-3,82 (m, 3H), 3,77-3,70 (t, 2H), 3,68-3,60 (m, 2H), 3,53-3,42 (m, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,27-3,19 (m, 2H), 3,02 (d, 2H), 2,91-2,83 (m, 2H), 2,32-1,79 (m, 13H), 1,43 (d, 3H), 1,10-1,06 (m, 1H), 0,75 (s, 2H), 0,43 (d, 2H).

Exemplo 57

8-Ciclopentilmetil-2-{2-fluór-4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



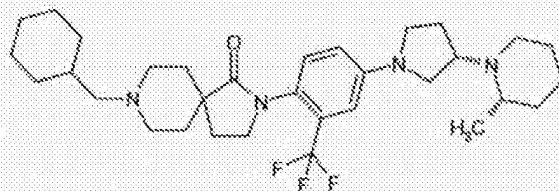
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

LC Tr = 3,91 min, MS: 497 (M+H).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7,21(t, 1H), 6,82 (d, 2H), 3,86 (d, 2H), 3,70 (t, 2H), 3,67-3,54 (m, 1H), 3,34 (s, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,18-3,09 (m, 4H), 2,88-2,78 (m, 2H), 2,57-2,39 (m, 4H), 2,20-1,45 (m, 20H), 1,40-1,17 (m, 5H).

Exemplo 58

8-Ciclo-hexilmetil-2-[4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



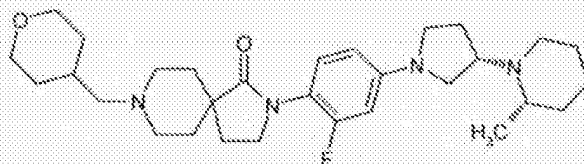
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

LC Tr = 4,41 min, MS: 561 (M+H).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7,11 (d, 1H), 6,81 (m, 2H), 3,65-3,62 (m, 3H), 3,60-3,46 (m, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,25 (m, 1H), 2,92-2,84 (m, 4H), 2,71 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,19-2,08 (m, 8H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,82-1,45 (m, 13H), 1,35-1,24 (m, 2H), 1,15 (d, 3H), 0,93 (dd, 2H).

Exemplo 59

2-(2-Flúor-4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil)-8-(tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



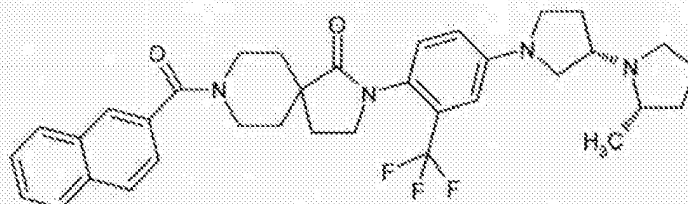
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

LC Tr = 3,61 min, MS: 513 (M+H).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7,08 (t, 1H), 6,40-6,32 (m, 2H), 3,95-3,90 (m, 2H), 3,68-3,58 (m, 3H), 3,51-3,34 (m, 4H), 3,33 (s, 2H), 3,25 (m, 1H), 2,89 (d, 4H), 2,69 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,22-1,90 (m, 11H), 1,89-1,40 (m, 8H), 1,38-1,20 (m, 2H), 1,15 (d, 3H).

Exemplo 62

2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-(naftaleno-2-carbonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



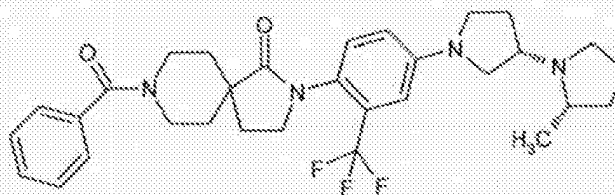
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

LC Tr = 3,21 min, MS: 605 (M+H).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,98-7,91 (m, 4H), 7,60-7,50 (m, 3H), 7,17 (d, 1H), 6,82-6,80 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,58 (t, 1H), 3,46-3,34 (m, 4H), 3,27-3,21 (m, 2H), 3,04-2,97 (m, 1H),
 10 2,92-2,82 (q, 2H), 2,65 (q, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 3H), 1,83-1,78 (m, 3H), 1,68-1,40 (m, 3H), 1,18 (d, 3H).

Exemplo 63

8-Benzoil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



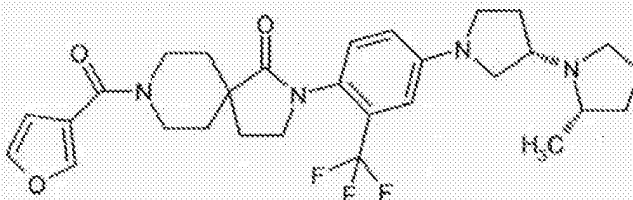
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

LC Tr = 2,93 min, MS: 555 (M+H).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7,49-7,44 (m, 5H), 7,21 (d, 2), 6,93 (m, 2H), 4,42 (m, 1H), 4,16-4,11 (m, 1H), 3,83-3,54 (m, 6H), 3,38-
 20 3,34 (m, 2H), 3,24-3,20 (m, 2H), 2,60-2,53 (m, 2H), 2,36-2,22 (m, 5H), 2,15-2,10 (m, 3H), 1,97-1,78 (m, 4H), 1,47 (d, 3H).

Exemplo 64

8-(Furan-3-carbonil)-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



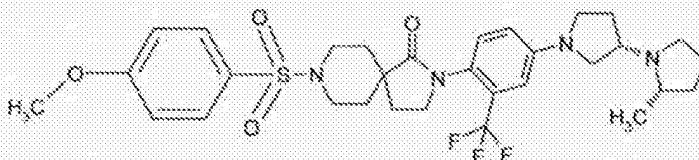
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

LC Tr = 2,75 min, MS: 545 (M+H).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,88 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,87 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 4,38-4,06 (m, 2H), 3,82-3,66 (m, 4H), 3,58-3,52 (m, 1H), 3,43-3,33 (m, 5H), 3,01-2,92 (q, 1H), 2,39-2,28 (m, 1H), 2,26-2,05 (m, 5H), 1,99-1,80 (m, 4H), 1,74-1,60 (m, 3H), 1,35 (d, 3H).

Exemplo 65

8-(4-Metóxi-benzenossulfonil)-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



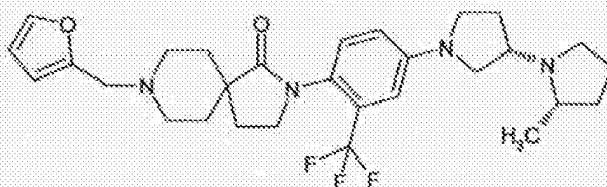
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

LC Tr = 3,19 min, MS: 621 (M+H).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7,74 (d, 2H), 7,18-7,04 (m, 3H), 6,89 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,63-3,55 (m, 8H), 3,23 (m, 2H), 2,75-2,68 (m, 2H), 2,54-2,48 (m, 1H), 2,35-2,29 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 6H), 1,80-1,65 (m, 3H), 1,45 (d, 3H).

Exemplo 66

8-Furan-2-ilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona



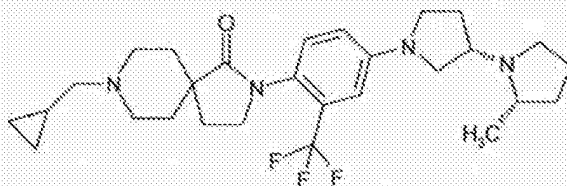
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

LC Tr = 2,22 min, MS: 531 (M+H).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,56 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,09-4,07 (m, 1H), 3,95-3,93 (s, 2H), 3,81-3,49 (m, 8H), 3,19-3,15 (m, 2H), 2,74-2,68 (m, 2H), 2,54-2,49 (m, 2H), 2,36-2,17 (m, 4H), 2,15-2,07 (m, 4H), 1,82-1,74 (m, 3H), 1,47 (d, 3H).

Exemplo 67

8-Ciclopropilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona



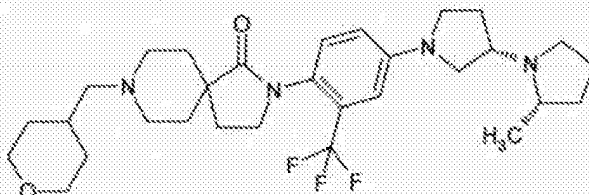
O composto do título foi preparado em uma maneira substancialmente a mesma que o Exemplo 1.

LC Tr = 3,72 min, MS: 505 (M+H).

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7,29 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 4,15-4,10 (m, 1H), 3,80-3,53 (m, 8H), 3,40-3,33 (m, 2H), 3,04 (d, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,39-2,17 (m, 6H), 2,13 (t, 1H), 2,08-2,00 (m, 3H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,47 (d, 3H), 1,2-1,15 (m, 1H), 0,79 (d, 2H), 0,49 (d, 2H).

Exemplo 68

2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-(tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



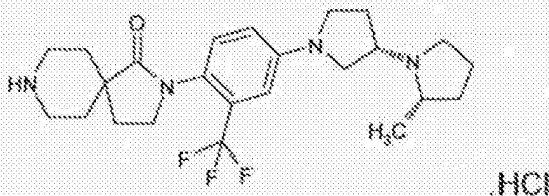
O composto do título foi preparado em uma maneira substanci-
5 almente a mesma que o Exemplo 1.

LC Tr = 3,68 min, MS: 549 (M+H).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7,29 (d, 1H), 6,96 (d, 2H),
4,17 (m, 2H), 3,97-3,93 (d, 4H), 3,85-3,77 (m, 2H), 3,72-3,32 (m, 8H), 3,25-
3,22 (m, 2H), 3,03 (d, 2H), 2,592,53 (m, 1), 2,38-2,11 (m, 8H), 2,08-1,95 (m,
10 2H), 1,83-1,74 (m, 4H), 1,44 (d, 3H), 1,44-1,35 (m, 2H).

Exemplo 69

cloridrato de 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-
2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



O composto do título foi preparado em uma maneira substanci-
15 almente a mesma que o Exemplo 1.

LC Tr = 3,4 min, MS: 451 (M+H).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7,6 (d, 1H), 6,95 (m, 2H),
4,24-4,21 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,75-3,67 (m, 3H), 3,56-3,48 (m, 3H),
3,40-3,34 (m, 2H), 3,26-3,21 (m, 2H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,42-2,23 (m, 5H),
20 2,15-2,08 (m, 4H), 1,91-1,81 (m, 4H), 1,52 (d, 3H).

Exemplos BiológicosExemplo 70

Este Exemplo 70 demonstra a eficácia dos compostos desta in-
venção como ligantes de receptores H3. Foi demonstrado que os compostos

desta invenção deslocam radioligante de [³H]-metil-histamina ligando a membranas celulares de mamífero expressando receptor H3 de reso (*Macacca mulatta*). Estes compostos apresentam constantes de afinidade (K_i) para H3 de reso na faixa de 1 μM a <1 nM. Adicionalmente, foi demonstrado por prova de ligação de radioligante GTPγS que os compostos desta invenção inibem a atividade funcional constitutiva de H3 de reso nas membranas celulares. Esta inibição de ligação de radioligante GTPγS mediada por H3 de reso basal demonstra que os compostos desta invenção encontram utilidade como agonistas inversos. Estes compostos diminuíram a ligação de radioligante GTPγS mediada por H3 de reso por 0 a 40% abaixo dos níveis basais.

Membranas de H3 de reso foram preparadas a partir da linhagem celular Fip-In T-REx 293 (Invitrogen) transfectada estavelmente com pcDNA5/FRT/TO (Invitrogen) contendo o receptor H3 de 445 aminoácidos de macaco reso (*Macacca mulatta*). (Genbank n° AY231164). Culturas transfectadas estavelmente foram amplificadas em frascos de cultura de tecido por métodos de cultura de tecido de rotina e induzidas a expressar H3 de reso por exposição a 500 ng/ml de tetraciclina (Cellgro) por 24 horas. Depois da indução, as células foram dissociadas dos frascos utilizando Cell Stripper (Cellgro). As células foram centrifugadas (1K x g, 5 min) e congeladas em pélete em um banho de gelo seco de etanol para romper as membranas celulares. O pélete de células congeladas foi ressuspense em 5 mM de HEPES (pH 7.4, Invitrogen) a 10 ml/1000 cm² de células colhidas. A suspensão celular foi extraída através de uma agulha calibre 18 (2 a 3 vezes) seguida por uma agulha calibre 23 (2 a 3 vezes) para romper adicionalmente as membranas celulares. A suspensão celular foi centrifugada (40K x g, 30 min). O pélete de membranas celulares foi ressuspense em 5 mM de HEPES (pH 7.4, Invitrogen) em uma concentração de proteína final de 10 mg/ml. Membranas de H3 de reso foram armazenadas sob nitrogênio líquido antes do uso em provas de ligação de radioligante GTPγS e [3H]-Metil-histamina.

A prova de ligação de radioligante H3 de reso foi realizada usando membranas de receptor H3 de reso (preparadas conforme descrito acima), [3H]-Metil-histamina (Perkin Elmer) e contas de WGA SPA (prova de

proximidade de cintilação de aglutinina de germe de trigo) (Amersham). A prova foi realizada em Opti-Plates de 96 poços (Packard). Cada reação continha 50 μ l de membranas H3 de reso (20 a 30 μ g de proteína total), 50 μ l de contas WGA SPA (0,1 μ g) e 50 μ l de 83Ci/mmols de [³H]-Metil-histamina (concentração final de 2 nM) e 50 μ l de composto testado. Os compostos desta invenção e/ou veículo foram diluídos com tampão de ligação de estoques de 10 mM de DMSO. As lâminas de teste foram seladas com TopSeal (Perkin Elmer) e misturadas em shaker (25°C, uma hora). As lâminas de teste foram lidas em contador de cintilação TopCount (Packard). Os resultados foram analisados por transformação de Hill e os valores da Ki foram determinados pela equação de Cheng-Prusoff. Os dados de ligação observados para alguns dos compostos representativos desta invenção estão resumidos na Tabela 1.

TABELA 1

Nº. do Ex-emplo	Ki da ligação em H3 de Reso (nM)	Agonismo Inverso: % de inibição de ligação de GTP γ S Basal em H3 de Reso
1	132	-24
2	248	-30
3	7	-23
4	43	-31
5	18	-13
6	11	-22
7	15	-22
8	0,8	-26
9	0,6	-35
10	12	-26
11	22	-29
12	0,8	-20
13	0,8	-37
14	5,6	-31
15	118	-14

Nº. do Ex-emplo	K _i da ligação em H3 de Reso (nM)	Agonismo Inverso: % de inibição de ligação de GTPγS Basal em H3 de Reso
16	100	-13
17	1,4	-9
18	6,2	-10
19	1,4	-19
20	6,8	-18
21	7,3	-28
22	0,03	-27
23	0,07	-19
24	0,1	-13
25	0,06	-22
26	4	-17
27	1,6	-19
28	0,5	-15
29	0,4	-17
30	0,7	-22
31	0,4	-19
32	0,4	-14
33	0,2	-14
34	0,2	-16
35	0,04	-18
36	0,06	-13
37	0,1	-17
38	0,008	-25
39	0,9	-22
40	0,3	-21
41	5,6	-14
42	64	-15
43	4,3	-19

Nº. do Ex-emplo	ki da ligação em H3 de Reso (nM)	Agonismo Inverso: % de inibição de ligação de GTP γ S Basal em H3 de Reso
44	0,1	-19
45	0,15	-19
46	0,1	-24
47	0,4	-17
48	0,6	-24
49	0,5	-22
50	0,24	-23
51	0,08	-17
52	0,2	-24
53	1,9	-13
54	3,3	-24
55	2,1	-27
56	0,04	-23
57	0,1	-21
58	0,15	-19
59	4,6	-19
60	144	-19
61	193	-7
62	8,1	-19
63	64	-18
64	9,6	-19
65	10,6	-18
66	5,5	-19
67	1,4	-12
68	4,2	-19
69	0,09	-28

Exemplo 71

Este Exemplo ilustra o estudo de eficácia dos compostos desta

invenção no aumento da vigília em modelos animais.

Ratos machos Sprague Dawley (Charles River, França) pesando 250 ± 10 g foram anestesiados com ZOLETIL^R 50 (60 mg/kg ip) e montados em um aparelho estereotáxico. Eletrodos corticais (pequenos eletrodos de rosca de aço inoxidável de 0,9 mm de diâmetro) foram aparafusados dentro do osso sobre o cortex sensorimotor (1,5 mm lateral à sutura mediana e 1,5 mm atrás da sutura fronto-parietal), o cortex visual (1,5 mm lateral à sutura median e 1,5 mm na frente da sutura parieto-occipital) e sobre o cerebelo (eletrodo de referência). Eletrodos corticais foram afixados a um conector (Winchester, 7-lead) e fixados com cimento dental ao crânio.

Depois de três semanas de recuperação do pós-operatório, os animais foram colocados dentro de cilindros de plexiglass (60 cm de diâmetro) com livre acesso a alimento e água. A temperatura do ambiente foi mantida constante (21 ± 1 °C) e as luzes foram ligadas das 7 da manhã às 7 na noite. Os ratos foram registrados das 10 da manhã às 4 da tarde durante três dias consecutivos: dia de controle (D1), dia de fármaco (D2) e dia pós-fármaco (D3). Veículo (D1 e D3) ou fármaco (D2) foram administrados 15 min antes do registro.

A atividade nos córtices sensorimotor e visual foi registrada por comparação com o eletrodo de referência colocado sobre o córtex cerebelar. Foram diferenciados três estágios:

- vigília (W) caracterizada por atividade electrocortical rápida de baixa voltagem (ECoG);
- sono NREM (movimento ocular não rápido ou sono de onda lenta: SWS) caracterizado por um aumento na atividade electrocortical; desenvolvimento de ondas lentas de elevada amplitude com algumas explosões de fusos de sono;
- sono REM (rápido movimento ocular ou sono paradoxal: PS) caracterizado por hipersincronização do ritmo teta na área visual.

A análise do sinal de ECoG foi realizada automaticamente por meio de um sistema computadorizado discriminando entre as várias fases do sono usando análise espectral sequencial de períodos de dez segundos

(software "Coherence" da Deltamed).

Os compostos desta invenção foram dissolvidos em 0,6% de MTC tween e administrados por via oral (po). O volume de injeção foi 0,5 ml/100 g de peso corporal.

5 Dois tipos de análise foram usados para quantificar os efeitos dos compostos desta invenção sobre variáveis de sono-vigília: a análise do período de uma hora e a análise do período de seis horas.

Os resultados são expressos em minutos (análise do período de uma hora) ou como a percentagem dos valores de controle (100%). Foi realizada análise estatística dos dados usando o teste t de Student para valores
10 pareados para determinar variações significativas dos valores de controle.

Exemplo 72

Teste de vocalizações ultrassônicas induzidas por estresse em ratos adultos

15 Este Exemplo ilustra o estudo de eficácia dos compostos desta invenção como agentes antidepressivos em modelos animais.

O procedimento usado foi adaptado da técnica descrita por Van Der Poel A.M, Noach E.J.K, Miczek K.A (1989) *Temporal patterning of ultrasonic distress calls in the adult rat: effects of morphine and benzodiazepines*. (Padronização temporal de gritos de aflição ultrassônicos no rato adulto: efeitos da morfina e de benzodiazepinas) *Psychopharmacology* 97:147-8. Os ratos foram colocados para uma sessão de treinamento em uma gaiola com um piso de grade de aço inoxidável (MED Associates, Inc., St. Albans, VT). Quatro choques elétricos (0,8 mA, 3 segundos) foram liberados a cada 7 segundos e as vocalizações ultrassônicas (UV, 22 KHz) foram em seguida registradas com o sistema Ultravox (Noldus, Wageningen, Países Baixos)
25 durante 2 min. Um detector de ultrassom modificado (modelo Mini-3 bat) conectado a um microfone foi usado para transformar som ultrassônico em som audível. O sinal foi em seguida filtrado e enviado para um computador onde o software Ultravox registrou cada crise de UV que durou mais de 10
30 ms. Os ratos foram selecionados com base em sua duração UV (>40s) e submetidos ao teste, 4 horas depois do treinamento. Para o teste, os ratos foram colocados na mesma gaiola que foi usada para o treinamento. Um

choque elétrico (0,8 mA, 3 segundos) foi liberado e as UV (duração e frequência) foram em seguida registradas com o sistema Ultravox durante 2 min. Os compostos desta invenção foram administrados por via oral 60 min antes da prova.

5 Exemplo 73

Teste de nado forçado em ratos

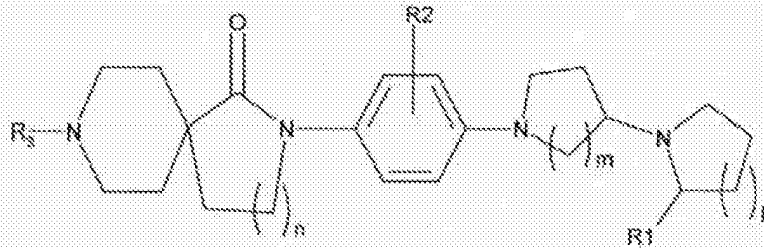
Este Exemplo ilustra adicionalmente o estudo da eficácia dos compostos desta invenção como agentes antidepressivos em modelos animais.

10 O procedimento foi uma modificação daquele descrito por Porsolt *et al.* (1977) *Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments.* (Depressão: um novo modelo animal sensível a tratamentos antidepressivos) *Nature* 266: 730-2. Os ratos foram colocados em cilindro de vidro individual (40 cm de altura, 17 cm de diâmetro) contendo água (21°C)
15 até uma altura de 30 cm. Foram conduzidas duas sessões de nado (uma sessão de treinamento de 15 minutos seguida 24 horas depois por um teste de 6 minutos). Depois de cada sessão de nado, os ratos foram colocados sob uma lâmpada de aquecimento para evitar hipotermia. A duração da imobilidade foi medida durante o teste de 6 minutos. Os compostos desta invenção foram administrados por via oral duas vezes (15 minutos depois da sessão de treinamento e 60 minutos antes do teste).
20

Embora a invenção tenha sido ilustrada por alguns dos exemplos precedentes, não deve ser considerada como sendo limitada por estes; mas de preferência, a invenção engloba a área genérica conforme descrito
25 acima. Várias modificações e modalidades podem ser feitas sem se afastar do espírito e do âmbito da mesma.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I):



(I)

em que

5

m é 1 ou 2;

n é 1 ou 2;

p é 1 ou 2;

R₁ é hidrogênio, (C₁-C₄)alquila, CF₃, (C₁-C₄)alcóxi-(C₁-C₄)alquila;

R₂ é hidrogênio, halogeneto, (C₁-C₄)alquila ou CF₃; e

10

R₃ é hidrogênio, (C₁-C₄)alquila, (C₁-C₆)alquilocarbonila,

(C₃-C₇)cicloalquil(C₁-C₆)alquila, heterociclo substituído ou não substituído,

heterocicloalquil(C₁-C₆)alquila substituída ou não substituída, heteroaril

(C₁-C₆)alquila de anel de 5 ou 6 membros substituída ou não substituída,

benzila substituída ou não substituída, (C₁-C₄)alcoximetilcarbonila,

15

(C₃-C₇)cicloalcanocarbonila substituída ou não substituída, benzilcarbonila

substituída ou não substituída, (C₆-C₁₀)arilcarbonila substituída ou não subs-

tituída, heteroarilcarbonila de anel de 5 ou 6 membros substituída ou não

substituída, heterociclocarbonila substituída ou não substituída, benzeno-

sulfonila substituída ou não substituída, em que os substituintes são selecio-

20

nados entre halogeneto, trifluorometóxi, (C₁-C₄)alcóxi, (C₁-C₄)alquila ou CF₃;

ou um enantiômero ou um diastereômero dos mesmos.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que

n, p, e m são 1;

R₁ é metila, etila, isopropila, n-propila ou metoximetila;

25

R₂ é hidrogênio, flúor, cloro, metila, etila ou CF₃; e

R₃ é hidrogênio, metoxietilcarbonila, terc-butiloxicarbonila, ciclo-

propilmetila, ciclopentilmetila, ciclo-hexilmetila, tetra-hidropiranila, benzila,

furanimetila, ciclopentano-carbonila, ciclo-hexanocarbonila, trifluorometoxibenzoila, fluorobenzoila, benzil-carbonila, naftilcarbonila, benzenossulfonila, fluorobenzeno sulfonila ou metoxibenzenossulfonila.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que

5 n é 2 e m é 1; ou

n é 1 e m é 2;

p é 1 ou 2;

R₁ é metila ou etila;

R₂ é hidrogênio, flúor, cloro, metila, etila ou CF₃; e

10 R₃ é hidrogênio, isopropila, terc-butiloxicarbonila, ciclopropilmetila, ciclopentilmetila, ciclo-hexilmetila, tetra-hidropiranila, benzila, furanimetila, tetra-hidropiranilmetila, ciclopentano carbonila, ciclo-hexano carbonila, tetra-hidropirano carbonila, benzoila, trifluorometoxibenzoila, fluorobenzoila, benzil carbonila, naftil carbonila, piridina carbonila ou furano carbonila.

15 4. Composto de acordo com a reivindicação 1 selecionado entre o grupo consistindo em:

éster terc-butílico de ácido 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;

20 éster terc-butílico de ácido 2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;

éster terc-butílico de ácido 2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;

éster terc-butílico de ácido 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;

25 éster terc-butílico de ácido 2-[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;

éster terc-butílico de ácido 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,9-diaza-espiro[5.5]undecano-9-carboxílico;

30 éster terc-butílico de ácido 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,9-diaza-espiro[5.5]undecano-9-carboxílico;

éster terc-butílico de ácido 4-([2-flúor-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-metil-carbamoi]-4-propil-piperidina-1-carboxílico;

- éster terc-butílico de ácido 2-{4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;
- éster terc-butílico de ácido 2-{4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;
- 5 éster terc-butílico de ácido 2-{4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-flúor-fenil}-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;
- éster terc-butílico de ácido 2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil}-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;
- 10 éster terc-butílico de ácido 2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;
- éster terc-butílico de ácido 2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-flúor-fenil}-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;
- 15 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometóxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 20 8-benzenossulfonil-2-[4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 8-(4-metóxi-benzenossulfonil)-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 25 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona
- 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- Cloridrato de 2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 30 Cloridrato de 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- Cloridrato de 2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-

- fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 5 1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 10 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometóxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometóxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometóxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 15 fluorometóxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometóxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 3-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 20 3-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 3-[2-flúor-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 3-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-(piridina-4-carbonil)-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 25 9-(furan-3-carbonil)-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 9-benzoil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 9-(4-flúor-benzoil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 30 9-ciclo-hexanocarbonil-2-[2-flúor-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

- dinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[2-flúor-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-(tetra-
 hidro-piran-4-carbonil)-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 9-isopropil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-
 5 fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 9-ciclo-hexilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-
 1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 9-ciclopropilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-
 fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 10 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-(tetra-hidro-
 piran-4-il)-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 9-benzil-2-[2-flúor-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-
 2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[2-flúor-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-furan-
 15 2-ilmetil-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]-2,8-diaza-
 espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-trifluorometil-
 fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 20 2-[4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-flúor-fenil]-2,8-
 diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil]-2,8-
 diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-trifluoro-
 25 metil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-flúor-fenil]-
 2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 8-(4-flúor-benzoil)-2-[4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-
 fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 30 8-ciclo-hexanocarbonil-2-[2-flúor-4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-
 piperidin-1-il]-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 8-(4-flúor-benzenossulfonil)-2-[4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-

- il)-pirrolidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil}-8-(tetra-hidro-piran-4-carbonil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 8-ciclopentanocarbonil-2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 5 8-ciclopropilmetil-2-{2-fluor-4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 8-ciclopentilmetil-2-{2-fluor-4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 10 8-ciclo-hexilmetil-2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-{2-fluor-4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil}-8-(tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-
 15 8-fenilacetil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 8-(2-metóxi-acetil)-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-
 8-(naftaleno-2-carbonil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 20 8-benzoil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 8-(furan-3-carbonil)-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 8-furan-2-ilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 25 8-ciclopropilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-
 8-(tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona; e
 30 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 ou um sal dos mesmos.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1 selecionado entre o grupo consistindo em:

8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

5 8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

10 8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometóxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometóxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

15 2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometóxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometóxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

20 3-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

3-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

3-[2-fluor-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

25 9-isopropil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

9-ciclo-hexilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

30 9-ciclopropilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-(tetra-hidropiran-4-il)-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

9-benzil-2-[2-flúor-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[2-flúor-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-furan-2-ilmetil-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

5 8-ciclopropilmetil-2-[2-flúor-4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

8-ciclopentilmetil-2-[2-flúor-4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

10 2-[2-flúor-4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil]-8-(tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

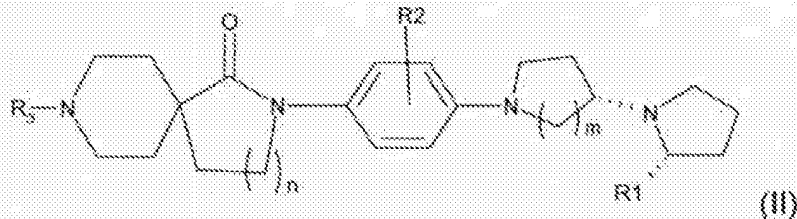
8-furan-2-ilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

8-ciclopropilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona; e

15 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-(tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

ou um sal dos mesmos.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1 o qual está tendo a fórmula (II):



20 em que R_1 , R_2 , R_3 , m e n são como definidos na reivindicação 1.

7. Composição farmacêutica compreendendo um ou mais compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6 ou um sal farmacêuticamente aceitável, um enantiômero, ou um diastereômero dos mesmos em combinação com um ou mais veículos, diluentes ou excipientes
25 farmacêuticamente aceitáveis.

8. Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6 ou um sal farmacêuticamente aceitável, um enantiômero, ou um diastereômero dos mesmos para a preparação de uma composição

farmacêutica, cujo composto é capaz de modular função do receptor H3 para tratar disfunção cognitiva associada com esquizofrenia (CIAS), transtornos de ansiedade tais como ansiedade generalizada, distúrbio de pânico e transtornos do estresse pós-traumático, transtorno depressivo maior, demência do tipo do Alzheimer (DAT), déficits cognitivos relacionados com doenças neurológicas escolhidas entre Alzheimer, Parkinson ou Huntington, disfunção cognitiva relacionada com a idade, disfunção cognitiva branda, demência vascular, demência por corpos de Lewis, cognição associada com déficits cognitivos, distúrbios relacionados com o sono, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e depressão, e obesidade.

9. Uso de acordo com a reivindicação 8, em que o distúrbio do sono é selecionado entre o grupo consistindo em narcolepsia, distúrbio do ritmo circadiano do sono, apneia obstrutiva do sono, movimentos periódicos dos membros e síndrome das pernas inquietas, sonolência excessiva e torpor devido a efeito colateral de medicação.

10. Uso de acordo com a reivindicação 8, em que o distúrbio do sono é narcolepsia.

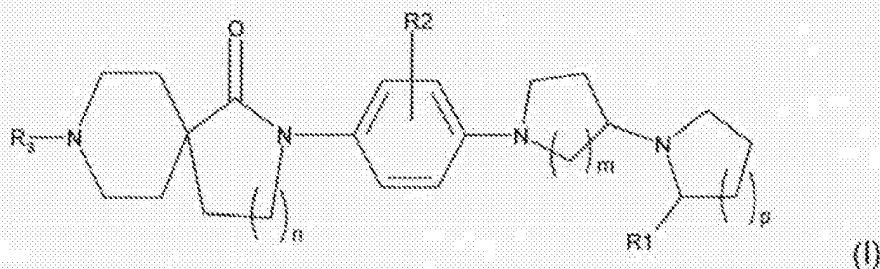
11. Uso de acordo com a reivindicação 8, em que a doença é disfunção cognitiva associada com esquizofrenia (CIAS).

12. Uso de acordo com a reivindicação 8, em que a doença é demência do tipo do Alzheimer (DAT).

RESUMO

Patente de Invenção: "PIPERIDINA ESPIRO PIRROLIDINONA E PIPERIDINONA SUBSTITUÍDAS, PREPARAÇÃO E APLICAÇÃO TERAPÊUTICA DAS MESMAS".

5 A presente invenção refere-se a uma série de N-fenil-bipirrolidina carboxamidas substituídas de fórmula (I).



em que R₁, R₂, R₃, m, n e p são conforme descritos aqui, neste requerimento de patente. Mais especificamente, os compostos desta invenção são moduladores de receptores H3 e, portanto, são úteis como agentes farmacêuticos, especialmente no tratamento e/ou prevenção de uma variedade de doenças moduladas por receptores H3 incluindo doenças associadas com o sistema nervoso central. Adicionalmente, esta invenção também descreve métodos de preparação de N-fenil-bipirrolidina carboxamidas substituídas e intermediários para esse fim.