

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

(21) **PI0609265-9 A2**



(22) Data de Depósito: 22/02/2006
(43) Data da Publicação: 09/03/2010
(RPI 2044)

(51) *Int.Cl.:*
C07D 311/08 (2010.01)
C07D 311/58 (2010.01)
C07D 311/74 (2010.01)
C07D 405/12 (2010.01)
A61K 31/37 (2010.01)
A61K 31/353 (2010.01)
A61P 25/00 (2010.01)

(54) Título: **DERIVADOS DE AMINOALQUIL- E AMIDOALQUIL-BENZOPIRAN SUBSTITUÍDOS**

(30) Prioridade Unionista: 29/03/2005 EP 05 006752.9

(73) Titular(es): Newron Pharmaceuticals S.P.A.

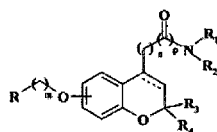
(72) Inventor(es): Angelo Carotti, Carla Caccia, Florian Thaler, Patricia Salvati, Piero Melloni, Sara Maestroni

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

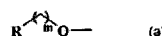
(86) Pedido Internacional: PCT EP2006001572 de 22/02/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/102958 de 05/10/2006

(57) Resumo: DERIVADOS DE AMINOALQUIL- E AMIDOALQUIL-BENZOPIRAN SUBSTITUÍDOS. A presente invenção refere-se aos derivados de aminoalquil- e amidoalquil-benzopirana da fórmula geral (1) a seguir, em que: o grupo <sym> (a) é um substituinte na posição 6 ou 7 em que: R é (C₆-C₁₀) arila mono ou bi-cíclica, ou um radical heteroarila mono ou bicíclico de (5-10) elementos, os ditos anéis dos radicais sendo opcionalmente substituídos por um ou dois substituintes selecionados a partir de (01-05) alquila reta ou ramificada, (01-05) alcóxi reto ou ramificado, hidróxi, halo e trifluorometila; m é zero ou um número inteiro de 1 a 3; n, p, R₁ e R₂ são como daqui em diante indicado e R₃ e R₄ são, ambos, hidrogênio ou, em conjunto, representam um átomo de oxigênio e sais do mesmo farmacologicamente aceitáveis. Os compostos que são ativos como inibidores seletivos e reversíveis da MAO-B in vitro e in vivo são úteis como medicamentos para prevenção e tratamento de distúrbios degenerativos do SNC.



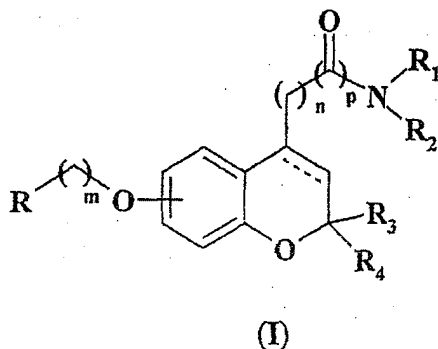
(I)



(a)

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DERIVADOS DE AMINOALQUIL- E AMIDOALQUIL-BENZOPIRAN SUBSTITUÍDOS**".

A presente invenção refere-se aos novos derivados de aminoalquil- e amidoalquil-benzopiran da fórmula geral (I) a seguir



5 em que:

o grupo $R-(CH_2)_m-O-$ é um substituinte na posição 6 ou 7 em que:

R é um radical (C₆-C₁₀) arila mono- ou bicíclico ou um radical heteroarila mono ou bicíclico de (5-10) elementos, os ditos radicais sendo
 10 opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados a partir de (C₁-C₅) alquila reta ou ramificada, (C₁-C₅) alcóxi reto ou ramificado, hidróxi, halo e trifluorometila;

m é zero ou um número inteiro de 1 a 3;

R₁ e R₂ cada um independentemente representa:

hidrogênio;

15 (C₁-C₅) alquila reta ou ramificada substituída opcionalmente por fenila, em que o grupo fenila é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de (C₁-C₅) alquila reta ou ramificada, hidróxi, (C₁-C₅) alcóxi reto ou ramificado, halo e trifluorometila;

(C₂-C₅) alquila reta ou ramificada substituída por amino;

20 fenila, em que o grupo fenila é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes selecionados de (C₁-C₅) alquila reta ou ramificada, hidróxi, (C₁-C₅) alcóxi reto ou ramificado, halo e trifluorometila;

amino, (C₁-C₅) alquil- ou dialquil-amino reto ou ramificado;

25 ou R₁ e R₂ em conjunto com o átomo de nitrogênio adjacente formam um anel heterocíclico saturado de 5 a 7 elementos, contendo opcio-

nalmente um ou dois heteroátomos adicionais, ou grupos selecionados de O, S e NR₅, em que R₅ é hidrogênio ou uma (C₁-C₅) alquila reta ou ramificada;

n é um número inteiro de 1 a 3;

p é zero ou 1 ;

- 5 R₃ e R₄ são, ambos, hidrogênio, ou em conjunto representam um átomo de oxigênio;

a linha pontilhada indica nenhuma ou uma ligação adicional;

- com a cláusula de que:

- 10 (i) quando R, m, n, p, R₃, R₄ e a linha pontilhada são como acima e um de R₁ e R₂ representam amino ou (C₁-C₅) alquilamino reto ou ramificado, então o outro representa hidrogênio ou um grupo (C₁-C₅) alquila reto ou ramificado;

- 15 (ii) quando m e a linha pontilhada são como acima, n é 1, p é zero, R é um radical (C₆-C₁₀) arila mono ou bicíclico opcionalmente substituído como indicado acima, R₃ e R₄ são, ambos, hidrogênio, e um de R₁ e R₂ é hidrogênio ou (C₁-C₅) alquila reta ou ramificada, então o outro pode não ser (C₂-C₅) alquila reta ou ramificada substituída por fenila em que o grupo fenila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, como definido acima;

- 20 (iii) quando m é um número inteiro de 1 a 3, n, p são como definido acima, a linha pontilhada indica uma ligação adicional; e

R₁ e R₂ cada um independentemente representa:

hidrogênio;

- 25 (C₁-C₅) alquila reta ou ramificada opcionalmente substituída por fenila, em que o grupo fenila é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de (C₁-C₅) alquila reta ou ramificada, hidróxi, (C₁-C₅) alcóxi reto ou ramificado, halo e trifluorometila;

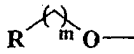
(C₂-C₅) alquila reta ou ramificada substituída por amino;

- 30 fenila, em que o grupo fenila é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes selecionados de (C₁-C₅) alquila reta ou ramificada, hidróxi, alcóxi (C₁-C₅) reta ou ramificada, halo e trifluorometila;

ou, quando p é zero, R_i e R_{2j} em conjunto com o átomo de nitro-

gênio adjacente formam um anel heterocíclico saturado de 5 a 6 elementos contendo opcionalmente um heteroátomo adicional ou grupo selecionado de O, S e NR₅, em que R₅ é hidrogênio ou uma (C₁-C₅) alquila reta ou ramificada; e

5 R₃ e R₄ em conjunto representam um átomo de oxigênio; e

 é um substituinte na posição 7;

então, R não pode representar um radical (C₆-C₁₀) arila mono ou bicíclico não substituído;

10 se for o caso, ou como isômeros ópticos únicos ou misturas dos mesmos, e os sais farmacêuticamente aceitáveis e os pró-fármacos dos mesmos.

A invenção inclui o processo para a preparação dos compostos da fórmula (I) e as formulações farmacêuticas que os contêm para uso como medicamento para a prevenção e o tratamento de distúrbios degenerativos do SNC, que são ativos como inibidores seletivos e reversíveis de MAO-B *in vitro* e *in vivo*.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Antecedentes químicos

20 O termo "derivados de benzopiran", como previsto nesta descrição e nas reivindicações, inclui compostos de cromano e 2H-cromeno, como também os derivados 2-oxo correspondentes, isto é, derivados de cromano-2-um e 2H-cromeno-2-um (cumarina).

A Patente US 5.554.611 (correspondente a EP 0655242 A) descreve os derivados de cumarina para controlar e prevenir distúrbios que surgem de um nível de NO elevado, em particular, diminuição patológica da pressão arterial, tal como ocorre em associação com choques sépticos ou hemorrágicos, em associação com terapia de tumor usando citocinas, ou em associação com cirrose hepática; doenças inflamatórias, tais como artrite reumatóide e, em particular, colite ulcerativa; diabetes melito dependente de insulina; reações de rejeição a transplantes; arterioesclerose; danos de tecidos pós-isquêmicos; danos de reperfusão; miocardite em seguida a infecção

com vírus coxsackie; cardiomiopatia; formas de neurite; encefalomielite; doenças neurodegenerativas virais; doença de Alzheimer; hiperalgesia; epilepsia; enxaqueca; insuficiência renal aguda e glomerulonefrite; tratamentos no estômago e esferas do útero/placenta e mobilidade do esperma.

- 5 As Patentes US 5.227.392 (correspondente a EP 0363796 A) e US 5.100.914 descrevem derivados de cumarina, com atividade inibidora de MAO-B, em que os substituintes no anel de pirano não contêm nem amido nem um grupo amino.

- 10 M. D. Ennis *et al* em Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1993, 3, 1131-1136, descreve a preparação de derivados ativos de 4-aminometil-cromano em receptores de 5-HT_{1A} ou D-2 em que o anel de benzeno possui um substituinte metóxi.

- 15 A Patente US 4.977.166 descreve derivados de benzopirano que têm propriedades antiarrítmicas e antifibrilatórias, em que o radical alcóxi, que pode ser posicionado no anel de benzeno, não considera a substituição com o radical (C₆-C₁₀) arila aromático mono- ou bicíclico ou radical heteroarila mono- ou bicíclico de (5-10) elementos.

- 20 WO 89/06534 descreve os compostos de cromano e tiocromano ativos como antagonistas adrenérgicos de α -2, em que os substituintes no anel de benzeno não contêm um radical (C₆-C₁₀) arila mono- ou bicíclico ou um radical heteroarila mono- ou bicíclico de (5-10) elementos.

 A Patente US 4.659.737 descreve derivados de α -aminometil benzopiran N-substituídos que têm atividades anti-hipertensas.

- 25 A Patente US 4.486.428 descreve compostos benzo-fundidos bicíclicos úteis como analgésicos, tranqüilizantes, agentes antieméticos, diuréticos, anticonvulsivos, antidiarréicos, antitussígenos e no tratamento de glaucoma. Os ditos compostos benzo- fundidos compreendem derivados de benzopiran que possuem dois substituintes nas posições 5 e 7.

- 30 EP-1318140 A descreve compostos antagonistas de receptores de C5a que têm um grupo amido diretamente ligado à posição 4 do anel de pirano.

 R. A. Geemon *et al.* in J. Med. Chem., 1982, 25, 393-397, des-

creve a preparação de derivados de 6-metóxi-4-aminometil-cromeno e -cromano e a interação deles com receptores de serotonina.

Antecedentes biológicos

5 Monoamina oxidase (MAO) é uma proteína integral da membrana mitocondrial externa e desempenha um papel importante na inativação *in vivo* de aminas biogênicas e derivadas de dieta em ambos os neurônios e tecidos periféricos e do SNC. Duas enzimas da MAO são distinguidas com base em suas preferências por substrato e sensibilidade à inibição de substrato e sensibilidade à inibição pelo inibidor de MO clorgilina:

10 - A MAO tipo A (MAO-A) no SNC humano é responsável pela deaminação de serotonina e noradrenalina. As maiores concentrações de MAO-A estão nos neurônios catecolaminérgicos do cerúleo local;

- A MAO tipo B (MAO-B) é responsável principalmente pelo catabolismo de dopamina (DA). Contrastando com o cérebro do rato, a MAO-B
15 é a principal isoforma no SNC humano e do porquinho-da-índia. As maiores concentrações de MAO-B são encontradas nos neurônios serotoninérgicos do núcleo de rafe do hipotálamo posterior. A MAO-B nigral está localizada principalmente nas células gliais.

A atividade da MAO-B (mas não da MAO-A) no SNC aumenta
20 com a idade, tanto em seres humanos quanto em animais, talvez como resultado da proliferação de células gliais associada com a perda neuronal. Níveis de MAO-B aumentados nas placas de Alzheimer também têm sido relatados. A atividade de MAO-B aumentada nas plaquetas do sangue foram relatada na Doença de Alzheimer (DA) e na de Parkinson (DP). A atividade
25 da MAO-B foi reduzida em 40% no cérebro de fumantes: fumar tabaco está associado à redução do risco de DP.

Mais correntemente investigados, os inibidores de MAO-B são inibidores irreversíveis. A inibição é muito persistente (semanas), pois seu efeito só pode ser superado pela nova síntese da enzima. O interesse pela
30 inibição de MAO-B foi inicialmente estimulado pelo desejo de elevar a concentração de DA estriatal reduzida característica de DP, pois a concentração de DA aumentada na fissura sináptica seria esperada como efeito primário

do tratamento com um inibidor de MAO-B seletivo. Em DP, a necessidade de fornecer o L-Dopa precursor de DA, o padrão dourado em terapia de DP, deve ser assim ser reduzida. Isso é desejável, pois a L-Dopa, a despeito da excelente melhoria inicial alcançada, está associada, em tratamentos a longo prazo, com efeitos colaterais graves crescentes, incluindo flutuações motoras, discinesia e distonia.

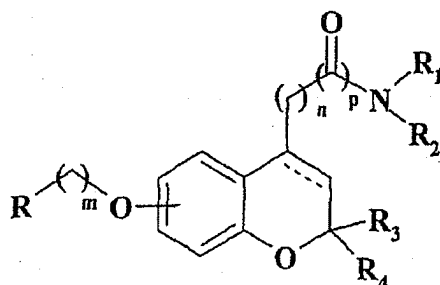
Além da perda de neurônios colinérgicos, há uma diminuição nos níveis de DA, noradrenalina e serotonina no cérebro de pacientes de AD. Inibidores de MAO-B podem atuar de ambas as formas, reduzindo a formação de radicais de oxigênio e prevenindo o esgotamento de monoaminas e, dessa maneira, elevando seu nível no cérebro de pacientes de AD.

Os compostos desta invenção são úteis em todas as patologias derivadas de processos neurodegenerativos e/ou estresse metabólico oxidativo e/ou falta de aminas biogênicas, por exemplo, doença de Parkinson, distúrbios dos movimentos (por exemplo parkinsonismo pós-encefalítico, paralisia supranuclear progressiva, degeneração corticobasal), síndrome das pernas inquietas, epilepsia, Doença de Alzheimer e outras demências tais como demência senil do tipo Parkinson, demencia vascular e demência de corpúsculos de Lewy, esclerose lateral amiotrófica, síndrome de Down, doença de Huntington, acidente vascular cerebral, isquemia, trauma do SNC. Eles são também úteis para o tratamento de narcolepsia, síndrome de Tourette, distúrbios de hiperatividade com déficit de atenção, sintomas negativos de esquizofrenia, dependência de droga, interrupção do hábito de fumar e obesidade.

Há evidências na literatura que demonstram os benefícios terapêuticos em potencial dos inibidores de MAO-B, como pode ser visto nas referências a seguir: P. H. Wender J. Clin. Psychiatry, 1998, 59, 76-87; E. J. Houtsmuller et al Psychopharmacology, 2004, 172, 31; J. E. Rose et al. Nicot. Tob. Res., 2001, 3, 383- 388; P. Riederer et al. Curr. Med. Chem., 2004, 11, 2033-43; P. Jenner Neurology 2004, 63, S13-22; P. H. Yu Gen. Pharmacol., 1994, 25, 1527-39; M. Yamada Neurotoxicology, 2004, 25, 215-21; J. C. Delumeau J. Neural. Transm. Suppl. 1994, 41, 259-66.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

Esta invenção refere-se aos novos derivados de aminoalquil- e amidoalquil- enzipiran da seguinte fórmula geral (I)



(I)

em que:

5 o grupo $R-(CH_2)_m-O-$ é um substituinte na posição 6 ou 7 em que:

R é um radical (C_6-C_{10}) arila mono- ou bicíclico ou um radical heteroarila mono- ou bicíclico de (5-10) elementos, os ditos radicais sendo substituídos opcionalmente por um ou dois substituintes selecionados a partir de (C_1-C_5) alquila reta ou ramificada, (C_1-C_5) alcóxi reto ou ramificado, hidróxi, halo e trifluorometila;

m é zero ou um número inteiro de 1 to 3;

R_1 e R_2 cada um independentemente representa:
hidrogênio;

(C_1-C_5) alquila reta ou ramificada opcionalmente substituída por fenila, em que o grupo fenila é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de (C_1-C_5) alquila reta ou ramificada, hidróxi, (C_1-C_5) alcóxi reto ou ramificado, halo e trifluorometila;

(C_2-C_5) alquila reta ou ramificada substituída por amino;

fenila, em que o grupo fenila é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes selecionados a partir de (C_1-C_5) alquila reta ou ramificada, hidróxi, (C_1-C_5) alcóxi reto ou ramificado, halo e trifluorometila;

amino, (C_1-C_5) alquil- ou dialquil-amino reto ou ramificado;

ou R_1 e R_2 ; em conjunto com o átomo de nitrogênio adjacente formam um anel heterocíclico saturado de 5 a 7 elementos, contendo opcionalmente um ou dois heteroátomos adicionais ou grupos selecionados a par-

tir de O, S e NR_5 , em que R_5 é hidrogênio ou uma ($\text{C}_1\text{-C}_5$) alquila reta ou ramificada;

n é um número inteiro de 1 a 3;

p é zero ou 1;

5 R_3 e R_4 são, ambos, hidrogênio, ou em conjunto representam um átomo de oxigênio;

a linha pontilhada indica nenhuma ou uma ligação adicional;
com a cláusula de que:

10 (i) quando R , m , n , p , R_3 , R_4 e a linha pontilhada são como acima e um de R_1 e R_2 representa amino ou ($\text{C}_1\text{-C}_5$) alquilamino reto ou ramificado, então o outro representa hidrogênio ou um grupo ($\text{C}_1\text{-C}_5$) alquila reta ou ramificada;

(ii) quando m e a linha pontilhada são como acima, n é 1, p é zero, R é um radical ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$) arila mono- ou bicíclico opcionalmente substituído como indicado acima, R_3 e R_4 são, ambos, hidrogênio, e um de R_1 e R_2 é hidrogênio ou ($\text{C}_1\text{-C}_5$) alquila reta ou ramificada, então o outro pode não ser ($\text{C}_2\text{-C}_5$) alquila reta ou ramificada substituída com fenila, em que o grupo fenila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, como definido acima;

20 (iii) quando m é um número inteiro de 1 a 3, n , p são como definido acima, a linha pontilhada indica uma ligação adicional; e

R_1 e R_2 cada um independentemente representa :
hidrogênio;

25 ($\text{C}_1\text{-C}_5$) alquila reta ou ramificada opcionalmente substituída por fenila, em que o grupo fenila é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de ($\text{C}_1\text{-C}_5$) alquila reta ou ramificada, hidróxi, ($\text{C}_1\text{-C}_5$) alcóxi reto ou ramificado, halo e trifluorometila;

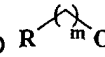
($\text{C}_2\text{-C}_5$) alquila reta ou ramificada substituída por amino;

30 fenila, em que o grupo fenila é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes selecionados a partir de ($\text{C}_1\text{-C}_5$) alquila reta ou ramificada, hidróxi, ($\text{C}_1\text{-C}_5$) alcóxi reto ou ramificado, halo e trifluorometila;

ou, quando p é zero, R_1 e R_2 em conjunto com o átomo de nitro-

gênio adjacente formam um anel heterocíclico saturado de 5 a 6 elementos contendo opcionalmente um heteroátomo adicional ou grupo selecionado a partir de O, S e NR₅, em que R₅ é hidrogênio ou uma (C₁-C₅) alquila reta ou ramificada; e

5 R₃ e R₄ em conjunto representam um átomo de oxigênio; e

o grupo  é um substituinte na posição 7;

então, R não pode representar um radical (C₆-C₁₀) arila mono- ou bicíclico não substituído;

se for o caso, tanto os isômeros ópticos únicos ou as misturas dos mesmos, e os sais farmaceuticamente aceitáveis e os pró-fármacos dos mesmos.

A invenção inclui o processo para a preparação dos compostos da fórmula (I) e os mesmos compostos e as formulações farmacêuticas que os contêm para uso como medicamento para a prevenção e o tratamento de distúrbios degenerativos do SNC, e que são ativos como inibidores seletivos e reversíveis sw MAO-B *in vitro* e *in vivo*.

De acordo com essa descrição e reivindicações, um "radical (C₆-C₁₀) arila mono- ou bicíclico" é um radical derivado de um sistema de anel aromático mono- ou bicíclico de, respectivamente, 6, 9 ou 10 átomos de carbono tais como benzeno, indeno e naftaleno e inclui também indan e tetraidronaftaleno.

Um "radical heteroarila mono- ou bicíclico de (5-10) elementos" é um radical derivado de um sistema de anel heteroaromático mono- ou bicíclico de, respectivamente, 5, 6, 9 ou 10 elementos que contém um ou dois heteroátomos selecionados a partir de N, O e S. Exemplos dos ditos radicais são: furila, tienila, pirrolila, imidazolila, piridila, indolila, isoindolila, quinolila, isoquinolila, benzofuranila, e benzopiranila.

O termo "halo" indica cloro, flúor, bromo ou iodo, preferivelmente, cloro, flúor ou bromo, mais preferivelmente, cloro ou flúor.

Os substituintes opcionais nos radicais "arila" e "heteroarila" definidos acima, representados pelo símbolo R, e em grupos fenila, quando estão presentes em R₁ e/ou R₂, podem estar em qualquer posição. Os sais

farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da fórmula (I) incluem sais de adição de ácido com ácidos inorgânicos, por exemplo clorídrico, bromídrico, sulfúrico e fosfórico ou ácidos orgânicos, por exemplo ácido acético, propiônico, benzóico, cinâmico, mandélico, salicílico, glicólico, láctico, oxálico, málico, maléico, malônico, fumárico, tartárico, cítrico, p. toluenossulfônico, metanossulfônico e similares.

De acordo com um aspecto desta invenção, um grupo de compostos preferidos da fórmula (I) como definido acima é representado pelos compostos da fórmula (I) em que:

10 R é fenila substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir de (C₁-C₄) alquila reta ou ramificada, (C₁-C₄) alcóxi reto ou ramificado, halo, e trifluorometila, ou R é piridila;

m é zero, 1 ou 2;

15 R₁ e R₂ cada um independentemente representa hidrogênio, (C₁-C₄) alquila reta ou ramificada ou fenil-(C₁-C₂) alquila; ou um de R₁ e R₂ representa amino e o outro representa hidrogênio ou (C₁-C₄) alquila reta ou ramificada; ou R₁ e R₂ em conjunto com o átomo de nitrogênio adjacente formam um anel heterocíclico saturado de 5 a 6 elementos contendo opcionalmente um heteroátomo adicional selecionado a partir de O, S e N(C₁-C₄) alquila reta ou ramificada.

n é 1, 2 ou 3;

p é zero ou 1 ;

R₃ e R₄ em conjunto representam um átomo de oxigênio;

a linha pontilhada indica nenhuma ou uma ligação adicional;

25 De acordo com um aspecto adicional desta invenção, um grupo mais preferido de compostos da fórmula (I), como definido acima, é representado pelos compostos da fórmula (I) em que:

30 R é fenila substituído por um substituinte selecionado a partir de (C₁-C₃) alquila reta ou ramificada, (C₁-C₃) alcóxi reto ou ramificado, flúor, cloro, e trifluormetila, ou R é piridila;

m é 1;

R₁ e R₂ cada um independentemente representa hidrogênio, (C₁-

- C₃) alquila reta ou ramificada ou benzila; ou um de R₁ e R₂ representa amino e o outro representa hidrogênio ou (C₁-C₃) alquila reta ou ramificada; ou R₁ e R₂ em conjunto com o átomo de nitrogênio adjacente formam um anel heterocíclico saturado de 5 a 6 elementos, contendo um heteroátomo adicional selecionado a partir de O, S e N(C₁-C₃) alquila reta ou ramificada.
- 5 n é 1 ou 2;
 p é zero ou 1;
 R₃ e R₄ em conjunto representam um átomo de oxigênio;
 a linha pontilhada indica uma ligação adicional;
- 10 De acordo com outro aspecto desta invenção, um grupo de compostos preferidos da fórmula (I), como definido acima, é representado pelos compostos da fórmula (I) em que:
- R é fenila opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de (C₁-C₄) alquila reta ou ramificada, (C₁-C₄) alcóxi
- 15 reto ou ramificado, halo e trifluorometila, ou R é piridila;
 m é zero, 1 ou 2;
 R₁ e R₂ cada um independentemente representa hidrogênio, (C₁-C₄) alquila reta ou ramificada ou benzila; ou um de R₁ e R₂ representa amino e o outro representa hidrogênio ou (C₁-C₄) alquila reta ou ramificada; ou R₁ e
- 20 R₂ em conjunto com o átomo de nitrogênio adjacente formam um anel heterocíclico saturado 5 a 6 elementos, contendo opcionalmente um heteroátomo adicional selecionado a partir de O, S, e N(C₁-C₃) alquila reta ou ramificada.
 n é 1 ou 2;
 p é zero ou 1 ;
- 25 R₃ e R₄ são, ambos, hidrogênio;
 a linha pontilhada indica *nenhuma* ou uma ligação adicional;
- De acordo com um aspecto adicional desta invenção, um grupo compostos mais preferidos da fórmula (I), como definido acima, é representado pelos compostos da fórmula (I) em que:
- 30 R é fenila opcionalmente substituído por um substituinte selecionado a partir de (C₁-C₃) alquila reta ou ramificada, (C₁-C₃) alcóxi reto ou ramificado, flúor, cloro e trifluormetila, ou R é piridila;

m é 1;

R₁ e R₂ cada um independentemente representa hidrogênio ou (C₁-C₃) alquila ou benzila reta ou ramificada; ou um de R₁ e R₂ representa amino e o outro representa hidrogênio ou (C₁-C₃) alquila reta ou ramificada; ou R₁ e R₂ em conjunto com o átomo de nitrogênio adjacente formam um
 5 anel heterocíclico saturado de 5 a 6 elementos contendo um heteroátomo adicional selecionado a partir de O, S e N(C₁-C₃) alquila reta ou ramificada.

n é 1 ou 2;

p é zero ou 1;

10 R₃ e R₄ são, ambos, hidrogênio;

a linha pontilhada indica *nenhuma* ou uma ligação adicional;

Exemplos de compostos específicos da invenção são:

4-[(Hidrazinocarbonil)metil]-7-benzilóxi-2H-cromen-2-ona;

4-[(Aminocarbonil)metil]-7-(3-hidroxibenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;

15 4-[(Aminocarbonil)metil]-7-(piridin-3-il)metóxi-2H-cromen-2-ona;

4-[(Aminocarbonil)metil]-7-(piridin-4-il)metóxi-2H-cromen-2-ona;

4-[(Aminocarbonil)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;

4-[(Hidrazinocarbonil)metil]-6-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-

ona;

20 4-[(Hidrazinocarbonil)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-

ona;

4-[(Metilaminocarbonil)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-

ona;

4-[(Butilaminocarbonil)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-

25 ona;

4-[(Benzilaminocarbonil)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-

ona;

4-[(Dimetilaminocarbonil)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-

ona;

30 4-[(N-Butil-N-metilaminocarbonil)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;

4-[(2-Aminoetil)aminocarbonil]metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-

- cromen-2-ona;
- 4-[(Aminocarbonil)metil]-6-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
- 4-[(Aminocarbonil)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
- 4-[(Hidrazinocarbonil)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-
- 5 ona;
- 4-[(Metilaminocarbonil)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-
- ona;
- 4-[(Benzilaminocarbonil)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-
- ona;
- 10 4-[(Dimetilaminocarbonil)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-
- ona;
- 4-[2-(Hidrazinocarbonil)etil]-7-benzilóxi-2H-cromen-2-ona;
- 4-[2-(Aminocarbonil)etil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
- 4-[2-(Hidrazinocarbonil)etil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-
- 15 one;
- 4-[2-(Metilaminocarbonil)etil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-
- ona;
- 4-[2-(Benzilaminocarbonil)etil]-6-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-
- ona;
- 20 4-[2-(Benzilaminocarbonil)etil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-
- ona;
- 4-[2-(Dimetilaminocarbonil)etil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-
- ona;
- 4-[2-(Aminocarbonil)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
- 25 4-[2-(Hidrazinocarbonil)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-
- ona;
- 4-[2-(Metilaminocarbonil)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-
- ona;
- 4-[2-(Butilaminocarbonil)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-
- 30 ona;
- 4-[2-(Benzilaminocarbonil)etil]-7-(3-fluorobenzilóxi)-2H-cromen-2-
- ona;

- 4-[2-(Dimetilaminocarbonil)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromeno;
 4-[(Aminocarbonil)metil]-7-benzilóxi-2H-cromeno;
 4-[(Hidrazinocarbonil)metil]-7-benzilóxi-2H-cromeno;
 4-[(Metilaminocarbonil)metil]-7-benzilóxi-2H-cromeno;
 5 4-[(Dimetilaminocarbonil)metil]-7-benzilóxi-2H-cromeno;
 4-[(Dimetilaminocarbonil)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromeno;
 4-[(Aminocarbonil)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromeno;
 4-[(Hidrazinocarbonil)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromeno;
 4-[(Metilaminocarbonil)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromeno;
 10 4-[(Dimetilaminocarbonil)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromeno;
 4-[2-(Aminocarbonil)etil]-6-benzilóxi-2H-cromeno;
 4-[2-(Aminocarbonil)etil]-7-benzilóxi-2H-cromeno;
 4-[2-(Hidrazinocarbonil)etil]-7-benzilóxi-2H-cromeno;
 4-[2-(Metilaminocarbonil)etil]-7-benzilóxi-2H-cromen-2-ona;
 15 4-[2-(Dimetilaminocarbonil)etil]-7-benzilóxi-2H-cromen-2-ona;
 4-[2-(Aminocarbonil)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromeno;
 4-[2-(Hidrazinocarbonil)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromeno;
 4-[2-(Metilaminocarbonil)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromeno;
 4-[(Aminocarbonil)metil]-7-benzilóxi-cromano;
 20 4-[(Hidrazinocarbonil)metil]-7-benzilóxi-cromano;
 4-[(Metilaminocarbonil)metil]-7-benzilóxi-cromano;
 4-[(Aminocarbonil)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-cromano;
 4-[(Hidrazinocarbonil)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-cromano;
 4-[(Metilaminocarbonil)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-cromano;
 25 4-[2-(Hidrazinocarbonil)etil]-7-benzilóxi-cromano;
 4-[2-(Metilaminocarbonil)etil]-7-benzilóxi-cromano;
 4-[2-(Aminocarbonil)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-cromano;
 4-[2-(Metilaminocarbonil)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-cromano;
 4-Aminometil-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 30 4-(2-Aminoetil)-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-[(Metilamino)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-[(Dimetilamino)metil]-6-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;

- 4-[(Dimetilamino)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-[2-(Metilamino)etil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-[(Etilamino)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-[2-(Etilamino)etil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 5 4-[(Benzilamino)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-[(N-Benzil-N-metilamino)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-
 2-ona;
- 4-Aminometil-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-[(Metilamino)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 10 4-[(Dimetilamino)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-[2-(Metilamino)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-[(Etilamino)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-[(Isopropilamino)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-(2-Aminoetil)-7-benzilóxi-2H-cromeno;
 15 4-[2-(Metilamino)etil]-7-benzilóxi-2H-cromeno;
 4-(2-Aminoetil)-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromeno;
 4-(2-Aminoetil)-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromano;
 4-(2-Aminoetil)-6-benzilóxi-cromano;
 4-(2-Aminoetil)-7-benzilóxi-cromano;
 20 4-(3-Aminopropil)-7-benzilóxi-cromano;
 4-[(Metilamino)metil]-7-benzilóxi-cromano;
 4-[2-(Metilamino)etil]-7-benzilóxi-cromano;
 4-[3-(Metilamino)propil]-7-benzilóxi-cromano;
 4-Aminometil-7-(3-clorobenzilóxi)-cromano;
 25 4-(2-Aminoetil)-7-(3-clorobenzilóxi)-cromano;
 4-[(Metilamino)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-cromano;
 4-Aminometil-7-(3-fluorbenzilóxi)-cromano;
 4-(2-Aminoetil)-7-(3-fluorbenzilóxi)-cromano;
 4-[(Metilamino)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-cromano;
 30 4-[2-(Metilamino)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-cromano;

e sais e pró-fármacos dos mesmos farmaceuticamente aceitáveis.

Quando os compostos desta invenção contêm átomos de carbo-

no assimétrico e, portanto, eles podem existir como isômeros ópticos isolados ou uma mistura dos mesmos (por exemplo em todos os casos em que a linha pontilhada na fórmula (I) não indica uma ligação adicional, ou quando uma porção de alquila ramificada contém um átomo de carbono assimétrico),
5 a invenção inclui, dentro de seu escopo, todos os isômeros ópticos possíveis dos ditos compostos e misturas dos mesmos.

Os compostos da invenção podem ser preparados por métodos diferentes.

Os derivados de aminometil-cumarina (derivados de aminometil-
10 2H-cromen-2-ona) são preparados a partir de 4-(clorometil)-(6 ou 7)-hidróxi-2H-cromen-2-ona, o qual pode ser obtido a partir de etil 4-cloroacetoacetato e resorcinol ou hidroquinona através do clássico procedimento de von Pechmann (H. Von Pechmann; C. Duisberg, Chem. Ber., 1883, 16, 2119-2128; N. Nguyen-Hai et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2002, 12,
15 2345-2348), usando quantidades catalíticas de ácido sulfúrico e aquecendo a mistura da reação a 120°C ou, como um procedimento alternativo, usando ácido sulfúrico como um solvente, a temperaturas variando de -10°C a 10°C.

A segunda etapa é a alquilação de aril- ou heteroaril de 4-(clorometil)-(6 ou 7)-hidróxi-2H-cromen-2-ona com o brometo de arila- ou
20 heteroaril alquila apropriado, na presença de K₂CO₃ anidro em um álcool absoluto que foi submetido a refluxo, tal como metanol ou etanol ou propanol.

Aminas primárias foram obtidas através da síntese de azidas intermediárias, obtidas submetendo a refluxo os diferentes compostos 6- ou
25 7-arilalcóxi ou 6- ou 7-heteroarilalcóxi- 4- clorometil-2H-cromen-2-ona com NaN₃ em um álcool de alquila inferior, e reduzindo os derivados de azido com S_nCl₂ (S. N. Maiti et al, Tetrahedron Letters, _ 1986, 13, 1423-1424) em metanol ou etanol.

Os derivados de mono- e dialquilamino foram obtidos reagindo
30 os derivados de 6- ou 7-arilalcóxi- ou 6- ou 7-heteroarilalcóxi-4-(clorometil)-2H-cromen-2-ona apropriados com as soluções comercialmente disponíveis, ou muito facilmente obtidas, de aminas primária e secundária apropriadas,

em THF a 40-65°C ou em álcool anidro de alquila inferior na presença de um depurador HCl como, por exemplo, carbonato de potássio.

Os compostos de 4-aminocarbonilmetil- e 4-(2-aminoetil)-cumarina (e os compostos de 4-aminocarbonil-(C₂-C₃)alquila- e de 4-(3-aminopropil)-alquil-cumarina), foram preparados a partir de resorcinol e dietil- 1,3- acetonedicarboxilato (e os homólogos correspondentes H₅C₂OOC-(CH₂)_k-CH₂-CO-CH₂-COOC₂H₅, em que k é 1 ou 2), de acordo com o procedimento clássico de von Pechmann (veja acima). O 4-[(etoxicarbonil)metil]-(6- ou 7-)hidróxi-2H- cromen-2-ona (e os homólogos 4-[2-(etoxicarbonil)etil]- e 4-[3- (etoxicarbonil)propil] -substituídos correspondentes) obtidos foram reagidos com amônia ou a amina apropriada a 50-100 °C por 20-60 horas para produzir os derivados de 4-[(aminocarbonil)metil]-(6- ou 7-)hidróxi-2H- cromen-2-ona correspondentes (e os homólogos 4-[2-(aminocarbonil)etil]- e 4-[3- (aminocarbonil)propil]- correspondentes).

Uma condensação de Mitsunobu dos compostos de "carbonila" compostos com o álcool $R-\overset{\text{O}}{\underset{\text{m}}{\text{C}}}-$ arila ou heteroarila substituída apropriado, deu os 6- ou 7- éteres dos derivados de 4-[(aminocarbonil)metil]-2H- cromen-2-ona correspondentes. Os compostos de 4-(2-aminoetil)-cumarina e 4-(3-aminopropil)-cumarina primários correspondentes puderam ser obtidos convertendo os derivados de 4-aminocarbonil correspondentes da fórmula (I), em que n é 1 ou 2, em nitrilas com anidrido trifluoroacético, de acordo com um método desenvolvido por Carotti (A. Carotti et al. Tetrahedron Letters, 1977, 21, 1813-1816) e redução dos nitrilos com borohidreto de sódio na presença de cloreto de cobalto (T. Satoh et al. Tetrahedron Letters, 1969, 52, 4555- 4558).

Os outros derivados de 4-mono- e 4-(dissubstituído-2-aminoetil- (ou 3-aminopropil))- cumarina, foram melhor obtidos reagindo por 6 a 12 horas, os derivados de 4-(2- bromoetil- (ou 3-bromopropil))-2H-cromen-2-ona 6- ou 7-éter com as minas primária ou secundária apropriadas, em solventes apróticos tais como THF ou acetona, ou solventes próticos tais como álcoois de alquila inferior, na presença de KI e de um depurador de ácido tal como, por exemplo, carbonato de potássio ou um excesso aminas reagentes

a temperaturas variando de 30 a 70 °C.

Os derivados de 4-(2-bromoetil)-2H-cromen-2-ona 6- ou 7-éter foram obtidos a partir de compostos de 4-[(etoxicarbonil)metil]-(6- ou 7)-hidróxi-2H-cromen- 2-ona, que foram hidrolisados para os derivados de 4-carboximetil correspondentes, reduzidos para 4-(2-hidroxi-etil)-álcoois e bromados com CBr₄ e trifenil fosfina em cloreto de metileno a 0-35 °C. Esses derivados de 4-(2- bromoetil)-(6- ou 7)-hidróxi foram depois transformados em 6- ou 7-éteres apropriados. Procedimentos análogos foram adotados para obtenção de homólogos de 4-(3- bromopropil)-substituído.

Todas as reações de condições de reação citadas no parágrafo aqui acima são bem conhecidas dos que são versados na técnica.

Os derivados de 2H-cromeno foram obtidos pela redução seletiva dos compostos de 2H-cromen-2-ona apropriados, tanto com hidreto de lítio e alumínio ou diborano, em solventes de anidro aprótico tais como THF, a temperatura variando de -20 °C à temperatura ambiente.

Os derivados de cromano foram obtidos pela redução seletiva dos compostos de 2H-cromeno correspondentes com Pd /H₂ (S. Maki, Tetrahedron Lett. 2003, 44, 3717-3721)

FARMACOLOGIA

Os compostos desta invenção são capazes de seletivamente e reversivelmente inibir o MAO-B *in vitro* e *in vivo*.

Os compostos da invenção que são inibidores potentes de MAO-B (IC₅₀ na faixa submicromolar-nMolar) geralmente não têm efeito relevante sobre a MAO-A. A inibição de MAO-B não é dependente de tempo, que é a característica dos inibidores reversíveis. Após a administração de doses únicas, por via oral em camundongos, os compostos se comportam como potentes e reversíveis inibidores de MAO-B de curta ação com total recuperação da atividade enzimática do MAO-B 8 a 16 horas depois da administração. Os compostos da invenção são úteis para o tratamento de todas as condições mediadas por enzimas da MAO-B.

Será apreciado que os compostos da invenção possam vantajosamente ser usados em conjunto com um ou mais agentes terapêuticos. E-

xemplos de agentes apropriados para terapia adjunta incluem L-Dopa e/ou um agonista de dopamina e/ou um inibidor de reabsorção de monoamina; um inibidor de catecol-O-metiltransferase; um depurador de radical livre; um antagonista de adenosina A2; um mdulador de glutamato, tal como um inibi-

5 dor de liberação de glutamato ou antanogisna ou NMDA ou AMPA; um inibidor de sintase de óxido nítrico (NOS), tal como um inibidor iNOS ou um nNOS; um bloqueador de canal de sódio e/ou cálcio; um agonista de receptor de serotonina; um antagonista de substância (por exemplo um antagonista de NK1); um agonista alfa-1 ou alfa-2 adrenérgico; um agonista de receptor nicotínico; um inibidor de agregação de α - sinucleína; um inibidor de colinesterase; um agente de diminuição de colesterol (tal como simvastatim, lovastatim, atorvastatim); um modulador de β -secretase; um inibidor de agregação de β -amiloide; a canabinoide; gabapentim e compostos relacionados; um antidepressivo tricíclico (por exemplo amitriptilina); um fármaco anti-

10 epilético estabilizador de neurônio; um inibidor de metaloproteinase da matriz; um inibidor da liberação de $\text{TNF}\alpha$; uma terapia de anticorpos, tais como terapia anticorpo monoclonal; um agente antiviral, tal como um inibidor de nucleosida (por exemplo lamivudina) ou um modulador do sistema imune (por exemplo interferona); um analgésico, tal como um inibidor de ciclooxigenase-2; um anestésico local; uma cafeína incluindo estimulante; um des-

20 congestionante (por exemplo fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina); um antitussígeno (por exemplo codeína, hidrocodona, carmifem, carbetapentano, ou dextramorfano); um diurético ou uma anti-histamina sedativa ou não-sedativa.

25 Os compostos da presente invenção são úteis em medicina humana e veterinária. Deve ficar entendido que a referência ao tratamento inclui ambos, o tratamento dos sintomas estabelecidos e o tratamento profilático, a menos que seja explicitamente declarado de outra maneira.

30 Os compostos desta invenção podem ser administrados de maneira convencional, por exemplo oralmente, subcutaneamente, intravenosamente, intramuscularmente, intraperitonealmente ou transdermicamente. A dose usualmente depende da idade, condição, peso do paciente e da via de

administração. Em geral, o profissional determinará a dosagem que ele considera mais apropriada em função dos fatores acima específicos para o sujeito a ser tratado. As dosagens são geralmente entre 1 mg e 1 g de produtos ativos por paciente por dia. A dose diária pode ser dividida em diversas doses menores, por exemplo, em 2 a 4 doses que são administradas separadamente.

Os derivados da fórmula (I), como definido acima, podem ser administrados como os "ingredientes ativos" de uma composição farmacêuticamente aceitável, que pode ser preparada por procedimentos convencionais, por exemplo, misturando os ingredientes ativos com os materiais de veículos farmacêuticamente aceitáveis, orgânicos e/ou inorgânicos terapeuticamente inertes.

A composição que compreende os derivados definidos acima pode ser administrada através de várias vias, por exemplo, oralmente, na forma de comprimidos, pastilhas, cápsulas, comprimidos revestidos de açúcar ou filme, soluções líquidas, emulsões ou suspensões; retalmente, na forma de supositórios; parenteralmente, por exemplo por injeção intramuscular ou intravenosa ou infusão; ou transdermicamente na forma de emplastro ou gel ou creme.

Materiais de veículos orgânicos e/ou inorgânicos, farmacêuticamente aceitáveis, terapeuticamente inertes apropriados, úteis na preparação de tal composição incluem, por exemplo, água, gelatina, goma arábica, lactose, amido, celulose, estearato de magnésio, talco, óleos vegetais, polialquilenoglicóis, ciclodextrina e similares. As composições compreendem os derivados de aminoalquila de benzopirran da fórmula (I) como definido acima, podem ser esterilizadas e podem conter ainda componentes bem conhecidos, tais como, por exemplo, preservativos, estabilizadores, agentes umidificantes ou emulsificantes, por exemplo, óleo de parafina, monooleato de manida, sais para ajustar a pressão osmótica, tampões e similares.

Por exemplo, as formas orais podem conter, junto com os ingredientes ativos, diluentes, por exemplo lactose, dextrose, sacarose, celulose, amido de milho amido de batata; lubrificantes, por exemplo sílica, talco, áci-

do esteárico, estearato de magnésio ou cálcio, e/ou polietileno glicóis; agentes de ligação, por exemplo amidos, goma arábica, gelatina, metilcelulose, carboximetilcelulose ou polivinil pirrolidona; agentes desagregadores, por exemplo um amido, ácido algínico, alginatos ou glicotato de sódio amido; 5 misturas efervescentes; corantes; adoçantes; agentes umidificantes tais como lecitina, polissorbatos, laurilsulfatos; e, em geral, substâncias não-tóxicas e farmacologicamente inativas usadas em formulações farmacêuticas. As ditas preparações farmacêuticas podem ser manufaturadas de maneira conhecida, por exemplo, por meio de mistura, granulação, comprimidos, processos de revestimento de açúcar ou revestimento de filme. 10

As formulações orais compreendem formulações de liberação sustentada que podem ser preparadas de maneira convencional, por exemplo, aplicando um revestimento entérico para comprimidos e grânulos.

A dispersão líquida para administração oral pode ser por exemplo 15 xaropes, emulsões ou suspensões.

Os xaropes podem conter como veículo, por exemplo, sacarose ou sacarose com glicerina e/ou manitol e/ou sorbitol.

As suspensões e emulsões podem conter, como veículo, por exemplo, uma goma natural, agar, alginato de sódio, pectina, metilcelulose, 20 carboximetilcelulose, ou álcool polivinílico. As suspensões ou soluções para injeções intramusculares podem conter, junto com os compostos ativos, um veículo farmaceuticamente aceitável, por exemplo, água esterilizada, óleo de oliva, oleato de etila, glicóis, por exemplo propileno glicol, e, se desejado, uma quantidade apropriada de cloridrato de lidocaína. As soluções para injeções intravenosas ou infusão podem conter como veículo, por exemplo, 25 água esterilizada ou preferivelmente eles podem ser em forma de soluções estéreis, aquosas, salinas isotônicas.

Os supositórios podem conter, junto com o ingrediente ativo, um veículo farmaceuticamente aceitável, por exemplo manteiga de cacau, polietileno glicol, tensoativos de éster de ácido graxo de polioxietileno sorbitano 30 ou lecitina.

A composição compreendendo derivados de aminoalquil-

benzopirano da fórmula (I), como definido acima, é geralmente na forma de uma unidade de dose contendo, por exemplo, de 1 mg a 500 mg de ingredientes ativos, mais preferivelmente de 1 a 100 mg.

Doses ideais terapeuticamente eficazes para serem administradas podem ser prontamente determinadas por aqueles versados na técnica e vão variar, basicamente, com a força da preparação, com o modo de administração e com o avanço da condição ou distúrbio tratado. Além disso, os fatores associados com o paciente específico que está sendo tratado, incluindo a idade do paciente, peso, dieta e hora da administração, resultarão na necessidade de ajustar a dose para um nível apropriado terapeuticamente eficaz.

EXEMPLOS

Exemplo 1

4-[(Dimetilaminocarbonil)metil]-7-benzilóxi-2H-cromeno

A uma solução de 4-[(dimetilaminocarbonil)metil]-7-benzilóxi-2H-cromen-2-ona (0,067 g, 0,2 mol) em 4 ml de THF anidro, LiAlH_4 (0,016 g, 0,42 mol) foi adicionado em porções durante 1 hora. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 6 horas. O LiAlH_4 em excesso foi decomposto pela adição cuidadosa de acetato de etila e a mistura foi filtrada em celite. O solvente foi evaporado sob vácuo para dar um óleo que foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9.5/0.5 v/v).

Rendimento: 25%.

Óleo amarelo.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,44-7,32 (m, 5H); 6,79 (d, $J = 8,2$, 1H); 6,63 (d, $J = 2,5$, 1H); 6,54 (dd, $J = 8,2$, $J = 2,5$, 1H); 5,93 (t, $J = 7,0$, 1H); 5,02 (s, 2H); 3,86 (d, $J = 7,0$, 2H); 3,37 (s, 2H); 3,00 (s, 3H); 2,93 (s, 3H).

Exemplo 2

4-[(Aminocarbonil)metil]-7-(3-hidroxibenzilóxi)-2H-cromen-2-ona

Uma solução de 0,43 g (1,95 mol) de 4-[(aminocarbonil)metil]-7-hidróxi-2H-cromen-2-ona, 5,7 g de brometo de (19,5 mmols) (3-benzoilóxi)benzila e 2,5 g (19,5 mmols) de diisopropiletilamina em 50 ml de THF anidro, foi agitado a 70°C por 2 horas. A mistura foi depois resfriada à

temperatura ambiente, o sólido que formou foi filtrado, foi adicionado 1,5 ml de solução de metilato de sódio metanólico saturado e a mistura toda foi agitada por 4 horas. Após a evaporação do solvente sob vácuo, o resíduo foi retirado em 30 ml de acetato de etila e 5 ml de 1 N HCl, a fase orgânica foi separada, lavada com salmoura e secada sobre sulfato de sódio anidro. Depois da evaporação do solvente sob vácuo, o resíduo de sólido amarelo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente CH₂Cl₂/MeOH 8,5/1,5 v/v) para dar o composto do título em 30% de rendimento.

Pf (dec.) 190-191°C.

¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ: 9,51 (s, 1H); 7,66-7,63 (m, 2H); 7,18-6,99 (m, 4H); 6,85-6,81 (m, 2H); 6,70-6,68 (m, 1H); 6,23 (s, 1H); 5,13 (s, 2H); 3,62 (s, 2H).

Exemplo 3

4-[(Hidrazinocarbonil)metil]-7-benzilóxi-2H-cromen-2-ona

Uma solução de 0,025 g (0,06 mmol) de A-[(terc- butoxicarbonil)hidrazinocarbonil)metil]-7-benzilóxi-2H-cromen-2-ona em 1 ml 1/1 mistura de CH₂Cl₂/CF₃COOH foi agitada à temperatura ambiente por 20 minutos. O solvente foi evaporado sob vácuo e o resíduo de óleo foi tratado com dietil éter para dar um precipitado que foi filtrado e cristalizado a partir de etanol.

Rendimento: 93%.

Pf: 164-165°C. dec.

¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ: 10,68 (b, 1H); 7,66 (d, J = 8,8, 1H); 7,46-7,33 (m, 5H); 7,09 (d, J = 2,2, 1H); 7,03 (dd, J = 8,8, J – 2,2, 1H); 6,29 (s, 1H); 5,22 (s, 2H); 3,78 (s, 4H).

Exemplo 4

4-[(Metilaminocarbonil)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona

Uma ampola de vidro lacrada contendo 0,730 g (2 mmols) de 4-[(etoxicarbonil)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona e 10 ml (20 mmols) de 2,0 M solução de metilamina em THF foi colocada em um forno a 90 °C por 60 horas. A solução foi depois evaporada sob vácuo e o resíduo de óleo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente CH₂Cl₂/MeOH 9,5/0,5 v/v) para dar 349 mg (50%) do produto com um ponto de

fusão de 174-175°C.

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,07 (b, 1H); 7,67 (d, $J = 8,8$, 1H); 7,53 (s, 1H); 7,42-7,39 (m, 3H); 7,08-7,01 (m, 2H); 6,23 (s, 1H); 5,23 (s, 2H); 3,64 (s, 2H); 2,56 (s, 3H).

5 Exemplos 5-9

Os compostos dos Exemplos 5-9 a seguir foram obtidos de acordo com o mesmo procedimento descrito no Exemplo 4 acima, substituindo metilamina com a amina apropriada.

Exemplo 5

10 4-[(Benzilaminocarbonil)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona

Rendimento: 25%.

Pf: 170-171 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,60 (d, $J = 8,8$, 1H); 7,43 (b, 1H); 7,37-7,26 (m, 6H); 7,18-7,15 (m, 2H); 6,92 (dd, $J = 8,8$, $J = 2,5$, 1H); 6,86 (d, $J = 2,5$, 1H); 5,22 (s, 1H); 5,90 (b, 1H); 5,10 (s, 2H); 4,42 (d, $J = 5,8$, 2H); 3,69 (s, 2H).

Exemplo 6

20 4-[(Butilaminocarbonil)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona

Rendimento: 22%.

Pf: 112-113°C de etanol.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,60 (d, $J = 8,8$, 1H); 7,43 (b, 1H); 7,34-7,30 (m, 3H); 6,91 (dd, $J = 8,8$, $J = 2,5$, 1H); 6,87 (d, $J = 2,5$, 1H); 6,23 (s, 1H); 5,51 (b, 1H); 5,10 (s, 2H); 3,64 (s, 2H); 3,23 (q, $J = 6,7$, 2H); 1,50-1,38 (m, 2H); 1,31-1,21 (m, 2H); 0,87 (t, $J = 7,2$, 3H).

Exemplo 7

25 4-[(N-Butil-N-metilaminocarbonil)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona

Rendimento: 25%.

Óleo.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,49 (d, $J = 8,8$, 1H); 7,42 (b, 1H); 7,36-7,26 (m, 3H); 6,91 (d, $J = 8,8$, 1H); 6,86 (s, 1H); 6,15 (s, 1H); 5,10 (s, 2H); 3,78 (s, 2H); 3,41 (t, $J = 4$, 2H); 3,32 (t, $J = 7,4$, 2H); 3,06 (s, 3H); 2,98 (s, 3H); 1,67-1,25 (m, 4H); 1,03-0,90 (m, 3H).

Exemplo 84-[Dimetilaminocarbonil]metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona

Rendimento: 62%.

Pf: 159-160°C.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,51 (d, $J = 8,8$, 1H); 7,43 (b, 1H); 7,34-7,29 (m, 3H); 6,92 (dd, $J = 8,8$, $J = 2,5$, 1H); 6,87 (d, $J = 2,5$, 1H); 6,14 (s, 1H); 5,10 (s, 2H); 3,79 (s, 2H); 3,10 (s, 3H); 3,02 (s, 3H).

Exemplo 94-[(2-Aminoetil)aminocarbonil]metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona

- 10 Uma solução de 0,03 g (0,06 mmol) of 4-[(2-terc- butoxicarbonilaminoetil)aminocarbonil] metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H- cromen-2-ona em 1 ml de uma mistura de 1/1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CF}_3\text{COOH}$ foi agitada a temperatura ambiente por 15 minutos. O solvente foi evaporado sob vácuo e o resíduo de óleo foi tratado com clorofórmio/n-hexano para dar um sólido puro.

- 15 Rendimento: 83%. -

Pf: 144,5-145,5°C.

- $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,33 (b, 1H); 7,74 (b, 2H, troca com D_2O); 7,68 (d, $J = 8,8$, 1H); 7,53 (s, 1H); 7,42-7,39 (m, 3H); 7,09 (d, $J = 2,5$, 1H); 7,03 (dd, $J = 8,8$, $J = 2,5$, 1H); 6,25 (s, 1H); 5,23 (s, 2H); 3,69 (s, 2H); 3,28-3,26 (m, 2H); 2,83-2,81 (m, 2H).
- 20

Exemplo 104-Aminometil-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona

- Para uma solução limpa de SnCl_2 diidrato (664 mg, 3,5 mmols) em metanol (5 ml), 137 mg (0,4 mmol) de 4-azidometil-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona foram adicionadas durante 1 hora em pequenas porções. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 3 horas.
- 25

O solvente foi evaporado sob vácuo e o resíduo foi derramado em água fria.

- O pH tornou-se solidamente básico pela adição de NaOH 3N e a solução aquosa resultante foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram coletadas, lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de sódio anidro e evaporadas para secagem sob vácuo. O sólido resultante foi
- 30

purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (9,7/0,3 v/v) rendimento 49,3 mg (39%) de um sólido branco com 99% de pureza e um ponto de fusão de 166-167 °C (dec).

ESI-EM m/z: $[\text{MNa}]^+ = 338$.

- 5 ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ : 7,69 (d, 1H, $J = 8,8$), 7,53 (s, 1H), 7,48-7,39 (m, 3H), 7,07 (d, 1H, $J = 2,5$), 7,00 (dd, 1H, $J = 8,8$, $J = 2,5$), 6,39 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), ,90 (s, 2H).

Exemplo 11

4-Aminometil-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona

- 10 Este composto foi preparado de acordo com o mesmo procedimento do Exemplo 10 usando 4-azidometil-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona em vez de 4-azidometil-7-(3-clorobenzióxi)-2H-cromen-2-ona:

Rendimento: 50%.

ESI-EM m/z: $[\text{MNa}]^+ = 321$.

- 15 ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ : 7,70 (d, 1H, $J=8,8$), 7,48-7,39 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,21-7,11 (m, 1H), 7,06 (d, 1H, $J=2,5$), 7,01 (dd, 1H, $J=8,8$, $J=2,5$), 6,41 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,91 (s, 2H).

Exemplo 12

4-[(Metilamino)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona

- 20 Uma mistura de 1,0 g (3,0 mmols) de 4-clorometil-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona e 30 ml (60 mmols) de uma solução de 2M de metilamina em 30 ml de THF foi agitada a 55°C sob argônio durante 8 horas. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente e o precipitado inorgânico foi filtrado. O solvente foi evaporado sob vácuo e o sólido resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel usando AcOEt como eluente, rendendo 276 mg (28%) de um óleo amarelo pálido.
- 25

ESI-EM m/z: $[\text{MNa}]^+ = 352$.

- 30 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,60 (d, 1H, $J=8,8$), 7,43 (s, 1H), 7,34-7,31 (m, 3H), 6,92 (dd, 1H, $J=8,8$, $J=2,8$), 6,86 (d, 1H, $J=2,8$), 6,38 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,25 (s, 1H).

Exemplos 13-17

Os compostos dos Exemplos 13-17 a seguir foram preparados

de acordo com o mesmo procedimento descrito no Exemplo 12, substituindo 4-clorometil-7-(3- clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona e/ou metilamina com o material de partida 2H- cromen-2-ona e/ou amina apropriado.

Exemplo 13

5 4-[(Metilamino)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona

Rendimento: 22%.

Pf: 115-117°C.

ESI-EM m/z: [MNa]⁺=336.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 7,73 (d, 1H, J=8,8), 7,47-7,40 (m, 1H),
10 7,31-7,28 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,05 (d, 1H, J=2,5), 7,00 (dd, 1H, J=8,8, J=2,5), 6,29 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,32 (s, 3H).

Exemplo 14

4-[(Etilamino)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 7,74 (d, 1H, J=8,8), 7,50-7,40 (m, 1H),
15 7,32-7,29 (m, 2H), 7,19-7,16 (m, 1H), 7,05 (d, 1H, J=2,5), 7,02 (dd, 1H, J=8,8, J=2,5), 6,35 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,86-3,80 (m, 2H), 2,73-2,69 (m, 2H), 1,20 (t, 3H, J=7,2).

Exemplo 15

4-[(Isopropilamino)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 7,78 (d, 1H, J=8,9), 7,51-7,41 (m, 1H), 7,33-7,30 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,06 (d, 1H, J=2,4), 7,02 (dd, 1H, J=8,9, J=2,4), 6,36 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,90-3,81 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 1,31 (d, 6H, J=6,5).

Exemplo 16

25 4-[(Dimetilamino)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona

Rendimento: 71%.

Pf: 78-80 °C.

ESI-EM m/z: [MNa]⁺=366

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,78 (d, 1H, J=8,8), 7,43 (s, 1H), 7,34-7,28
30 (m, 3H), 6,92 (dd, 1H, J=8,8, J=2,5), 6,86 (d, 1H, J=2,5), 6,33 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,33 (s, 6H).

Exemplo 174-[(Dimetilamino)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona

Rendimento : 74%.

Pf: 84-86°C.

5 ESI-EM m/z: $[MNa]^+ = 350$.

1H -RMN ($CDCl_3$) δ : 7,79 (d, 1H, J=8,8), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 2H), 7,06-7,00 (m, 1H), 6,91 (dd, 1H, J=8,8, J=2,5), 6,85 (d, 1H, J=2,5), 6,31 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,32 (s, 6H).

Exemplo 1810 4-[(Benzilamino)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona

Uma mistura de 402 mg (1,2 mmol) de 4-clorometil-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona, 166 mg de K_2CO_3 (1,2 mmol) e 655 μL de benzilamina (6 mmols) foi agitada em etanol absoluto submetido a refluxo (10 ml) por 5 horas. A mistura da reação foi resfriada a temperatura ambiente, o resíduo de sólido inorgânico foi filtrado, o solvente foi evaporado e o óleo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente $CHCl_3/n$ -hexano/ $AcOEt$ 7/2/1 v/v/v) dando um sólido que foi cristalizado de etanol absoluto rendendo 137 mg (28%) de um sólido amarelo com um ponto de fusão de 133-135 °C.

20 ESI-EM m/z: $[MNa]^+ = 428$.

1H -RMN ($CDCl_3$) δ : 7,54 (d, 1H, J=8,8), 7,43 (s, 1H), 7,39-7,27 (m, 8H), 6,90 (d, 1H, J=2,5), 6,87 (dd, 1H, J=8,8, J=2,5), 6,49 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,93 (s, 2H).

Exemplo 1925 4-[[N-Benzil-N-metil]amino]metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona

Esse composto foi preparado de acordo com o mesmo procedimento do Exemplo 18 usando N-benzil-N-metilamina em vez de benzilamina.

Rendimento: 46%.

Pf: 107-108°C.

30 ESI-MS m/z: $[Mna]^+ = 442$

1H -RMN ($DMSO-d_6$) δ : 7,85 (d, 1H, J=8,8), 7,53 (s, 1H), 7,44-7,41 (m, 3H), 7,39-7,20 (m, 5H), 7,05 (d, 1H, J=1,9), 7,02 (dd, 1H, J=8,8,

J=1,9), 6,35 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,13 (s, 3H).

Exemplo 20

4-[(Aminocarbonil)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona

Uma mistura de 219 mg (1 mmol) de 4-[(aminocarbonil)metil]-7-hidróxi-2H-cromen-2-ona, 0,353 ml (3 mmols) de 3-clorobenzil álcool, 757 mg (3 mmols) de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP) e 787 mg (3 mmols) de trifenilfosfina em 10 ml de THF anidro foi agitada a temperatura ambiente por 18 horas. O precipitado foi filtrado e o solvente foi evaporado sob vácuo. O resíduo de óleo foi tratado com dietil éter, obtendo um material sólido que foi cristalizado a partir de etanol para dar 158 mg (38%) do composto do título com um ponto de fusão de 185- 186 °C.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 7,68 (d, J = 8,7, 1H); 7,63 (s, 1H); 7,54 (s, 1H); 7,44-7,38 (m, 3H); 7,17 (s, 1H); 7,08 (d, J = 2,4, 1H); 7,05 (dd, J = 8,8, J = 2,4, 1H); 6,25 (s, 1H); . 5,24 (s, 2H); 3,64 (s, 2H).

Exemplo 21

4-(2-Aminoetil)-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona

A uma mistura de 33 mg (0,1 mmol) de 4-cianometil-7-(3-clorobenzilóxi)-2H- cromen-2-ona e 48 mg (0,2 mmol) de CoCl₂·6H₂O em 2 ml de metanol, 38 mg (1 mmol) de boroidrato de sódio foram adicionados em porções durante 10 minutos. A suspensão foi agitada a temperatura ambiente por mais uma hora e, depois, 1 ml de 2 N HCl foi adicionado e o metanol tirado sob vácuo. A solução ácida foi esfriada para 0 °C e 5 ml de uma solução aquosa de amônia a 30% foram adicionados. A solução básica foi extraída duas vezes com acetato de etila, os extratos orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e evaporados para secagem sob vácuo para render um sólido amarelo, que foi dissolvido em 2 ml de clorofórmio. Subseqüentemente, 1 ml de 3 N HCl foi adicionado. Depois de agitar, foi obtido por filtração um precipitado branco, correspondendo ao cloridrato de sal do composto do título.

Rendimento: 30%.

Pf: 113°C dec.

ESI-EM m/z, [MH]⁺ = 330.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 7,96 (b, 3H, troca D_2O); 7,78 (d, $J = 8,8$, 1H); 7,54 (s, 1H); 7,44-7,42 (m, 3H); 7,11 (d, $J = 2,5$, 1H); 7,07 (dd, $J = 8,8$, $J = 2,4$, 1H); 6,27 (s, 1H); 5,26 (s, 2H); 3,08 (m, 4H).

Exemplo 22

5 4-[2-(Metilamino)etil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona (NW- 1801)

A 5,1 ml (10,2 mmols) de uma solução de 2,0 M de metilamina em THF, 200 mg (0,51 mmol) de 4-(2-bromoetil)-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona foram adicionados, seguidos por 70 mg (0.51 mmol) de K_2CO_3 anidro e 9 mg (0,051 mmol) de KI. A mistura foi depois agitada a 55°C durante a noite. O precipitado foi filtrado e o solvente foi evaporado sob vácuo para dar um resíduo de óleo, que foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1 v/v) e cristalizado a partir de etanol.

Rendimento: 29%.

Pf: 72°C dec.

15 ESI-EM m/z, $[\text{MH}]^+ = 344$.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 7,76 (d, $J = 8,8$, 1H); 7,54 (s, 1H); 7,44-7,42 (m, 3H); 7,08 (d, $J = 2,5$, 1H); 7,04 (dd, $J = 8,8$, $J = 2,5$, 1H); 6,19 (s, 1H); 5,24 (s, 2H); 2,92-2,84 (m, 4H); 2,34 (s, 3H).

Os derivados de 4-aminometil de cumarina sintetizados podem facilmente ser transformados em seus sais de mesilato correspondentes de acordo com o procedimento geral a seguir. O derivado de 4-aminometil (1,12 mmol) foi dissolvido em THF (6 ml) seco e ácido metanossulfônico (80 μl , 1,23 mmol) foi adicionado. O sal sólido formado foi filtrado e recristalizado a partir de etanol absoluto.

25 Aqui abaixo estão relatadas, como exemplo, as características físicas de dois deles.

Exemplo 23

Metanosulfonato de 4-[(Metilamino)etil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona

30 Rendimento: 86%.

Pf: $213-215^\circ\text{C}$.

ESI/EM m/z: $[\text{MH}]^+ = 330$.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 9,01 (s, 2H, trocar com D_2O), 7,77 (d, 1H, $J=8,8$), 7,54 (s, 1H), 7,44-7,37 (m, 3H), 7,14 (d, 1H, $J=2,5$), 7,10 (dd, 1H, $J=8,8$, $J=2,5$), 6,41 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

5 Exemplo 24

Metanosulfonato de 4-[(Metilamino)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona

Rendimento: 90%.

Pf: 215-216°C.

10 ESI/EM m/z : $[\text{MH}]^+=314$.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 8,96 (s, 2H, troca com D_2O)₅ 7,76 (d, 1H, $J=8,8$), 7,45- m 7,41 (m, 1H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,16 (m, 1H)₅ 7,15 (d, 1H₅ $J=2,5$), 7,10 (dd, 1H₅ $J=8,8$, $J=2,5$), 6,40 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 2,70 (s, 3H)₅ 2,28 (s, 3H).

15 Se desejado, um sal de um composto da fórmula (I) desta invenção pode ser transformado em outro sal ou a base livre correspondente empregando procedimentos comumente conhecidos na técnica.

PREPARAÇÃO DE INTERMEDIÁRIOS

A) 4-Clorometil-7-hidróxi-2H-cromen-2-ona

20 Resorcinol (7,0 g, 63,6 mmols), 4-cloroacetoacetato de etila (9,5 ml, 69,9 mmols) e 104 ml de 96% de ácido sulfúrico foram agitados por 2 horas a 0°C. A mistura da reação foi derramada em água gelada (200 ml) e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram coletadas, lavadas com solução aquosa a 10% de NaHCO_3 e, depois, com água secada sobre sulfato de sódio e evaporada sob vácuo. O óleo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente $\text{CHCl}_3/\text{AcOEt}$ 7,5/2,5 v/v) rendendo 5,22 g (45.7%) de um sólido branco usado sem qualquer purificação adicional para a próxima síntese da etapa.

30 ^1H -RMN (Acetona- d_6) δ : 9,50 (s, 1H, troca com D_2O), 7,73 (d, 1H₅ $J=8,8$), 6,91 (dd, 1H, $J=8,8$, $J=2,5$), 6,80 (d, 1H, $J=2,5$), 6,40 (s, 1H), 4,92 (s, 2H).

B) 4-Clorometil-7-benzilóxi-2H-cromen-2-ona

Uma mistura de 4-clorometil-7-hidróxi-2H-cromen-2-ona (10,0 g, 47,5 mmols), K_2CO_3 anidro (6,56 g, 47,5 mmols) e brometo de benzila (12,2 g, 71,3 mmols) foi agitada em etanol absoluto submetido a refluxo (300 ml) por 2 horas. A mistura da reação foi refrigerada a temperatura ambiente e o precipitado inorgânico, filtrado. O solvente foi evaporado sob vácuo, o resíduo bruto foi tratado com dietil éter e filtrado para dar 9,86 g (rendimento 69,0%) de um sólido branco.

1H -RMN ($CDCl_3$) δ : 7,57 (d, 1H, $J=8,8$), 7,45-7,34 (m, 5H), 6,97 (dd, 1H, $J=8,8$, $J=2,5$), 6,92 (d, 1H, $J=2,5$), 6,40 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,62 (s, 2H).

C) 4-Clorometil-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona

Esse composto foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo A), usando brometo de (3- clorobenzil) em vez de brometo de benzila.

Rendimento: 78%.

1H -RMN ($CDCl_3$) δ : 7,58 (d, 1H, $J=8,8$), 7,43 (br, 1H), 7,37-7,27 (m, 3H), 6,96 (dd, 1H, $J=8,8$, $J=2,5$), 6,88 (d, 1H, $J=2,5$), 6,41 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,62 (s, 2H).

D) 4-Clorometil-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona

Esse composto foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo A), usando brometo de (3- fluorbenzil) em vez de brometo de benzila.

Rendimento: 73%.

1H -RMN ($CDCl_3$) δ : 7,58 (d, 1H, $J=8,8$), 7,41-7,34 (m, 1H), 7,25-7,13 (m, 2H), 7,07- 7,01 (m, 1H), 6,97 (dd, 1H, $J=8,8$, $J=2,5$), 6,89 (d, 1H, $J=2,5$), 6,41 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,62 (s, 2H).

E) 4-Azidometil-7-benzilóxi-2H-cromen-2-ona

Uma mistura de 4-clorometil-7-benzilóxi-2H-cromen-2-ona (511 mg, 1,7 mmol) e NaN_3 (442 mg, 6,8 mmols) foi submetida a refluxo em etanol absoluto (17 ml) por 2 horas. A mistura foi refrigerada a temperatura ambiente e o resíduo sólido foi filtrado. O solvente foi evaporado sob vácuo e o

óleo resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente n-hexano/AcOEt 8/2 v/v) rendimento 460 mg (45%) de um sólido amarelo.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,46-7,34 (m, 6H), 6,97-6,96 (br, 1H), 6,93 (br, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,51 (s, 2H).

F) 4-Azidometil-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona

Este composto foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo E), usando 4-clorometil-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona em vez de 4-clorometil-7-benzilóxi-2H-cromen-2-ona.

10 Rendimento: 47%.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,47-7,43 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 3H), 6,92 (dd, 1H, J=8,8, J=2,5), 6,88 (d, 1H, J=2,5), 6,38 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,50 (s, 2H).

G) 4-Azidometil-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona

15 Este composto foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo E), usando 4-clorometil-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona em vez de 4-clorometil-7-benzilóxi-2H-cromen-2-ona.

Rendimento: 43%.

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,48-7,46 (d, 1H, J=8,8), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,96 (dd, 1H, J=8,8, J=2,5), 6,92 (d, 1H, J=2,5), 6,39 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,52 (s, 2H).

H) 4-[(Etoxicarbonil)metil]-7-hidróxi-2H-cromen-2-ona

25 Resorcinol (2,2 g, 20 mmols), dietil-1,3-acetonedicarboxilato (4 ml, 22 mmols) e poucas gotas de ácido sulfúrico a 96% foram agitadas a 120°C por 1 hora. O resíduo de óleo obtido foi tratado com etanol rendendo 1,99 g (40%) de um precipitado usado sem qualquer purificação adicional na etapa sintética seguinte.

30 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 10,55 (b, 1H); 7,49 (d, J = 8,8, 1H); 6,78 (dd, J = 8,8, J = 2,3, 1H); 6,71 (d, J = 2,3, 1H); 6,21 (s, 1H); 4,09 (q, J = 7,1, 2H); 3,91 (s, 2H); 1,16 (t, J = 7,1, 3H).

I) 4-[(Etoxicarbonil)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona

Uma solução de 0,124 g (0,5 mmol) de 4-[(etoxicarbonil)metil]-7-

hidróxi-2H- cromen-2-ona, 0,177 ml (1,5 mmol) de álcool de 3-clorobenzila, 0,378 g (1,50 mmol) de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP) e 0,393 g (1,5 mmol) de trifenilfosfina em 5 ml de THF anidro foi agitada a temperatura ambiente por 18 horas. O precipitado foi filtrado, o solvente evaporado sob vácuo e o resíduo de óleo purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel (eluente CHCl_3).

Rendimento: 48%.

GC-EM (EI) M^+ 372.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,67 (d, $J = 8,8$, 1H); 7,53 (s, 1H); 7,42-7,39 (m, 3H); 7,08- 7,01 (m, 2H); 6,23 (s, 1H); 5,23 (s, 2H); 4,09 (q, $J = 7,1$, 2H); 3,91 (s, 2H); 1,16 (t, $J = 7,1$, 3H).

J) 4-[(Aminocarbonil)metil]-7-hidróxi-2H-cromen-2-ona

Uma ampola de vidro lacrada contendo 800 mg (3,23 mmols) de 4-[(etoxicarbonil)metil]-7-hidróxi-2H-cromen-2-ona e 8 ml (16 mmols) de um solução de amônia a 2,0 M em metanol foi colocada em um forno a 90°C por 60 horas. A solução foi depois evaporada para secagem sob vácuo e o resíduo foi cristalizado a partir de etanol para dar 354 mg (50%) de um sólido branco.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,68 (d, $J = 8,7$, 1H); 7,63 (s, 1H); 7,17 (s, 1H); 7,08 (d, $J = 2,4$, 1H); 7,05 (dd, $J = 8,8$, $J = 2,4$, 1H); 6,25 (s, 1H); 3,64 (s, 2H).

K) 4-[(Dimetilaminocarbonil)metil]-7-hidróxi-2H-cromen-2-ona

Este composto foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo J), usando dimetilamina em vez de amônia.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,46 (d, $J = 8,8$, 1H); 6,75 (dd, $J = 8,8$, $J = 2,2$, 1H); 6,69 (d, $J = 2,2$, 1H); 6,06 (s, 1H); 3,89 (s, 2H); 3,06 (s, 3H); 2,83 (s, 3H).

L) 4-[(Dimetilaminocarbonil)metil]-7-benzilóxi-2H-cromen-2-ona

A uma solução de 0,05 g (0,2 mmol) de 4-[(dimetilaminocarbonil)metil]-7-hidróxi-2H-cromen-2-ona em etanol absoluto, 0,055 g de K_2CO_3 (0,4 mmol) e 0,071 ml de brometo de benzila (0,6 mmol) foram adicionados. A mistura foi submetida a refluxo durante 30 minutos. O precipita-

do foi filtrado a partir da solução quente, que foi depois resfriada a temperatura ambiente. O precipitado cristalino formado foi coletado por filtração.

Rendimento: 55%.

Pf: 162-163°C.

- 5 ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,55 (d, $J = 8,8$, 1H); 7,47-7,30 (m, 5H); 7,06 (d, $J = 2,5$, 1H); 6,99 (dd, $J = 8,8$, $J = 2,5$, 1H); 6,15 (s, 1H); 5,21 (s, 2H); 3,93 (s, 2H); 3,07 (s, 3H); 2,83 (s, 3H).

M) 4-[(*tert*-Butoxicarbonilidrazinocarbonil)metil]-7-hidróxi-2H-cromen-2-ona

- 10 Uma solução de 0,44 g (2 mmols) de ácido de 7-hidroxycumarina-4-acético, 0,92 g (6 mmols) de hidroxibenzotriazol, 1,24 g (6 mmols) de dícicloexilcarbodiimida e 0,79 g (6 mmols) de *tert*-butil carbazato em 12 ml de DMF anidro, foi agitada a temperatura ambiente por 5 horas. O precipitado foi filtrado e o solvente foi evaporado sob vácuo rendendo um resíduo sólido que foi tratado com clorofórmio para dar o composto do título
- 15 (98% de rendimento), usado sem qualquer purificação adicional para a próxima síntese.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,57 (s, 1H); 9,93 (s, 1H); 8,85 (s, 1H); 7,61 (d, $J = 8,7$, 1H); 6,77 (dd, $J = 8,7$, $J = 2,4$, 1H); 6,70 (d, $J = 2,4$, 1H); 6,22 (s, 1H); 3,60 (s, 2H); 1,40 (s, 9H).

- 20 N) 4-[(*tert*-Butoxicarbonilidrazinocarbonil)metil]-7-benzilóxi-2H-cromen-2-ona

- Brometo de benzila, 0,18 ml (1,5 mmol), foi adicionado a uma mistura de 0,5 g (1,5 mmol) de 4-[(*tert*-butoxicarbonilidrazinocarbonil)metil]-7-hidróxi-2H-cromen-2-ona e 0,21 g (1,5 mmol) de K_2CO_3 em etanol absoluto. A mistura resultante foi submetida a refluxo por 30 minutos. O sólido foi
- 25 filtrado e a solução foi refrigerada a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado sob vácuo. O sólido resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (eluente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9,5/0,5 v/v) para dar o composto do título em 30% de rendimento.

- ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,94 (s, 1H); 8,85 (s, 1H); 7,70 (d, $J = 8,8$, 1H); 7,46-7,30 (m, 5H); 7,08 (d, $J = 2,2$, 1H); 7,01 (dd, $J = 8,8$, $J = 2,2$, 1H); 6,30 (s, 1H); 5,22 (s, 2H); 3,68 (s, 2H); 1,37 (s, 9H).
- 30

O) 4-[[(2-*terc*-Butoxicarbonilaminoetil)aminocarbonil]metil]-7-hidróxi-2H-cromen-2-ona

A uma solução de 0,22 g (1 mmol) de ácido 7-hidroxycumarin-4-acético e 0,41 g (2 mmols) de dicioexilcarbodiimida em 6 ml de DMF anidro, 0,27 g (2 mmols) de hidroxibenzotriazol e 0,32 g (2 mmols) de N-Boc-etilenodiamina foram adicionados. A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 5 horas. O precipitado foi filtrado e o solvente foi evaporado sob vácuo. O resíduo foi cristalizado a partir de CHCl_3 /n-hexano para dar o composto do título em 65% de rendimento.

10 ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,54 (b, 1H); 8,19 (b, 1H); 7,57 (d, J = 8,8, 1H); 6,78-6,69 (m, 3H); 6,14 (s, 1H); 3,60 (s, 2H); 3,05-2,96 (m, 4H); 1,35 (s, 9H).

P) 4-[[(2-*terc*-Butoxicarbonilaminoetil)aminocarbonil]metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona

15 Uma solução de 0,23 g (0,64 mmol) de 4-[[(2-*terc*-butoxiaminoetil)aminocarbonil]metil]-7-hidróxi-2H-cromen-2-ona, 0,224 ml (1,9 mmol) de álcool de 3-clorobenzila, 0,48 g (1,9 mmol) de 1,1'-azodicarbonil-dipiperidina (ADDP) e 0,5 g (1,9 mmol) de trifetil-fosfina em 7 ml de THF anidro foi agitada a temperatura ambiente por 18 horas. O precipitado foi filtrado, o solvente foi evaporado sob vácuo e o resíduo de óleo foi tratado com dietil éter para dar um sólido (Rendimento: 95%) que foi usado sem qualquer purificação adicional para a preparação do composto do Exemplo 11.

20 ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,21 (b, 1H); 7,67 (d, J = 8,8, 1H); 7,53 (s, 1H); 7,41-7,39 (m, 3H); 7,07 (d, J = 2,5, 1H); 7,03 (dd, J = 8,8, J = 2,5, 1H); 6,81 (b, 1H); 6,23 (s, 1H); 5,23 (s, 2H); 3,64 (s, 2H); 3,07-3,03 (m, 2H); 2,98-2,94 (m, 2H); 1,35 (s, 9H).

Q) 4-Cianometil-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona

30 A uma solução de 125 mg (0,38 mmol) de 4-[[(aminocarbonil)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona e 0,061 ml (0,76 mmol) de piridina anidro em 4 ml de dioxano anidro, 0,068 ml (0,48 mmol) de anidrido trifluoracético foram adicionados em gotas a 0 °C. A solução limpa foi deixada para atingir a temperatura ambiente e foi despejada em gelo. A

solução aquosa foi extraída duas vezes com clorofórmio, as fases orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e evaporadas para secagem sob vácuo para dar depois cristalização a partir de etanol 120 mg (97%) de um sólido branco.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,67 (d, $J = 8,8$, 1H); 7,54 (s, 1H); 7,44-7,37 (m, 3H); 7,14- 7,12 (m, 1H); 7,09 (d, $J = 2,5$, 1H); 6,33 (s, 1H); 5,25 (s, 2H); 4,37 (s, 2H).

R) 4-(2-Hidroxietil)-7-hidróxi-2H-cromen-2-ona

- 10 A uma solução de 937 mg (4,26 em mmols) de ácido 7-hidroxycumarina-4-acético em 25 ml de THF anidro, 12,8 ml de uma solução de 1,0 M de borano em THF foram adicionados em gotas a 0 °C. A mistura foi deixada para atingir a temperatura ambiente e foi agitada por 6 horas adicionais. A mistura da reação foi refrigerada para 0 °C e, depois, 20 ml de metanol foram adicionados. O solvente foi evaporado sob vácuo e o resíduo
15 foi dissolvido em acetato de etila, lavado com água, secado em sulfato de sódio anidro, filtrado e evaporado para secagem a fim de dar um resíduo sólido. Depois da purificação por cromatografia instantânea em sílica-gel (eluente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1 v/v) 474 mg (54%) de um sólido branco foram obtidas.

- 20 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,54 (s, 1H); 7,63 (d, $J = 8,7$, 1H); 6,78 (dd, $J = 8,7$, $J = 2,2$, 1H); 6,70 (d, $J = 2,2$, 1H); 6,09 (s, 1H); 4,80 (t, $J = 5,2$, 1H); 3,71-3,65 (m, 2H); 2,86 (t, $J = 6,3$, 2H).

S) 4-(2-Hidroxietil)-7-benzilóxi-2H-cromen-2-ona

- 25 A uma mistura de 206 mg (1 mmol) de 4-(2-hidroxietil)-7-hidróxi-2H-cromen-2-ona e 138 mg de K_2CO_3 (1 mmol) em 5 ml de etanol absoluto, 342 mg (2 mmols) de brometo de benzila foram adicionados e a mistura foi refluxada por 45 minutos. O material sólido foi filtrado e a solução orgânica foi evaporada para secagem sob vácuo. O resíduo oleoso foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel (eluente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9,5:0,5 v/v)
30 para dar 157 mg (53%) de um sólido branco, usado sem qualquer purificação adicional na etapa sintética subsequente.

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,73 (d, $J = 8,8$, 1H); 7,47-7,30 (m, 5H);

7,06 (d, J = 2,5, 1H); 7,01 (dd, J = 8,8, J = 2,5, 1H); 6,17 (s, 1H); 5,21 (s, 2H); 4,80 (t, J = 5,5, 1H); 3,72- 3,66 (m, 2H); 2,89 (t, J = 6,3, 2H).

T) 4-(2-Hidroxietil)-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona

Esse composto foi preparado de acordo com o mesmo procedimento do Exemplo S), usando (3-clorobenzil)brometo em vez de brometo de benzila.

Rendimento: 86%.

¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ: 7,74 (d, J = 8,6, 1H); 7,53 (s, 1H); 7,43-7,41 (m, 3H); 7,06 (d, J = 2,5, 1H); 7,02 (dd, J = 8,6, J = 2,5, 1H); 6,18 (s, 1H); 5,23 (s, 2H); 4,78 (b, 1H); 3,69 (t, J = 6,3, 2H); 2,89 (t, J = 6,3, 2H).

U) 4-(2-Bromoetil)-7-benzilóxi-2H-cromen-2-ona

A uma solução de 296 mg (1 mmol) de 4-(2-hidroxietil)-7-benzilóxi-2H-cromen-2-ona e 730 mg (2,2 mmols) de tetrabrometo de carbono em 10 ml de diclorometano anidro, 525 mg (2 mmols) de trifenilfosfina, dissolvida em 2ml de diclorometano anidro foram adicionados em gotas a 0°C. A mistura foi deixada para alcançar a temperatura ambiente e agitada por 60 minutos adicionais. O solvente foi evaporado sob vácuo e o resíduo oleoso resultante foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel (eluente CHCl₃/n-hexano 8:2 v/v) para dar 295 mg (82%) de um sólido branco.

¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ: 7,75 (d, J = 9,0, 1H); 7,47-7,30 (m, 5H); 7,08 (d, J = 2,2, 1H); 7,02 (dd, J = 9,0, J = 2,2, 1H); 6,27 (s, 1H); 5,21 (s, 2H); 3,82 (t, J = 6,8, 2H); 3,34 (t, J = 6,8, 2H).

V) 4-(2-Bromoetil)-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona

Esse composto foi preparado de acordo com o mesmo procedimento do Exemplo U), usando 4-(2-hidroxietil)-7-(3-clorometilóxi)-2H-cromen-2-ona em vez de 4-(2- hidroxietil)-7-benzilóxi-2H-cromen-2-ona.

Rendimento: 59%.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,50 (d, J = 8,8, 1H); 7,44 (s, 1H); 7,33-7,32 (m, 3H); 6,95 (dd, J = 8,8, J = 2,5, 1H); 6,89 (d, J = 2,5, 1H); 6,20 (s, 1H); 5,11 (s, 2H); 3,64 (t, J = 7,2, 2H); 3,30 (t, J = 7,2, 2H).

FARMACOLOGIA EXPERIMENTAL

Ensaio das atividades das enzimas MAO-A e MAO-B in vitro

- Preparação de membranas (fração mitocondrial bruta)

Ratos machos Wistar (Harlan, Italy - 175-200 g) foram sacrificados sob anestesia leve e os cérebros foram rapidamente removidos e homogeneizados em 8 volumes de tampão de sacarose congelada de 0,32 M, contendo 0,1 M EDTA, pH 7,4. O homogenizado bruto foi centrifugado a 2220 rpm por 10 minutos a +4 °C e a sobrenadante recuperada. O pélete foi homogenizado e centrifugado novamente. As duas sobrenadantes foram coaguladas e centrifugadas a 9250 rpm por 10 minutos. O pélete foi ressuspenso em tampão fresco e centrifugado a 11250 rpm por 10 minutos a +4°C. O pelete resultante foi armazenada a -80°C.

- Ensaio das atividades das enzimas in vitro

As atividades das enzimas foram acessadas com um ensaio radioenzimático usando os substratos ¹⁴C-serotonina (5-HT) e ¹⁴C-feniletilamina (PEA) para MAO-A e MAO-B, respectivamente.

O pelete mitocondrial (500 µg proteína) foi ressuspenso em um tampão de fosfato de 0,1 M (pH 7,4). 500 µl da suspensão foram adicionados a uma solução de 50 µl do composto ou tampão de teste, e incubada por 30 minutos a 37 °C (pré-incubação) depois o substrato (50 µl) foi adicionado. A incubação foi realizada por 30 minutos a 37°C (¹⁴C-5-HT, 5 µM) ou por 10 minutos a 37°C (¹⁴C-PEA, 0.5 µM).

A reação foi interrompida pela adição de 0,2 ml de 37% de HCl ou ácido perclórico. Depois da centrifugação, os metabolitos deaminados foram extraídos com 3 ml de dietil éter (5-HT) ou tolueno (PEA) e a fase orgânica radioativa foi medida por espectrometria por cintilação líquida com 90% de eficiência. A quantidade de metabolitos acídicos e/ou neutros, formada como resultado da atividade de MAO foi obtida medindo a radioatividade do eluato.

A atividade da MAO na amostra, correspondente a uma porcentagem de radioatividade comparada com a atividade de controle na ausência do inibidor, foi expressa como nmols do substrato transformado/mg proteí-

na/min.

As curvas de inibição do fármaco foram obtidas a partir de, pelo menos, oito pontos de concentração diferentes, cada um em duplicata (10^{-10} a 10^{-5} M). Os valores de IC_{50} (a concentração do fármaco inibindo 50% da atividade da enzima) foram calculados com intervalos de confiança determinados usando análise de regressão não linear (programa de computador mais adequado para ajuda). Os compostos desta invenção são capazes de seletivamente inibir a MAO-B *in vitro*, com uma potência (IC_{50}) na faixa nanomolar e com geralmente nenhum efeito relevante sobre a MAO-A, como mostra a Tabela 1.

Tabela 1

COMPOSTOS	IC_{50} [μ M]	
	MAO-A	MAO-B
4-[(Hidrazinocarbonil)metil]-7-benzilóxi-2H-cromen-2-ona	1,4	0.04
4-[(Aminocarbonil)metil]-7-(3-flúor-benzilóxi)-2H-cromen-2-ona	70,0	0.05
4-[(Dimetilaminocarbonil)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona	>100	0.04
4-[(Dimetilaminocarbonil)metil]-7-benzilóxi-2H-cromeno	15,3	0.08
4-[(Aminometil-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromeno-2-ona	1,9	0.01
4-[(Metilamino)metil]-7-(3-fluorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona	13,5	0.02
4-[(2-Aminoetil)-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona	31,8	0.25
4-[(Metilamino)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona	5,9	0.01
4-[2-(Metilamino)etil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona	74,0	0.30

Estudos de reversibilidade na inibição de MAO-B *in vitro*

Para investigar se o composto de teste era um inibidor de MAO-B irreversível ou reversível, a inibição da atividade enzimática foi acessada usando os seguintes protocolos experimentais:

- experimentos dependentes de tempo:

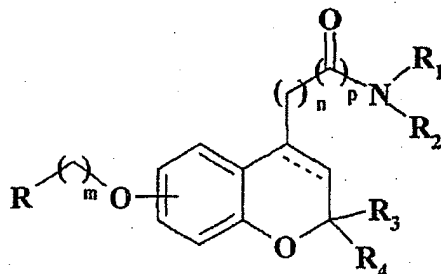
As cinéticas de associação dependente de tempo foram deduzidas a partir dos valores de IC_{50} obtidos sem e com 30 minutos de pré-incubação de inibidor de enzima. Para inibidores irreversíveis baseados em mecanismo que atua bloqueando o sítio catalítico da enzima, a potência inibidora aumenta com o tempo de incubação. A ausência de diferença significativa entre IC_{50} obtida de um ou outro protocolo é indicativa de inibidores reversíveis.

Inibição de MAO-B *ex vivo*

- Os compostos de teste foram administrados oralmente para camundongos C57BL machos (Harlan, Italy, 25-27 g) em uma dose única de 10 mg/Kg. Em vários intervalos de tempo (1, 2, 4, 8 e 24 horas), os animais foram sacrificados, cérebros removidos, córtices dissecados e armazenados a $-80^{\circ}C$. Homogeneizados brutos (0,5%) foram preparados em tampão de fosfato a 0,1 M (pH 7.4) e foram usados recentemente. As atividades de MAO-A e MAO-B foram acessadas como descrito acima. Depois da administração de dose única, em camundongos, os compostos desta invenção comportaram-se como inibidores de MAO-B curta atuação, potentes e reversíveis com recuperação total da atividade enzimática da MAO-B 8 a 16 horas após a administração.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula (I)



em que:

o grupo $R-(CH_2)_m-O-$ é um substituinte na posição 6 ou 7 em que:

5 R é radical (C₆-C₁₀) arila mono ou bicíclico ou radical heteroarila mono ou bicíclico de C₅-C₁₀ elementos, tais radicais sendo substituídos opcionalmente por um ou mais substituintes selecionados de alquila (C₁-C₅) reta ou ramificada, (C₁-C₅) alcóxi reto ou ramificado, hidróxi, halo e trifluor- metila;

10 m é zero ou um número inteiro de 1 a 3;

R₁ e R₂ cada um independentemente representa:

hidrogênio;

(C₁-C₅) alquila reta ou ramificada opcionalmente substituída por fenila, em que o grupo fenila é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de (C₁-C₅) alquila reta ou ramificada, hi-
15 dróxi, (C₁-C₅) alcóxi reto ou ramificado, halo e trifluormetila;

(C₂-C₅) alquila reta ou ramificada substituída por amina;

fenila, em que o grupo fenila é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes selecionados a partir de (C₁-C₅) alquila reta ou ramifi-
20 cada, hidróxi, (C₁-C₅) alcóxi reto ou ramificado, halo e trifluormetila;

amino (C₁-C₅) alquila reta ou ramificada ou dialquil-amino;

ou R₁ e R₂, em conjunto com o átomo de nitrogênio adjacente formam um anel heterocíclico saturado de 5 a 7 elementos contendo opcio-
nalmente um ou dois heteroátomos adicionais ou grupos selecionados a par-
25 tir de O, S e NR₅, em que R₅ é hidrogênio ou uma (C₁-C₅) alquila reta ou ra-
mificada;

n é um número inteiro de 1 a 3;

p é zero ou 1;

R_3 e R_4 são, ambos, hidrogênio, ou em conjunto representam um átomo de oxigênio;

5 a linha pontilhada não indica nada ou indica uma ligação adicional;

- com a cláusula de que:

(i) quando R , m , n , p , R_3 , R_4 e a linha pontilhada são como acima e um de R_1 e R_2 representam amino ou (C_1-C_5) alquilamino linear ou ramifi-
10 cado, então o outro representa hidrogênio ou um grupo (C_1-C_5) alquila linear ou ramificado;

(ii) quando m e a linha pontilhada são como acima, n é 1, p é zero, R é um radical (C_6-C_{10}) arila mono ou bicíclico opcionalmente substitu-
15 ido como indicado acima, R_3 e R_4 são, ambos, hidrogênio, e um de R_1 e R_2 é hidrogênio ou (C_1-C_5) alquila reta ou ramificada, então o outro pode não ser (C_2-C_5) alquila reta ou ramificada substituída por fenila em que o grupo fenila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, como defi-
nido acima;

(iii) quando m é um número inteiro de 1 a 3, n , p são como defi-
20 nido acima, a linha pontilhada indica uma ligação adicional; e

R_1 e R_2 cada um independentemente representa:
hidrogênio;

(C_1-C_5) alquila reta ou ramificada opcionalmente substituída por fenila, em que o grupo fenila é opcionalmente substituído por um ou mais
25 substituintes selecionados de (C_1-C_5) alquila reta ou ramificada, hidróxi, (C_1-C_5) alcóxi linear ou ramificado, halo e trifluorometila;

(C_2-C_5) alquila reta ou ramificada substituída por amino;

fenila, em que o grupo fenila é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes selecionados de (C_1-C_5) alquila reta ou ramificada, hi-
30 dróxi, alcóxi (C_1-C_5) reta ou ramificada, halo e trifluorometila;

ou, quando p é zero, R_i e R_{2j} em conjunto com o átomo de nitro-
gênio adjacente formam um anel heterocíclico saturado de 5 a 6 elementos

contendo opcionalmente um heteroátomo adicional ou grupo selecionado de O, S e NR₅, em que R₅ é hidrogênio ou uma (C₁-C₅) alquila reta ou ramificada; e

R₃ e R₄ em conjunto representam um átomo de oxigênio; e

5 $R-\overset{\curvearrowright}{\underset{m}{C}}-O-$ é um substituinte na posição 7;

então, R não pode representar um radical (C₆-C₁₀) arila mono ou bicíclico não substituído;

se for o caso, tanto os isômeros ópticos únicos ou misturas dos mesmos, e os sais farmaceuticamente aceitáveis e pró-fármacos dos mesmos.

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

R é fenila substituída por um ou dois substituintes selecionados a partir de (C₁-C₄) alquila reta ou ramificada, (C₁-C₄) alcóxi reto ou ramificado, halo e trifluorometila, ou R é piridila;

15 m é zero, 1 ou 2;

R₁ e R₂ cada um independentemente representam hidrogênio, (C₁-C₄) alquila reta ou ramificada ou fenila-(C₁-C₂) alquila; ou um de R₁ e R₂ representa amina e o outro representa hidrogênio ou (C₁-C₄) alquila reta ou ramificada; ou R₁ e R₂ em conjunto com o átomo de nitrogênio adjacente formam um anel heterocíclico saturado de 5 a 6 elementos opcionalmente contendo um heteroátomo adicional selecionado de O, S e N(C₁-C₄) alquila reta ou ramificada;

n é 1, 2 ou 3;

p é zero ou 1;

25 R₃ e R₄ em conjunto representam um átomo de oxigênio;

a linha pontilhada não indica nada ou indica uma ligação adicional;

se for o caso, um isômero óptico único ou uma mistura do mesmo, e os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

30 3. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, em que

R é fenila substituída por um ou dois substituintes selecionados

a partir de (C₁-C₃) alquila reta ou ramificada, (C₁-C₃) alcóxi reto ou ramificado, flúor, cloro e trifluorometila, ou R é piridila;

m é 1;

- 5 R₁ e R₂ cada um, independentemente, representa hidrogênio, (C₁-C₃) alquila reta ou ramificada ou benzila; ou um de R₁ e R₂ representa amina e o outro representa hidrogênio ou (C₁-C₃) alquila reta ou ramificada; ou R₁ e R₂ em conjunto com o átomo de nitrogênio adjacente formam um anel heterocíclico saturado de 5 a 6 elementos contendo um heteroátomo adicional selecionado de O, S e N(C₁-C₃) alquila reta ou ramificada;

- 10 n é 1 ou 2;

p é zero ou 1;

R₃ e R₄ em conjunto representam um átomo de oxigênio;

a linha pontilhada indica uma ligação adicional;

- 15 se for o caso, um isômero óptico único ou uma mistura do mesmo, e os sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que:

R é fenila opcionalmente substituída por um ou dois substituintes selecionados a partir de (C₁-C₄) alquila reta ou ramificada, (C₁-C₄) alcóxi reto ou ramificado, halo e trifluorometila, ou R é piridila;

- 20 m é zero, 1 ou 2;

R₁ e R₂ cada um independentemente representa hidrogênio, (C₁-C₄) alquila reta ou ramificada ou benzila; ou um de R₁ e R₂ representa amina e o outro representa hidrogênio ou (C₁-C₄) alquila reta ou ramificada; ou R₁ e R₂ em conjunto com o átomo de nitrogênio adjacente formam um anel heterocíclico saturado de 5 a 6 elementos opcionalmente contendo um heteroátomo adicional selecionado de O, S e N(C₁-C₃) alquila reta ou ramificada;

- 25 n é 1, 2 ou 3;

p é zero ou 1;

R₃ e R₄ são, ambos, hidrogênio;

- 30 a linha pontilhada indica *nenhuma* ou uma ligação adicional;

se for o caso, um isômero óptico único ou uma mistura do mesmo, e os sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 4 em que

R é fenila opcionalmente substituída por um substituinte selecionado a partir de (C₁-C₃) alquila reta ou ramificada, (C₁-C₃) alcóxi reto ou ramificado, flúor, cloro e trifluormetila, ou R é piridila;

m é 1;

R₁ e R₂ cada um independentemente representa hidrogênio, (C₁-C₃) alquila reta ou ramificada ou benzila; ou um de R₁ e R₂ representa amina e o outro representa hidrogênio ou (C₁-C₃) alquila reta ou ramificada; ou R₁ e R₂ em conjunto com o átomo de nitrogênio adjacente formam um anel heterocíclico saturado 5 a 6 elementos, contendo um heteroátomo adicional selecionado a partir de O, S, e N(C₁-C₃) alquila reta ou ramificada.

n é 1 ou 2;

p é zero ou 1;

R₃ e R₄ são, ambos, hidrogênio;

a linha pontilhada indica *nenhuma* ou uma ligação adicional; se for o caso, como um isômero óptico único ou uma mistura do mesmo, e os sais dos mesmos farmaceuticamente aceitáveis.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, selecionado de

4-[(Hidrazinocarbonil)metil]-7-benzilóxi-2H-cromen-2-ona;

4-[(Aminocarbonil)metil]-7-(3-hidroxibenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;

4-[(Aminocarbonil)metil]-7-(piridin-3-il)metóxi-2H-cromen-2-ona;

4-[(Aminocarbonil)metil]-7-(piridin-4-il)metóxi-2H-cromen-2-ona;

4-[(Aminocarbonil)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;

4-[(Hidrazinocarbonil)metil]-6-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;

4-[(Hidrazinocarbonil)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;

4-[(Metilaminocarbonil)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;

4-[(Butilaminocarbonil)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;

- 4-[(Benzilaminocarbonil)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-
ona;
- 4-[(Dimetilaminocarbonil)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-
ona;
- 5 4-[(N-Butil-N-metilaminocarbonil)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-
cromen-2-ona;
- 4-[(2-Aminoetil)aminocarbonil]metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-
cromen-2-ona;
- 10 4-[(Aminocarbonil)metil]-6-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
- 4-[(Aminocarbonil)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
- 4-[(Hidrazinocarbonil)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-
ona;
- 4-[(Metilaminocarbonil)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-
ona;
- 15 4-[(Benzilaminocarbonil)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-
ona;
- 4-[(Dimetilaminocarbonil)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-
ona;
- 20 4-[2-(Hidrazinocarbonil)etil]-7-benzilóxi-2H-cromen-2-ona;
- 4-[2-(Aminocarbonil)etil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
- 4-[2-(Hidrazinocarbonil)etil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-
one;
- 4-[2-(Metilaminocarbonil)etil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-
ona;
- 25 4-[2-(Benzilaminocarbonil)etil]-6-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-
ona;
- 4-[2-(Benzilaminocarbonil)etil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-
ona;
- 4-[2-(Dimetilaminocarbonil)etil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-
ona;
- 30 4-[2-(Aminocarbonil)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
- 4-[2-(Hidrazinocarbonil)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-

- ona;
4-[2-(Metilaminocarbonil)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
4-[2-(Butilaminocarbonil)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
5 4-[2-(Benzilaminocarbonil)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
4-[2-(Dimetilaminocarbonil)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
10 4-[(Aminocarbonil)metil]-7-benzilóxi-2H-cromeno;
4-[(Hidrazinocarbonil)metil]-7-benzilóxi-2H-cromeno;
4-[(Metilaminocarbonil)metil]-7-benzilóxi-2H-cromeno;
4-[(Dimetilaminocarbonil)metil]-7-benzilóxi-2H-cromeno;
4-[(Dimetilaminocarbonil)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromeno;
15 4-[(Aminocarbonil)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromeno;
4-[(Hidrazinocarbonil)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromeno;
4-[(Metilaminocarbonil)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromeno;
4-[(Dimetilaminocarbonil)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromeno;
4-[2-(Aminocarbonil)etil]-6-benzilóxi-2H-cromeno;
20 4-[2-(Aminocarbonil)etil]-7-benzilóxi-2H-cromeno;
4-[2-(Hidrazinocarbonil)etil]-7-benzilóxi-2H-cromeno;
4-[2-(Metilaminocarbonil)etil]-7-benzilóxi-2H-cromeno;
4-[2-(Dimetilaminocarbonil)etil]-7-benzilóxi-2H-cromeno;
4-[2-(Aminocarbonil)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromeno;
25 4-[2-(Hidrazinocarbonil)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromeno;
4-[2-(Metilaminocarbonil)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromeno;
4-[(Aminocarbonil)metil]-7-benzilóxi-cromano;
4-[(Hidrazinocarbonil)metil]-7-benzilóxi-cromano;
4-[(Metilaminocarbonil)metil]-7-benzilóxi-cromano;
30 4-[(Aminocarbonil)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-cromano;
4-[(Hidrazinocarbonil)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-cromano;
4-[(Metilaminocarbonil)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-cromano;

- 4-[2-(Hidrazinocarbonil)etil]-7-benzilóxi-cromano;
 4-[2-(Metilaminocarbonil)etil]-7-benzilóxi-cromano;
 4-[2-(Aminocarbonil)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-cromano;
 4-[2-(Metilaminocarbonil)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-cromano;
 5 4-Aminometil-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-(2-Aminoetil)-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-[(Metilamino)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-[(Dimetilamino)metil]-6-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-[(Dimetilamino)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 10 4-[2-(Metilamino)etil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-[(Etilamino)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-[2-(Etilamino)etil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-[(Benzilamino)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-[(N-Benzil-N-metilamino)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-
 15 2-ona;
 4-Aminometil-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-[(Metilamino)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-[(Dimetilamino)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-[2-(Metilamino)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 20 4-[(Etilamino)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-[(Isopropilamino)metil]-7-(3-flúorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-(2-Aminoetil)-7-benzilóxi-2H-cromeno;
 4-[2-(Metilamino)etil]-7-benzilóxi-2H-cromeno;
 4-(2-Aminoetil)-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromeno;
 25 4-(2-Aminoetil)-7-(3-flúorbenzilóxi)-2H-cromano;
 4-(2-Aminoetil)-6-benzilóxi-cromano;
 4-(2-Aminoetil)-7-benzilóxi-cromano;
 4-(3-Aminopropil)-7-benzilóxi-cromano;
 4-[(Metilamino)metil]-7-benzilóxi-cromano;
 30 4-[2-(Metilamino)etil]-7-benzilóxi-cromano;
 4-[3-(Metilamino)propil]-7-benzilóxi-cromano;
 4-Aminometil-7-(3-clorobenzilóxi)-cromano;

4-(2-Aminoetil)-7-(3-clorobenzilóxi)-cromano;
 4-[(Metilamino)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-cromano;
 4-Aminometil-7-(3-fluorbenzilóxi)-cromano;
 4-(2-Aminoetil)-7-(3-fluorbenzilóxi)-cromano;
 5 4-[(Metilamino)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-cromano;
 4-[2-(Metilamino)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-cromano;

se for o caso, um isômero óptico único ou uma mistura do mesmo e os sais e pró-fármacos dos mesmos farmaceuticamente aceitáveis.

7. Composição farmacêutica contendo, como um princípio ativo,
 10 um composto da fórmula (I), como definido nas reivindicações 1 a 7, se for o caso, como um isômero óptico único ou uma mistura do mesmo, ou um sal do mesmo farmaceuticamente aceitável, em adição a um veículo e/ou diluente apropriado.

8. Composição de acordo com a reivindicação 7, em que a dita
 15 composição contém um ou mais agentes terapêuticos em adição ao composto da fórmula (I).

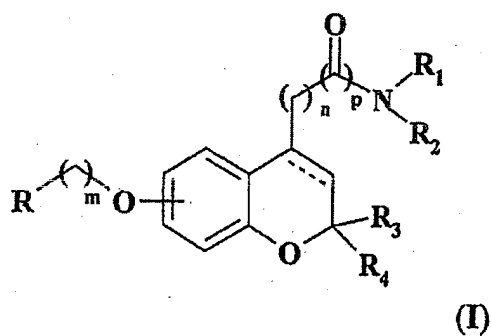
9. Composto da fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, se for o caso, como um isômero óptico único ou uma mistura do mesmo, ou um sal do mesmo farmaceuticamente aceitável, para
 20 emprego como uma substância terapêutica ativa.

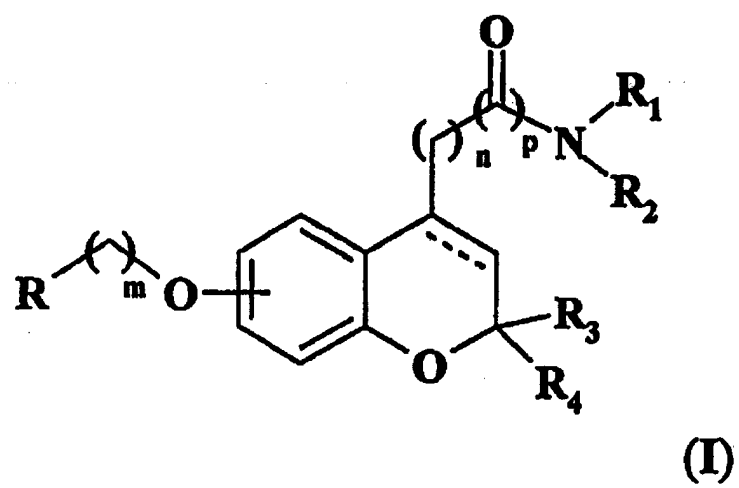
10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 para uso na fabricação de um medicamento para a prevenção e o tratamento de distúrbios degenerativos do SNC.

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 para emprego como um medicamento na doença de Parkinson, Doença de Alzheimer, síndrome das pernas inquietas, epilepsia, esclerose lateral amiotrófica, acidente vascular cerebral, distúrbios de hiperatividade de déficit de atenção, vício em drogas, interrupção do hábito de fumar e obesidade.

12. Método para prevenir distúrbios degenerativos do SNC compreendendo administrar para um hospedeiro com necessidade do mesmo uma dose eficaz de acordo com um composto de qualquer uma das reivindicações 1 a 7.

13. Método de acordo com a reivindicação 13 em que os distúrbios degenerativos do SNC incluem doença de Parkinson, Doença de Alzheimer, síndrome das pernas inquietas, epilepsia, esclerose lateral amiotrófica, acidente vascular cerebral, distúrbios de hiperatividade de déficit de
5 atenção, vício em drogas, interrupção do hábito de fumar e obesidade.



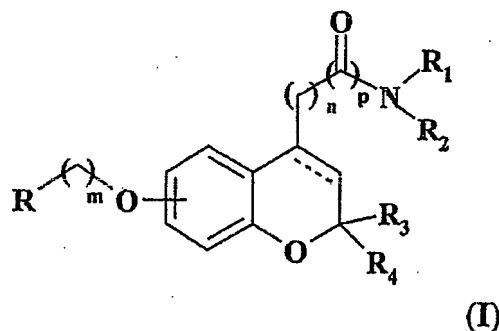


P10609265-9

RESUMO

Patente da Invenção: "DERIVADOS DE AMINOALQUIL- E AMIDOALQUIL-BENZOPIRAN SUBSTITUÍDOS"

5 A presente invenção refere-se aos derivados de aminoalquil- e amidoalquil-bezopiram da fórmula geral (I)



a seguir, em que: o grupo $R-(CH_2)_m-O-$ (a) é um substituinte na posição 6 ou 7 em que: R é (C₆-C₁₀) arila mono ou bi-cíclica, ou um radical heteroarila mono ou bicíclico de (5-10) elementos, os ditos anéis dos radicais sendo opcionalmente substituídos por um ou dois substituintes selecionados a partir de

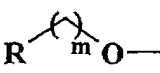
10 (C₁-C₅) alquila reta ou ramificada, (C₁-C₅) alcóxi reto ou ramificado, hidróxi, halo e trifluorometila; m é zero ou um número inteiro de 1 a 3; n, p, R₁ e R₂ são como daqui em diante indicado e R₃ e R₄ são, ambos, hidrogênio ou, em conjunto, representam um átomo de oxigênio e sais do mesmo farmacêuticamente aceitáveis. Os compostos que são ativos como inibidores seletivos

15 e reversíveis da MAO-B *in vitro* e *in vivo* são úteis como medicamentos para prevenção e tratamento de distúrbios degenerativos do SNC.

Novas páginas do pedido, incluindo novo quadro reivindicatório com 14 reivindicações, para processamento na Fase Nacional Brasileira.

gênio adjacente formam um anel heterocíclico saturado de 5 a 6 elementos contendo opcionalmente um heteroátomo adicional ou grupo selecionado de O, S e NR₅, em que R₅ é hidrogênio ou uma (C₁-C₅) alquila reta ou ramificada; e

5 R₃ e R₄ em conjunto representam um átomo de oxigênio; e

 é um substituinte na posição 7;

então, R não pode representar um radical (C₆-C₁₀) arila mono ou bicíclico não substituído;

se for o caso, ou como isômeros ópticos únicos ou misturas dos mesmos, e os sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

A invenção inclui o processo para a preparação dos compostos da fórmula (I) e as formulações farmacêuticas que os contêm para uso como medicamento para a prevenção e o tratamento de distúrbios degenerativos do SNC, que são ativos como inibidores seletivos e reversíveis de MAO-B *in vitro* e *in vivo*.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Antecedentes químicos

O termo "derivados de benzopiran", como previsto nesta descrição e nas reivindicações, inclui compostos de cromano e 2H-cromeno, como também os derivados 2-oxo correspondentes, isto é, derivados de cromano-2-um e 2H-cromeno-2-um (cumarina).

A Patente US 5.554.611 (correspondente a EP 0655242 A) descreve os derivados de cumarina para controlar e prevenir distúrbios que surgem de um nível de NO elevado, em particular, diminuição patológica da pressão arterial, tal como ocorre em associação com choques sépticos ou hemorrágicos, em associação com terapia de tumor usando citocinas, ou em associação com cirrose hepática; doenças inflamatórias, tais como artrite reumatóide e, em particular, colite ulcerativa; diabetes melito dependente de insulina; reações de rejeição a transplantes; arterioesclerose; danos de tecidos pós-isquêmicos; danos de reperfusão; miocardite em seguida a infecção

gênio adjacente formam um anel heterocíclico saturado de 5 a 6 elementos contendo opcionalmente um heteroátomo adicional ou grupo selecionado a partir de O, S e NR₅, em que R₅ é hidrogênio ou uma (C₁-C₅) alquila reta ou ramificada; e

5 R₃ e R₄ em conjunto representam um átomo de oxigênio; e

o grupo $R-\overset{\text{O}}{\underset{\text{m}}{\text{C}}}-$ é um substituinte na posição 7;

então, R não pode representar um radical (C₆-C₁₀) arila mono- ou bicíclico não substituído;

se for o caso, tanto os isômeros ópticos únicos ou as mis-
10 turas dos mesmos, e os sais farmacêuticamente aceitáveis dos mes-
mos.

A invenção inclui o processo para a preparação dos compostos da fórmula (I) e os mesmos compostos e as formulações farmacêuticas que os contêm para uso como medicamento para a prevenção e o tratamento de
15 distúrbios degenerativos do SNC, e que são ativos como inibidores seletivos e reversíveis sw MAO-B *in vitro* e *in vivo*.

De acordo com essa descrição e reivindicações, um "radical (C₆-C₁₀) arila mono- ou bicíclico" é um radical derivado de um sistema de anel aromático mono- ou bicíclico de, respectivamente, 6, 9 ou 10 átomos de car-
20 bono tais como benzeno, indeno e naftaleno e inclui também indan e tetraidronaftaleno.

Um "radical heteroarila mono- ou bicíclico de (5-10) elementos" é um radical derivado de um sistema de anel heteroaromático mono- ou bicí-
clico de, respectivamente, 5 6, 9 ou 10 elementos que contém um ou dois
25 heteroátomos selecionados a partir de N, O e S. Exemplos dos ditos radicais são: furila, tienila, pirrolila, imidazolila, piridila, indolila, isoindolila, quinolila, isoquinolila, benzofuranila, e benzopiranila.

O termo "halo" indica cloro, flúor, bromo ou iodo, preferivelmen-
te, cloro, flúor ou bromo, mais preferivelmente, cloro ou flúor.

30 Os substituintes opcionais nos radicais "arila" e "heteroarila" de-
finidos acima, representados pelo símbolo R, e em grupos fenila, quando estão presentes em R₁ e/ou R₂, podem estar em qualquer posição. Os sais

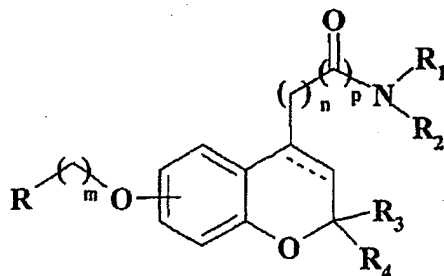
- 4-[(Dimetilamino)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-[2-(Metilamino)etil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-[(Etilamino)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-[2-(Etilamino)etil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 5 4-[(Benzilamino)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-[(N-Benzil-N-metilamino)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-
 2-ona;
- 4-Aminometil-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-[(Metilamino)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 10 4-[(Dimetilamino)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-[2-(Metilamino)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-[(Etilamino)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-[(Isopropilamino)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-(2-Aminoetil)-7-benzilóxi-2H-cromeno;
 15 4-[2-(Metilamino)etil]-7-benzilóxi-2H-cromeno;
 4-(2-Aminoetil)-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromeno;
 4-(2-Aminoetil)-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromano;
 4-(2-Aminoetil)-6-benzilóxi-cromano;
 4-(2-Aminoetil)-7-benzilóxi-cromano;
 20 4-(3-Aminopropil)-7-benzilóxi-cromano;
 4-[(Metilamino)metil]-7-benzilóxi-cromano;
 4-[2-(Metilamino)etil]-7-benzilóxi-cromano;
 4-[3-(Metilamino)propil]-7-benzilóxi-cromano;
 4-Aminometil-7-(3-clorobenzilóxi)-cromano;
 25 4-(2-Aminoetil)-7-(3-clorobenzilóxi)-cromano;
 4-[(Metilamino)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-cromano;
 4-Aminometil-7-(3-fluorbenzilóxi)-cromano;
 4-(2-Aminoetil)-7-(3-fluorbenzilóxi)-cromano;
 4-[(Metilamino)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-cromano;
 30 4-[2-(Metilamino)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-cromano;

e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

Quando os compostos desta invenção contêm átomos de carbo-

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula (I)



em que:

o grupo $R-(CH_2)_m-O-$ é um substituinte na posição 6 ou 7 em que:

5 R é um radical (C_6-C_{10}) arila mono- ou bicíclico ou um radical heteroarila mono ou bicíclico de (5-10) elementos, os ditos radicais sendo opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados a partir de (C_1-C_5) alquila reta ou ramificada (C_1-C_5), alcóxi reta ou ramificada, hidróxi, halo e trifluorometila;

10 m é zero ou um número inteiro de 1 a 3;

R_1 e R_2 cada um independentemente representa:
hidrogênio;

(C_1-C_5) alquila reta ou ramificada substituída opcionalmente por fenila, em que o grupo fenila é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de (C_1-C_5) alquila reta ou ramificada, hidróxi, (C_1-C_5) alcóxi reto ou ramificado, halo e trifluorometila;

(C_2-C_5) alquila reta ou ramificada substituída por amino;
fenila, em que o grupo fenila é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes selecionados de (C_1-C_5) alquila reta ou ramificada, hidróxi, (C_1-C_5) alcóxi reto ou ramificado, halo e trifluorometila;

20 amino, (C_1-C_5) alquila ou dialquil-amino reto ou ramificado;

ou R_1 e R_2 em conjunto com o átomo de nitrogênio adjacente formam um anel heterocíclico saturado de 5 a 7 elementos, contendo opcionalmente um ou dois heteroátomos adicionais, ou grupos selecionados de O, S e NR_5 , em que R_5 é hidrogênio ou uma (C_1-C_5) alquila reta ou ramificada;

n é um número inteiro de 1 a 3;

p é zero ou 1 ;

R₃ e R₄ são, ambos, hidrogênio, ou em conjunto representam um átomo de oxigênio;

a linha pontilhada indica nenhuma ou uma ligação adicional;

5 - com a cláusula de que:

(i) quando R, m, n, p, R₃, R₄ e a linha pontilhada são como acima e um de R₁ e R₂ representam amino ou (C₁-C₅) alquilamino reto ou ramificado, então o outro representa hidrogênio ou grupo (C₁-C₅) alquila reto ou ramificado;

10 (ii) quando m e a linha pontilhada são como acima, n é 1, p é zero, R é um radical (C₆-C₁₀) arila mono ou bicíclico opcionalmente substituído como indicado acima, R₃ e R₄ são, ambos, hidrogênio, e um de R₁ e R₂ é hidrogênio ou (C₁-C₅) alquila reta ou ramificada, então o outro pode não ser (C₂-C₅) alquila reta ou ramificada substituída por fenila em que o grupo fenila
15 pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes, como definido acima;

(iii) quando m é um número inteiro de 1 a 3, n, p são como definido acima, a linha pontilhada indica uma ligação adicional; e

R₁ e R₂ cada um independentemente representam:

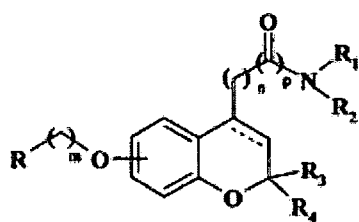
20 hidrogênio;

(C₁-C₅) alquila reta ou ramificada opcionalmente substituída por fenila, em que o grupo fenila é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de (C₁-C₅) alquila reta ou ramificada, hidróxi, (C₁-C₅) alcóxi reto ou ramificado, halo e trifluorometila;

25 (C₂-C₅) alquila reta ou ramificada substituída por amino;

fenila, em que o grupo fenila é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes selecionados de (C₁-C₅) alquila reta ou ramificada, hidróxi, (C₁-C₅) alcóxi reto ou ramificado, halo e trifluorometila;

30 ou, quando p zero, R₁ e R₂ em conjunto com o átomo de nitrogênio adjacente formam um anel heterocíclico saturado de 5 a 6 elementos contendo opcionalmente um heteroátomo adicional ou grupo selecionado de O, S e NR₅, em que R₅ é hidrogênio ou uma (C₁-C₅) alquila reta ou ramifica-



(I)



(a)

da; e

R_3 e R_4 em conjunto representam um átomo de oxigênio; e

$R \overset{\text{---}}{\underset{m}{\text{O}}} \text{---}$ é um substituinte na posição 7;

então, R não pode representar um radical (C_6 - C_{10}) arila mono ou

5 bicíclico não substituído;

se for o caso, tanto como isômeros ópticos únicos ou misturas dos mesmos, e os sais farmaceuticamente aceitáveis e os pró-fármacos dos mesmos.

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

10 R é fenila substituída por um ou dois substituintes selecionados a partir de (C_1 - C_4) alquila reta ou ramificada, (C_1 - C_4) alcóxi reto ou ramificado, halo e trifluorometila, ou R é piridila;

m é zero, 1 ou 2;

15 R_1 e R_2 cada um independentemente representa hidrogênio, (C_1 - C_4) alquila reta ou ramificada ou fenila-(C_1 - C_2) alquila; ou um de R_1 e R_2 representa amino e o outro representa hidrogênio ou (C_1 - C_4) alquila reta ou ramificada; ou R_1 e R_2 em conjunto com o átomo de nitrogênio adjacente formam um anel heterocíclico saturado de 5 a 6 elementos opcionalmente contendo um heteroátomo adicional selecionado de O, S e N(C_1 - C_4) alquila

20 reta ou ramificada;

n é 1, 2 ou 3;

p é zero ou 1;

R_3 e R_4 em conjunto representam um átomo de oxigênio;

a linha pontilhada indica nenhuma ou uma ligação adicional;

25 se for o caso, um isômero óptico único ou uma mistura do mesmo, e os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo,

3. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2 em que

30 R é fenila substituída por um ou dois substituintes selecionados a partir de (C_1 - C_3) alquila reta ou ramificada, (C_1 - C_3) alcóxi reto ou ramificado, flúor, cloro e trifluorometila, ou R é piridila;

m é 1;

R_1 e R_2 cada um, independentemente, representa hidrogênio, (C_1 - C_3) alquila reta ou ramificada ou benzila; ou um de R_1 e R_2 representa amino e o outro representa hidrogênio ou (C_1 - C_3) alquila reta ou ramificada; ou R_1 e R_2 em conjunto com o átomo de nitrogênio adjacente formam um anel heterocíclico saturado de 5 a 6 elementos contendo um heteroátomo adicional
5 selecionado de O, S e N(C_1 - C_3) alquila reta ou ramificada;

n é 1 ou 2;

p é zero ou 1;

R_3 e R_4 em conjunto representam um átomo de oxigênio;

10 a linha pontilhada indica uma ligação adicional;

se for o caso, um isômero óptico único ou uma mistura do mesmo, e os sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que:

R é fenila opcionalmente substituída por um ou dois substituintes
15 selecionados a partir de (C_1 - C_4) alquila reta ou ramificada, (C_1 - C_4) alcóxi reto ou ramificado, halo e trifluorometila, ou R é piridila;

m é zero, 1 ou 2;

R_1 e R_2 cada um independentemente representa hidrogênio, (C_1 - C_4) alquila reta ou ramificada ou benzila; ou um de R_1 e R_2 representa amino
20 e o outro representa hidrogênio ou (C_1 - C_4) alquila reta ou ramificada; ou R_1 e R_2 em conjunto com o átomo de nitrogênio adjacente formam um anel heterocíclico saturado de 5 a 6 elementos opcionalmente contendo um heteroátomo adicional selecionado de O, S e N(C_1 - C_3) alquila reta ou ramificada;

n é 1, 2 ou 3;

25 p é zero ou 1;

R_3 e R_4 são, ambos, hidrogênio;

a linha pontilhada indica nenhuma ou uma ligação adicional;

se for o caso, um isômero óptico único ou uma mistura do mesmo, e os sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo.

30 5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 4, em que

R é fenila opcionalmente substituído por um substituinte selecio-

nado a partir de (C₁-C₃) alquila reta ou ramificada, (C₁-C₃) alcóxi reto ou ramificado, flúor, cloro e trifluormetila, ou R é piridila;

m é 1;

5 R₁ e R₂ cada um independentemente representa hidrogênio, (C₁-C₃) alquila reta ou ramificada ou benzila; ou um de R₁ e R₂ representa amino e o outro representa hidrogênio ou (C₁-C₃) alquila reta ou ramificada; ou R₁ e R₂ em conjunto com o átomo de nitrogênio adjacente formam um anel heterocíclico saturado de 5 a 6 elementos, contendo um heteroátomo adicional selecionado a partir de O, S, e N(C₁-C₃) alquila reta ou ramificada.

10 n é 1 ou 2;

p é zero ou 1 ;

R₃ e R₄ são, ambos, hidrogênio;

a linha pontilhada indica nenhuma ou uma ligação adicional;

15 se for o caso, como um isômero óptico único ou uma mistura do mesmo, e os sais dos mesmos farmaceuticamente aceitáveis.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, selecionado de

4-[(Hidrazinocarbonil)metil]-7-benzilóxi-2H-cromen-2-ona;

4-[(Aminocarbonil)metil]-7-(3-hidroxibenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;

4-[(Aminocarbonil)metil]-7-(piridin-3-il)metóxi-2H-cromen-2-ona;

20 4-[(Aminocarbonil)metil]-7-(piridin-4-il)metóxi-2H-cromen-2-ona;

4-[(Aminocarbonil)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;

4-[(Hidrazinocarbonil)metil]-6-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-

ona;

4-[(Hidrazinocarbonil)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-

25 ona;

4-[(Metilaminocarbonil)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-

ona;

4-[(Butilaminocarbonil)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-

ona;

30 4-[(Benzilaminocarbonil)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-

ona;

4-[(Dimetilaminocarbonil)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-

- ona;
- 4-[(N-Butil-N-metilaminocarbonil)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
- 4-[(2-Aminoetil)aminocarbonil]metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
- 5 4-[(Aminocarbonil)metil]-6-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
- 4-[(Aminocarbonil)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
- 4-[(Hidrazinocarbonil)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
- 10 4-[(Metilaminocarbonil)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
- 4-[(Benzilaminocarbonil)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
- 4-[(Dimetilaminocarbonil)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
- 15 4-[2-(Hidrazinocarbonil)etil]-7-benzilóxi-2H-cromen-2-ona;
- 4-[2-(Aminocarbonil)etil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
- 4-[2-(Hidrazinocarbonil)etil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-one;
- 20 4-[2-(Metilaminocarbonil)etil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
- 4-[2-(Benzilaminocarbonil)etil]-6-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
- 4-[2-(Benzilaminocarbonil)etil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
- 25 4-[2-(Dimetilaminocarbonil)etil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
- 4-[2-(Aminocarbonil)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
- 4-[2-(Hidrazinocarbonil)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
- 30 4-[2-(Metilaminocarbonil)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;

- ona;
4-[2-(Butilaminocarbonil)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
5 4-[2-(Dimetilaminocarbonil)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromeno;
4-[(Aminocarbonil)etil]-7-benzilóxi-2H-cromeno;
4-[(Hidrazinocarbonil)etil]-7-benzilóxi-2H-cromeno;
4-[(Metilaminocarbonil)etil]-7-benzilóxi-2H-cromeno;
4-[(Dimetilaminocarbonil)etil]-7-benzilóxi-2H-cromeno;
10 4-[(Dimetilaminocarbonil)etil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromeno;
4-[(Aminocarbonil)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromeno;
4-[(Hidrazinocarbonil)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromeno;
4-[(Metilaminocarbonil)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromeno;
4-[(Dimetilaminocarbonil)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromeno;
15 4-[2-(Aminocarbonil)etil]-6-benzilóxi-2H-cromeno;
4-[2-(Aminocarbonil)etil]-7-benzilóxi-2H-cromeno;
4-[2-(Hidrazinocarbonil)etil]-7-benzilóxi-2H-cromeno;
4-[2-(Metilaminocarbonil)etil]-7-benzilóxi-2H-cromen-2-ona;
4-[2-(Dimetilaminocarbonil)etil]-7-benzilóxi-2H-crom-2-ona;
20 4-[2-(Aminocarbonil)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromeno;
4-[2-(Hidrazinocarbonil)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromeno;
4-[2-(Metilaminocarbonil)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromeno;
4-[(Aminocarbonil)etil]-7-benzilóxi-cromano;
4-[(Hidrazinocarbonil)etil]-7-benzilóxi-cromano;
25 4-[(Metilaminocarbonil)etil]-7-benzilóxi-cromano;
4-[(Aminocarbonil)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-cromano;
4-[(Hidrazinocarbonil)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-cromano;
4-[(Metilaminocarbonil)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-cromano;
4-[2-(Hidrazinocarbonil)etil]-7-benzilóxi-cromano;
30 4-[2-(Metilaminocarbonil)etil]-7-benzilóxi-cromano;
4-[2-(Aminocarbonil)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-cromano;
4-[2-(Metilaminocarbonil)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-cromano;

- 4-Aminometil-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-(2-Aminoetil)-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-[(Metilamino)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-[(Dimetilamino)metil]-6-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 5 4-[(Dimetilamino)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-[2-(Metilamino)etil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-[(Etilamino)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-[2-(Etilamino)etil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-[(Benzilamino)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 10 4-[(N-Benzil-N-metilamino)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromen-
 2-ona;
 4-Aminometil-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-[(Metilamino)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-[(Dimetilamino)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 15 4-[2-(Metilamino)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-[(Etilamino)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-[(Isopropilamino)metil]-7-(3-flúorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;
 4-(2-Aminoetil)-7-benzilóxi-2H-cromeno;
 4-[2-(Metilamino)etil]-7-benzilóxi-2H-cromeno;
 20 4-(2-Aminoetil)-7-(3-clorobenzilóxi)-2H-cromeno;
 4-(2-Aminoetil)-7-(3-flúorbenzilóxi)-2H-cromano;
 4-(2-Aminoetil)-6-benzilóxi-cromano;
 4-(2-Aminoetil)-7-benzilóxi-cromano;
 4-(3-Aminopropil)-7-benzilóxi-cromano;
 25 4-[(Metilamino)metil]-7-benzilóxi-cromano;
 4-[2-(Metilamino)etil]-7-benzilóxi-cromano;
 4-[3-(Metilamino)propil]-7-benzilóxi-cromano;
 4-Aminometil-7-(3-clorobenzilóxi)-cromano;
 4-(2-Aminoetil)-7-(3-clorobenzilóxi)-cromano;
 30 4-[(Metilamino)metil]-7-(3-clorobenzilóxi)-cromano;
 4-Aminometil-7-(3-fluorbenzilóxi)-cromano;
 4-(2-Aminoetil)-7-(3-fluorbenzilóxi)-cromano;

4-[(Metilamino)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-cromano;

4-[2-(Metilamino)etil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-cromano;

e sais e pró-fármacos dos mesmos farmaceuticamente aceitáveis.

7. Composto de acordo com a reivindicação 6, selecionado de

5

4-[(Hidrazinocarbonil)metil]-7-benzilóxi-2H-cromen-2-ona;

4-[2-(Aminocarbonil)metil]-7-(3-fluorbenzilóxi)-2H-cromen-2-ona;

4-[(Dimetilaminocarbonil)metil]-7-(3-clorobenxilóxi)-2H-cromen-2-

ona;

4-[(Dimetilaminocarbonil)metil]-7-benzilóxi-2H-cromen-2-ona;

10

4-[2-(Aminometil)-7-(3-clorobenxilóxi)-2H-cromen-2-ona;

4-[(Metilamino)metil]-7-(3-clorobenxilóxi)-2H-cromen-2-ona;

4-[2-(Metilamino)etil]-7-(3-clorobenxilóxi)-2H-cromen-2-ona;

se for o caso, como um isômero óptico único ou uma mistura do mesmo, e os sais do mesmo farmaceuticamente aceitáveis.

15

8. Composição farmacêutica contendo, como princípio ativo, um composto da fórmula (I), como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7 se for o caso, como um isômero óptico único ou mistura do mesmo, ou um sal do mesmo farmaceuticamente aceitável, em adição a um veículo e/ou diluente apropriado.

20

9. Composição de acordo com a reivindicação 8, em que a dita composição contém um ou mais agentes terapêuticos em adição ao composto da fórmula (I)

25

10. Composto da fórmula (I), como definido nas reivindicações 1 a 7, se for o caso, como um isômero óptico único ou uma mistura do mesmo, ou um sal do mesmo farmaceuticamente aceitável para uso como uma substância terapêutica ativa.

30

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, para uso na fabricação de um medicamento para a prevenção e o tratamento de distúrbios degenerativos do SNC.

12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 para uso como um medicamento na doença de Parkinson, Doença de Alzheimer, síndrome das pernas inquietas, epilepsia, esclerose lateral amilo-

trófica, acidente vascular cerebral, distúrbios de hiperatividade de déficit de atenção, vício em drogas, interrupção do hábito de fumar e obesidade.

13. Método para prevenir distúrbios degenerativos do SNC compreendendo administrar para um hospedeiro com necessidade do mesmo
5 uma dose eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7.

14. Método de acordo com a reivindicação 13 em que os distúrbios degenerativos do SNC incluem doença de Parkinson, Doença de Alzheimer, síndrome das pernas inquietas, epilepsia, esclerose lateral amilo-
10 trófica, acidente vascular cerebral, distúrbios de hiperatividade de déficit de atenção, vício em drogas, interrupção do hábito de fumar e obesidade.