



(11) *Número de Publicação:* PT 709093 E

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)

A61K031/435 A A61K031/55 B

A61K031/395 B A61K031/46 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1995.10.30 (30) <i>Prioridade:</i> 1994.10.31 US 332186 1994.11.09 US 336589 (43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1996.05.02 (45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2000.04.05	(73) <i>Titular(es):</i> ELI LILLY AND COMPANY LILLY CORPORATE CENTER INDIANAPOLIS, IN 46285 US (72) <i>Inventor(es):</i> HARLAN E. SHANNON US NEIL CLAYTON BODICK US FRANKLIN PORTER BYMASTER US OFFEN, WALTER WILLIAM US (74) <i>Mandatário(s):</i> JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* MÉTODO PARA O TRATAMENTO DA ANSIEDADE

(57) *Resumo:*



DESCRIÇÃO

"MÉTODO PARA O TRATAMENTO DA ANSIEDADE"

Uma pesquisa extensiva foi conduzida para um nº de anos dirigidos próximo do desenvolvimento de compostos competentes para o tratamento da ansiedade em humanos que são seguros para o utilizador e exibem menos efeitos secundários. Por exemplo, diversos agentes ansiolíticos demonstrados clinicamente tais como os barbituratos, meprobamato e benzodiazepinas têm numerosos efeitos secundários tal como potencial para abuso e adição ou potenciação dos efeitos do etanol. O mecanismo de acção destes compostos é acreditado para envolver os complexos receptores GABA/benzodiazepina em humanos.

Buspirona é outro composto que foi estudado para o tratamento da ansiedade. A literatura indica que a Buspirona interacciona com razoável potência apenas em receptores 5-HT_{1A} e dopamina. Alfred Goodman, *et al.*, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8:482 (1990); Tompkins, *et al.*, Research Communications in Psychology, Psychiatry, and Behavior, 5:4 , p. 338 (1980).

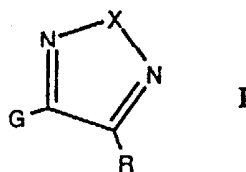
Sauerberg *et al.* em Patentes U.S. 5,043,345, 5,041,455 e 5,260,314 revelam os compostos empregues na presente invenção como compostos colinérgicos. Como tal, os compostos foram estudados para serem úteis no tratamento da doença de Alzheimer, condições dolorosas severas, e glaucoma.

Não existe divulgação nas patentes da utilização dos compostos no tratamento da ansiedade.

A técnica relatou que compostos que actuam como antagonistas de do receptor muscarínico colinérgico podem efectivamente produzir ansiedade. Ver, Risch *et al.* Psychopharmacol. Bull., **19**: 696-98 (1983), Nurnberger *et al.* Psychiatry Res., **9**:191-200 (1983), e Nurnberger *et al.* Psychopharmacol. Bull., **17**:80-82 (1982).

Surpreendentemente, descobrimos que o grupo de compostos contendo actividade colinérgica muscarínica podem ser úteis no tratamento da ansiedade. A presente invenção relaciona-se para um método de tratamento da ansiedade. Mais especificamente, a invenção proporciona um método de tratamento da ansiedade em humanos utilizando um composto tetrahidropiridina ou azabicyclo oxadiazole ou tiadiazole. A actividade destes compostos acredita-se basearem-se na acção antagonista no receptor colinérgico muscarínico m-1. Como notado aqui anteriormente, os compostos empregues no método da presente invenção são conhecidos. Métodos da preparação dos compostos, bem como as formulações farmacêuticas contendo os compostos, são ensinados por Sauerberg nas Patentes U.S. nºs 5,041,455, 5,043,345, e 5,260,314.

A presente invenção proporciona um método para tratamento da ansiedade em humanos incluindo a administração a um humano em caso disso, uma dose antiansiedade de um composto da fórmula I

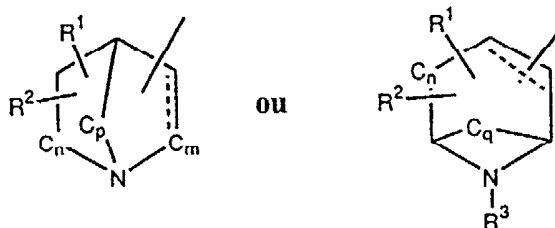


[Handwritten signature]

em que

X é oxigénio ou enxofre;

R é hidrogénio, amino, halogéneo, -CHO, -NO₂, -OR⁴, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R⁴, C₃₋₇-cicloalquilo, C₄₋₈-(cicloalquilalquilo), -Z-C₃₋₇-cicloalquilo, e -Z-C₄₋₈-(cicloalquilalquilo) em que R⁴ é C₁₋₁₅-alquilo linear ou ramificado, C₂₋₁₅-alcenilo linear ou ramificado, C₂₋₁₅-alcinilo linear ou ramificado, cada qual é opcionalmente substituído com um ou mais halogéneos, -CF₃, -CN, fenilo ou fenoxi em que fenilo ou fenoxi é opcionalmente substituído com halogéneo, -CN, C₁₋₄-alquilo, C₁₋₄-alcoxi, -OCF₃, -CONH₂ ou -CSNH₂; ou R é fenilo ou benziloxycarbonilo, cada qual é opcionalmente substituído com halogéneo, -CN, C₁₋₄-alquilo, -C₁₋₄-alcoxi, -OCF₃, -CONH₂ ou -CSNH₂; ou R é -OR⁵Y, -OR⁵ZY, -SR⁵ZY, -O-R⁴-Z-R⁵ ou -S-R⁴-Z-R⁵ em que Z é oxigénio ou enxofre, R⁵ é C₁₋₁₅-alcinilo linear ou ramificado, e Y é um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros contendo um a quatro átomo(s) de N, O ou S ou uma combinação deles cujo grupo heterocíclico é opcionalmente substituído no átomo(s) de carbono ou azoto com C₁₋₆-alquilo linear ou ramificado, fenilo ou benzilo, ou cujo grupo heterocíclico é opcionalmente fundido com um grupo fenilo; e G é seleccionado de um dos seguintes anéis azabíclicos



em que o anel de tiadiazole ou oxadiazole pode ser ligado em qualquer átomo de carbono do anel azabíclico; R¹ e R² podem estar presentes em qualquer posição, incluindo o ponto de ligação do anel de tiadiazole ou oxadiazole, e

independentemente são hidrogénio, C₁₋₁₅-alquilo linear ou ramificado, C₂₋₅-alcenilo linear ou ramificado, C₂₋₅-alcinilo linear ou ramificado, C₁₋₁₀-alcoxi linear ou ramificado, C₁₋₅-alquilo linear ou ramificado substituído com -OH, OR⁴, halogéneo, -NH₂ ou carboxi; R³ é H, C₁₋₁₅-alquilo linear ou ramificado, C₂₋₅-alcenilo linear ou ramificado, C₂₋₅-alcinilo linear ou ramificado; n é 0, 1 ou 2; m é 0, 1 ou 2; p é 0, 1 ou 2; q é 1 ou 2; e ---- é uma ligação simples ou dupla; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Deve ficar subentendido que a invenção se estende ao uso de cada uma das formas estereoisoméricas dos compostos da presente invenção bem como dos diestereoisoméricos puros, enanteoméricos puros, e formas racémicas dos compostos referidos.

O termo “dose anti-ansiedade”, como utilizado aqui, representa uma quantidade de composto necessário para prevenir ou tratar um humano susceptível para ou sofrendo de ansiedade seguido da administração a tal humano. Os compostos activos são eficazes por uma larga gama de dosagem. Por exemplo, dosagens por dia vão normalmente cair dentro de uma gama de cerca de 0,005 a cerca de 500 mg/kg de peso corporal. No tratamento de humanos adultos, é preferida a gama de cerca de 0,05 a cerca de 100 mg/kg, em doses únicas ou divididas. Contudo, deve ficar entendido que a quantidade do composto na realidade administrado vai ser determinado pelo médico, à luz das circunstâncias relevantes incluindo a condição a ser tratada, a escolha do composto a ser administrado, a idade, peso, e resposta do paciente individual, da severidade dos sintomas do paciente, e a escolha da via de administração, e por isso as gamas de dosagem acima não são projectadas para limitar o objectivo da invenção de qualquer modo. Enquanto os compostos presentes são preferencialmente



administrados oralmente a humanos susceptíveis para ou sofrendo de ansiedade, os compostos podem também ser administrados por uma variedade de outros meios tais como os meios transdermal, parentéricamente, subcutâneamente, intranasal, intramuscular e intravenoso. Tais formulações podem ser concebidas para proporcionar uma libertação retardada ou controlada utilizando técnicas de formulação que são conhecidas na técnica.

Como utilizado aqui o termo "tratamento" inclui profilaxia de uma condição física e/ou mental ou aperfeiçoamento ou eliminação do desenvolvimento da condição física e/ou mental uma vez que foi estabelecido ou aliviado dos sintomas característicos de tal condição.

Como utilizado aqui o termo "ansiedade" refere-se a uma desordem de ansiedade. Exemplos de desordem de ansiedade que podem ser preferencialmente tratadas utilizando uma quantidade eficaz de um composto mencionado ou um seu sal farmaceuticamente aceitável inclui, mas não é limitada a: Ataque de Pânico; Agorafobia; Desordem de Stress Agudo; Fobia Específica; Desordem de Pânico; Desordem de Ansiedade à Substância Psicoactiva; Desordem de Ansiedade Obsessiva-Compulsiva; Desordem de Stress Pos-traumática; Desordem de Ansiedade Generalizada; e Desordem de Ansiedade Não Especificada de Outro Modo (NOS) .

Exemplos de desordens de ansiedade que podem mais preferencialmente ser tratadas utilizando uma quantidade eficaz de um composto mencionado ou um seu sal farmaceuticamente aceitável inclui: Ataque de Pânico; Desordem de Pânico; Desordem de Ansiedade à Substância Psicoactiva;



Desordem de Ansiedade Orgânica; Desordem de Ansiedade Obsessiva-Compulsiva; Desordem de Stress Pos-traumática; Desordem de Ansiedade Generalizada; e Desordem de Ansiedade NOS.

Exemplos de desordens de ansiedade que são mais preferencialmente tratadas utilizando um composto mencionado inclui Desordem de Ansiedade Orgânica; Desordem de Ansiedade Obsessiva-Compulsiva; Desordem de Stress Pos-traumática; e Desordem de Ansiedade NOS.

As desordens de ansiedade mencionadas têm sido caracterizadas no DSM-IV-R. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revised, 4th Ed. (1994). O DSM-IV-R foi preparado pela "Task Force on Nomenclature and Statistic of the American Psychiatric Association", e proporciona descrições claras das categorias diagnosticas. O operário perito reconhecerá que existem nomenclaturas alternativas, nosologias, e sistemas de classificação para condições psicológicas patológicas e que estes sistemas evoluem com o progresso científico médico.

Os compostos empregues na invenção não são acreditados para actuar via sistemas de receptores GABA/benzodiazepina, 5HT1A, ou D1 em humanos. De preferência, a actividade dos presentes compostos como agentes anti-ansiedade é acreditada como sendo baseada numa modulação de receptores colinérgicos muscarínicos. Contudo, o mecanismo pelo qual os presentes compostos funcionam não é necessariamente o mecanismo *supra*. Estabelecido, e a presente invenção não é limitada por qualquer modo de operação.



Os seguintes exemplos são estudos para estabelecer a utilidade dos compostos mencionados para o tratamento da ansiedade.

Exemplo 1

Respondendo ao castigo

A actividade anti-ansiedade dos compostos empregue no método da presente invenção é estabelecido por demonstração de que os compostos aumentam a resposta castigada. Este procedimento foi utilizado para estabelecer actividade anti-ansiedade em compostos estabelecidos clinicamente.

De acordo com este procedimento, a resposta de ratos ou pombos é mantido pela esquema múltiplo de apresentação de comida. Num componente do esquema, os procedimentos de resposta tem como consequência apenas a apresentação da pastilha de comida. Num segundo componente, procedimentos de resposta para apresentação de pastilhas de comida e também castigo por apresentação de um breve choque eléctrico. Cada componente da lista múltipla tem uma duração de aproximadamente 4 minutos, e a duração do choque é aproximadamente 0,3 segundos. A intensidade do choque é ajustada para cada animal individual de modo que a razão de resposta castigada seja aproximadamente 15 a 30 % da razão no componente não castigado da lista múltipla. As sessões são conduzidas cada dia da semana e são de aproximadamente 60 min de duração. Veículos ou uma dose de composto são administradas 30 min a 6 horas antes do começo da sessão de teste por via subcutânea ou oral. Efeitos de composto para cada dose para cada animal são calculados como uma percentagem dos dados do veículo de controlo para cada animal. Os dados são expressos como a média $\pm$ o erro padrão da média.



Exemplo 2

Modelo para domesticar macaco

Mais além, a actividade anti-ansiedade dos compostos é estabelecido por demonstração de que os compostos são eficazes no modelo de domesticar macaco. Plotnikoff Res. Comm. Chem. Path. & Pharmacol., 5: 128-134 (1973) descreve a resposta de macacos rhesus à picada com vara como um método de evolução da actividade anti-agressiva de um composto teste. Neste método, a actividade anti-agressiva de um composto foi considerada como sendo indicativa da sua actividade anti-ansiedade. Hipoactividade e ataxia foram consideradas como sendo indicativo de um componente sedativo de um composto. O presente estudo é projectado para medida da inibição-resposta induzida da picada da vara por um composto desta invenção em comparação com a do composto padrão anti-ansiedade tal como as diazepinas como uma medida do potencial anti-agressividade, e para obter uma indicação da duração da acção do composto.

Machos e fêmeas de macacos rhesus ou cynomologous, seleccionados pela sua agressividade próximo da vara, são alojados individualmente num compartimento de colónia de primatas. Compostos ou veículos apropriados são administrados oralmente ou subcutâneamente e os animais são observados por um observador treinado diversas vezes após a administração do fármaco. Um mínimo de três dias (geralmente uma semana ou mais) decorre entre tratamentos. Os tratamentos são atribuídos de modo alietório excepto que nenhum macaco receba o mesmo composto duas vezes consecutivamente.

Agressividade e enfraquecimento motor são escalonados por resposta a uma vara sendo introduzida dentro da jaula como descrito na tabela 1. As respostas individuais para escalonar as respostas são desconhecidas dos níveis recebidos pelos macacos.



Tabela 1
Classificação das respostas dos macacos à introdução da vara

<u>Resposta</u>	<u>Escala</u>	<u>Descrição</u>
Ataque	2	O macaco imediatamente agarrou ou mordeu o pedaço de vara logo que foi colocado na abertura da jaula.
	1	O macaco agarrou ou mordeu a vara apenas depois da ponta ter sido introduzida na jaula 30 cm (12 polegadas) ou mais.
	0	Não foi observada nem mordidela nem agarradela.
Empurrar vara	2	O macaco garrou a vara para atacá-la ou afastou-a.
	1	O macaco tocou a vara apenas na tentativa de a evitar ou passear nela (revogação).
	0	Não foi observada nem empurrar, nem nem agarrar nem mrdida na vara.
Mordida	2	O macaco mordeu agressivamente e frequentemente.
	1	O macaco mordeu uma vez por semana ou não frequentemente.
	0	Não foi observada mordidela.
Ataxia	2	O macaco exhibe uma considerável perda de coordenação.
	1	Observada fraca perda da coordenação.
	0	Sem efeitos na coordenação observada
Hipoactividade	2	Marcado: macaco foi observado deitado com a face para baixo. Pode ter ou não ter havido resposta por se levantar e mover para longe quando o experimentador se aproximou.
	1	Leve: o macaco não recuou tão prontamente quando o experimentador se aproximou.
	0	Nada.
Antiagressão Actividade da dose do fármaco	+	A dose do fármaco foi activa na avaliação global decrescente ou comportamento agressivo.
	-	A dose do fármaco não foi activa no comportamento agressivo decrescente.



Exemplo 3

Ensaaios clínicos humanos

Finalmente a actividade anti-ansiedade dos compostos mencionados podem ser demonstrados pelas ensaios clínicos humanos. O estudo foi projectado como um ensaio multicentro paralelo de placebo controlado e duplo-cego. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos, placebo e 25, 50, e 75 mg de composto teste "tid". As dosagens foram administradas oralmente com comida três vezes por dia. Os pacientes foram observados em quatro visitas para proporcionar medições de linha de base. As visitas 5-33 serviram como a fase de tratamento para o estudo.

Durante as visitas, os pacientes e seus assistentes foram questionados e observados para sinais de agitação, oscilações de estado de espírito, explosões vocais, desconfiança, e timidez. Cada um destes comportamentos são indicativos do efeito do composto teste na desordem da ansiedade.

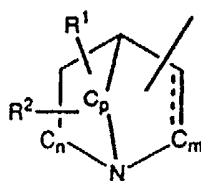
Por exemplo, um composto teste produziu os seguintes resultados:

	Placebo (N=87)	25 mg (N=85)	50 mg (N=83)	75 mg (N=87)	valor p
Evento comportamental	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Agitação	40 (46)	34 (40)	24 (29)	20 (23)	.006
Oscilações de estado de espírito	40 (46)	25 (29)	21 (25)	28 (46)	.025
Explosões vocais	33 (38)	29 (34)	24 (29)	11 (13)	.001
Desconfiança	32 (37)	23 (27)	26 (31)	7 (8)	<.001
Timidez	25 (29)	28 (33)	19 (23)	13 (15)	.038



Tratamento de grupos foi comparado com respeito ao número e percentagem de pacientes que alguma vez tiveram o sintoma durante a porção duplo-branco do estudo (visitas 5 até 33), a uma severidade que foi pior do que durante as visitas da linha de base (1 a 4).

Compostos preferidos são aqueles de fórmula I em que X é S, G é



em que n é 1, p é 1 e m é 2, e R¹ e R² são hidrogénio, e R⁴ é C₄₋₁₅ alquilo ramificado ou C₃₋₅ alquilo linear.

Compostos preferidos para utilização no tratamento da ansiedade incluem:

- 3-cloro-3-(3-cloro-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
- 3-(3-cloro-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-3-hidroxi-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
- 3-metoxi-3-(3-metoxi-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
- 3-(3-metoxi-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-eno;
- 3-(3-hexiloxi-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-eno;
- 3-hexiloxi-3-(3-hexiloxi-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
- 3-(3-hexiloxi-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-3-hidroxi-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
- 3-(3-cloro-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
- 3-(3-etoxi-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
- 3-(3-propoxi-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;



3-(3-butoxi-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
3-(3-pentiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
3-(3-etoxi-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
3-(3-hexiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
3-(3-(3-fenilpropiltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
3-(3-hexiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
3-(3-(4-cianobenziltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
exo-6-(3-cloro-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
endo-6-(3-cloro-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
endo-6-(3-hexiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
endo-6-(3-(5-hexeniltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
endo-6-(3-butiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
endo-6-(3-pentiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
endo-6-(3-etiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
endo-6-(3-(3-fenilpropiltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
endo-6-(3-(4-cianobenziltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
exo-6-(3-etoxi-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
endo-6-(3-etoxi-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
exo-3-(3-cloro-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano;
endo-3-(3-cloro-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano;
endo-3-(3-metoxi-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano;
exo-6-(3-hexiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
exo-6-(3-butiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
exo-6-(3-pentiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
exo-6-(3-etiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
endo-3-(3-pentiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano;
endo-3-(3-(3-fenilpropiltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano;
endo-3-(3-butiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano;
endo-3-(3-propiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano;



exo-3-(3-pentiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano;
exo-3-(3-hexiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano;
exo-3-(3-propiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano;
exo-3-(3-fenilpropiltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano;
exo-3-(3-butiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano;
3-cloro-2-(3-etoxi-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno;
3-(3-hexiloxi-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
3-(3-(6-hexeniloxi)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
3-(3-(3-hexeniloxi)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
3-(3-pentiloxi-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
3-(3-isopentiloxi-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
3-(3-etiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
3-(3-propiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
3-(3-heptiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
endo-6-(3-propiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
exo-6-(3-propiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
endo-3-(3-hexiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano;
3-cloro-2-(3-loro-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno;
exo-6-(3-pentiloxi-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
endo-6-(3-pentiloxi-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
4-cloro-3-(3-cloro-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.3.1]non-3-eno;
4-cloro-3-(3-propiloxi-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.3.1]non-3-eno;
4-cloro-3-(3-pentiloxi-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.3.1]non-3-eno;
4-cloro-3-(3-metoxi-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.3.1]non-3-eno;
4-cloro-3-(1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.3.1]non-3-eno;
(-) 3-(3-butiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
(+) 3-(3-butiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
3-(3-amino-1,2,5-oxadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
5-(3-cloro-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;



5-(3-hexitio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
(5S,6S)-6-(3-butiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
(5R,6R)-6-(3-propiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
(5S,6S)-6-(3-propiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
exo-6-(3-butilsulfonilo-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
exo-6-(3-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutiloxi)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-
azabicyclo[3.2.1]octano;
exo-6-(3-metoxi-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
exo-6-(3-etoxi-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
exo-6-(3-propoxi-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
exo-6-(3-butoxi-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
exo-6-(3-pentiloxi-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
exo-6-(3-hexiloxi-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
exo-6-(3-isohexiloxi-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
exo-6-(3-(2-butiniloxi)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
exo-6-(3-(3-(2-tienilo)-1-propiltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-
azabicyclo[3.2.1]octano;
endo-6-(3-(3-(2-tienilo)-1-propiltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-
azabicyclo[3.2.1]octano;
endo-6-(3-(4,4,4-trifluorobutiltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-
azabicyclo[3.2.1]octano;
endo-6-(3-(6,6,6-trifluoro-1-hexiltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-
azabicyclo[3.2.1]octano;
(5S,6S)-6-(3-butilsulfonilo-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
(5S,6S)-6-(3-(4,4,4-trifluoro-1-butiltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-
azabicyclo[3.2.1]octano;
3-(1,2,5-tiadiazol-3-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
exo-3-(3-metiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano;
exo-3-(3-etiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.1]heptano;



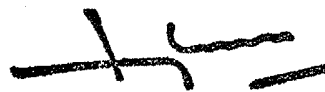
endo-3-(3-(2-fenoxietiltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicio[2.2.1]heptano;
endo-3-(3-(2-tienilo)propiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicio[2.2.1]heptano;
endo-3-(3-(2-feniltio)etiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicio[2.2.1]heptano;
exo-6-(3-metiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicio[3.2.1]octano;
exo-6-(3-heptiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicio[3.2.1]octano;
exo-6-(3-isohexiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicio[3.2.1]octano;
exo-6-(3-isopentiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicio[3.2.1]octano;
exo-6-(3-(4-cianobutiltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicio[3.2.1]octano;
exo-6-(3-(4-cianometiltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicio[3.2.1]octano;
exo-6-(3-(2-cianoetiltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicio[3.2.1]octano;
exo-6-(3-(3-cianopropiltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicio[3.2.1]octano;
exo-6-(3-(4-cianobenziltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicio[3.2.1]octano;
exo-6-(3-(3-fenilpropiltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicio[3.2.1]octano;
exo-6-(3-(2-fenoxietiltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicio[3.2.1]octano;
exo-6-(3-benziltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicio[3.2.1]octano;
endo-6-(3-(2-fenoxietiltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicio[3.2.1]octano;
endo-6-(3-metiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicio[3.2.1]octano;
endo-6-(3-isopentiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicio[3.2.1]octano;
endo-6-(3-isohexiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicio[3.2.1]octano;
endo-6-(3-benziltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicio[3.2.1]octano;
endo-6-(3-cianometiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicio[3.2.1]octano;
endo-6-(3-(2-cianoetiltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicio[3.2.1]octano;
endo-6-(3-(3-cianopropiltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicio[3.2.1]octano;
endo-6-(3-(4-cianobutiltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicio[3.2.1]octano;
4-cloro-3-(3-butoxi-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicio[3.3.1]non-3-eno;
4-cloro-3-(3-hexiloxi-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicio[3.3.1]non-3-eno;
3-(3-butoxi-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicio[3.3.1]non-3-eno;
3-(3-metoxi-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicio[3.3.1]non-3-eno;
3-(3-propoxi-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicio[3.3.1]non-3-eno;



3-(3-hexiloxi-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.3.1]non-3-eno;
3-(3-isopentiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
3-(3-(1-metilpropiltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
3-(3-isobutiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
3-(3-(2-fenoxietiltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
3-(3-cianometiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
3-(3-(3-(2-tienilo)propiltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
3-(3-(4-clorobutiltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
3-(3-metiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
3-(3-(1-metiltetrazol-5-iltio)butiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
3-(3-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-iltio)butiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
3-(3-(4-(2-benzotiazolilo)tio)butiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
3-(3-(4-etilbenziloxi)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
3-(3-(3-(2-tienilo)propoxi)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
(5R,6R)-6-(3-butiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
3-(3-(N-(2-etiltio)ftalimida)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
3-(3-(2-metoxietiltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
3-(3-(2-(1,3-dioxalan-2-ilo)etiltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
3-(3-(4-piridilmetiltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
3-(3-ciclopropilmetiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
3-(4-fluorobenziltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;
exo-6-(3-(4-fluorobenziltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
exo-6-(3-(4-clorobenziltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
exo-6-(3-(4-metilbenziltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
exo-6-(3-(4-trifluorometoxibenziltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-



azabicyclo[3.2.1]octano;
exo-6-(3-(4-tiocarbamilbenziltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-
azabicyclo[3.2.1]octano;
exo-6-(3-(4-metilsulfonilbenziltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-
azabicyclo[3.2.1]octano;
exo-6-(3-(5,5,5-trifluoropentiltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-
azabicyclo[3.2.1]octano;
exo-6-(3-(3,3,3-trifluoropropiltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-
azabicyclo[3.2.1]octano;
endo-6-(3-(4-trifluorometoxibenziltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-
azabicyclo[3.2.1]octano;
endo-6-(3-(4-metilbenziltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
endo-6-(3-(4-fluorobenziltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
(5R,6R)-6-(3-propilsulfonilo-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
(5S,6S)-6-(3-propilsulfonilo-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
(5R,6R)-6-(3-(4-cianobenziltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
(5S,6S)-6-(3-(4-cianobenziltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
(5S,6R)-6-(3-propiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
(5R,6R)-6-(3-isohexiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
(5S,6S)-6-(3-isohexiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
(5R,6S)-6-(3-isohexiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
(5S,6R)-6-(3-(4,4,4-trifluorobutiltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-
azabicyclo[3.2.1]octano;
(5R,6S)-6-(3-(4,4,4-trifluorobutiltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-
azabicyclo[3.2.1]octano;
(5S,6R)-6-(3-(4-cianobenziltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
(5R,6S)-6-(3-(4-cianobenziltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
(5R,6S)-6-(3-propiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;
(5R,6R)-6-(3-(3,3,3-trifluoropropiltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-



azabicyclo[3.2.1]octano;

(5R,6R)-6-(3-(3-(2-tienilo)propiltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;

(5R,6R)-6-(3-(4,4,4-trifluorobutiltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;

(5R,6S)-6-(3-(3,3,3-trifluoropropiltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[3.2.1]octano;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Compostos particularmente preferidos para utilização no tratamento da ansiedade inclui:

3-(3-hexiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;

3-(3-(3-fenilpropiltio)-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo[2.2.2]octano;

3-(3-cloro-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo(2.2.2)octano;

(exo(+))-6-(3-cloro-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo(3.2.1)octano;

3-(3-etoxi-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo(2.2.2)octano;

3-(3-propoxi-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo(2.2.2)octano;

3-(3-butiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo(2.2.2)octano;

3-(3-pentiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo(2.2.2)octano;

endo(+)-6-(3-etiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo(3.2.1)octano;

endo(+)-6-(3-butiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo(3.2.1)octano;

exo(+)-6-(3-butiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo(3.2.1)octano;

3-(3-butoxi-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo(2.2.2)octano;

exo-3-(3-propiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo(2.2.1)heptano;

exo-3-(3-butiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo(2.2.1)heptano;

endo-3-(3-butiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo(2.2.1)heptano;

3-(3-etiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo(2.2.2)octano;

3-(3-propiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo(2.2.2)octano;

4-cloro-3-(3-propiloxi-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo(3.3.1)non-3-eno;

3-(3-isopentiloxi-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo(2.2.2)octano;
endo(+)-3-(3-propiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo(3.2.1)octano;
exo(+)-3-(3-propiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo(3.2.1)octano;
-)-3-(3-butiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo(2.2.2)octano;
(+)-3-(3-butiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo(2.2.2)octano;
e um seu sal farmaceuticamente aceitável.

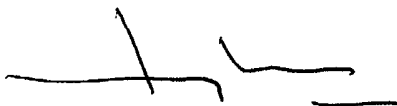
Compostos mais preferidos incluem os seguintes:

3-(3-butiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo(2.2.2)octano;
3-(3-pentiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo(2.2.2)octano;
endo($\pm$)-6-(3-etiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo(3.2.1)octano;
endo($\pm$)-6-(3-butiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo(3.2.1)octano;
exo($\pm$)-6-(3-butiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo(3.2.1)octano;
3-(3-propiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo(2.2.2)octano;
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Compostos que são particularmente preferidos incluem:

3-(3-butiltio-1,2,5-tiadiazol-4-ilo)-1-azabicyclo(2.2.2)octano;
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Lisboa, 7 de Junho de 2000

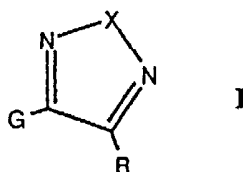


JORGE CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA

[Handwritten signature]

REIVINDICAÇÕES

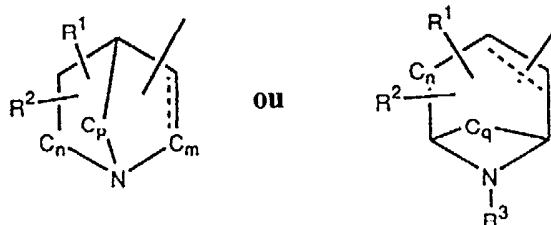
1. Utilização de um composto de fórmula I



em que

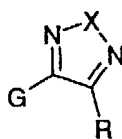
X é oxigénio ou enxofre;

R é hidrogénio, amino, halogénio, -CHO, -NO₂, -OR⁴, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R⁴, C₃₋₇-cicloalquilo, C₄₋₈-(cicloalquilalquilo), -Z-C₃₋₇-cicloalquilo, e -Z-C₄₋₈-(cicloalquilalquil) em que R⁴ é C₁₋₁₅-alquilo linear ou ramificado, C₂₋₁₅-alcenilo linear ou ramificado, C₂₋₁₅-alcinilo linear ou ramificado, cada um destes é opcionalmente substituído com um ou mais halogéneos, -CF₃, -CN, fenilo ou fenoxi em que fenilo ou fenoxi é opcionalmente substituído com halogénio, -CN, C₁₋₄-alquilo, C₁₋₄-alcoxi, -OCF₃, -CONH₂ ou -CSNH₂; ou R é fenilo ou benziloxicarbonilo, cada um deles é opcionalmente substituído com halogénio, -CN, C₁₋₄-alcoxi, -OCF₃, -CONH₂ ou -CSNH₂; ou R é -OR⁵Y, -SR⁵Y, -OR⁵ZY, -SR⁵ZY, -O-R⁴-Z-R⁵ ou -S-R⁴-Z-R⁵ em que Z é oxigénio ou enxofre, R⁵ é C₁₋₁₅-alcinilo linear ou ramificado, e Y é um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros contendo um a quatro átomo(s) de N, O ou S ou uma combinação deles, cujo grupo heterocíclico é opcionalmente substituído no átomo(s) de carbono ou hidrogénio com C₁₋₆-alquilo linear ou ramificado, fenilo ou benzilo, ou cujo grupo heterocíclico é opcionalmente fundido com um grupo fenilo; e G é seleccionado de um dos seguintes anéis de azabíciclo

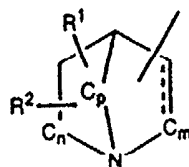


em que o anel de tiadiazole ou oxadiazole pode ser ligado em qualquer átomo de carbono do anel azabíclico; R^1 e R^2 podem estar presentes em qualquer posição, incluindo o ponto de ligação do anel de tiadiazole ou oxadiazole, e independentemente são hidrogénio, C_{1-5} -alquilo linear ou ramificado, C_{2-5} -alcenilo linear ou ramificado, C_{2-5} -alcinilo linear ou ramificado, C_{1-10} -alcoxi linear ou ramificado, C_{1-5} -alquilo linear ou ramificado substituído com $-OH$, OR^4 , halogéneo, $-NH_2$ ou carboxi; R^3 é H, C_{1-5} -alquilo linear ou ramificado, C_{2-5} -alcenilo linear ou ramificado ou C_{2-5} -alcinilo linear ou ramificado; n é 0, 1 ou 2; m é 0, 1 ou 2; p é 0, 1 ou 2; q é 1 ou 2; e ---- é uma ligação simples ou dupla; ou um seu sal farmacologicamente aceitável, para a produção de um medicamento para o tratamento da ansiedade.

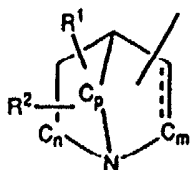
2. Utilização de um composto de fórmula I



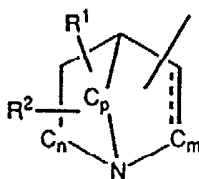
em que R é definido na reivindicação 1, e X é S, G é



em que n é 1, p é 1 ou 2 e m é 1 ou 2, e R^1 e R^2 são independentemente hidrogénio, metilo, metoxi, hidroxí, halogéneo ou amino; ou seu sal farmacêuticamente aceitável, para a produção de um medicamento para o tratamento da ansiedade.

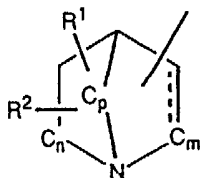


3. Utilização de um composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que X é S, G é



em que n é 1, p é 1 e m é 2, e R^1 e R^2 são hidrogénio; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

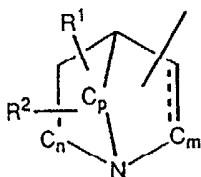
4. Utilização de um composto de fórmula I de acordo com reivindicação 1, em que X é S, G é



em que n é 1, p é 1 e m é 2, e R^1 e R^2 são hidrogénio e R^4 é C_{1-15} -alquilo linear ou

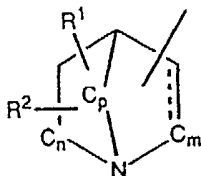
ramificado; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

5. Utilização de um composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que X é S, G é



em que n é 1, p é 1 e m é 2, e R¹ e R² são hidrogénio e R⁴ é C₄₋₁₅-alquilo linear; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

6. Utilização de um composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que X é S, G é



em que n é 1, p é 1 e m é 2, e R¹ e R² são hidrogénio e R⁴ é C₃₋₅-alquilo linear; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Lisboa, 7 de Junho de 2000

JORGE CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA