



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(11) Número de Publicação: **PT 1544201 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 487/04 (2006.01) **C07D 277/00** (2006.01)

C07D 277/34 (2006.01) **C07D 417/00** (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01) **C07D 487/00** (2006.01)

C07D 513/00 (2006.01) **C07D 513/04** (2006.01)

(22) Data de pedido: **2003.07.29**

(30) Prioridade(s): **2002.07.31 ES 2002018**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.06.22**

(45) Data e BPI da concessão: **2006.06.28**
011/2006

(73) Titular(es):

SCHWARZ PHARMA, S.L.

CASTELLANA 141 28046 MADRID

ES

(72) Inventor(es):

JOAQUIN DEL RIO ZAMBRANA

ES

DIANA FRECHILLA MANZO

ES

LUZ M. LOPEZ RODRIGUEZ

ES

BELLINDA BENHAMU SALAMA

ES

JOSÉ ANGEL FUENTES CUBERO

ES

(74) Mandatário:

JOSÉ RAUL DE MAGALHÃES SIMÕES

AV. ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 131, 7º - C 1700-173

LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **NOVOS DERIVADOS DE CICLOALCANODIONAS, MÉTODOS PARA A SUA PREPARAÇÃO E SUAS APLICAÇÕES FARMACOLÓGICAS**

(57) Resumo:

RESUMO

NOVOS DERIVADOS DE CICLOALCANODIONAS, MÉTODOS PARA A SUA PREPARAÇÃO E SUAS APLICAÇÕES FARMACOLÓGICAS.

A presente invenção refere-se a novos derivados de cicloalcanodionas que são agonistas do receptor de serotonina subtipo 5-HT_{1A} (5-hidroxitriptamina, 5-HT) e, conseqüentemente, são úteis no tratamento de estados patológicos para os quais um agonista destes receptores é indicado. São particularmente úteis como agentes neuroprotectores, de especial interesse no tratamento e profilaxia de danos cerebrais causados por enfarte traumático ou isquêmico. Em termos gerais, os referidos derivados de cicloalcanodionas correspondem à fórmula I:

DESCRIÇÃO

NOVOS DERIVADOS DE CICLOALCANODIONAS, MÉTODOS PARA A SUA PREPARAÇÃO E SUAS APLICAÇÕES FARMACOLÓGICAS.

ÁREA TÉCNICA DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a novos compostos químicos, sua preparação, formulações farmacêuticas que os contêm e à sua utilização em medicina, a presente invenção refere-se particularmente a novos derivados de cicloalcanodionas que são agonistas de receptores de serotonina do subtipo 5-HT_{1A} (5-hidroxitriptamina, 5-HT). Deste modo, são úteis no tratamento de estados patológicos para os quais um agonista destes receptores está indicado.

Em particular, os compostos da presente invenção são úteis como agentes neuroprotectores, o que lhes confere um interesse especial no tratamento e profilaxia de danos cerebrais devido a enfarte traumático ou isquémico.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

As possibilidades farmacológicas para o tratamento de acidente vascular cerebral agudo são muito limitadas; até ao momento, apenas a terapia trombóllica utilizando um activador plasminogénico de tecidos (t-PA) pode ser moderadamente eficaz. Apesar do dano primário celular

causado por isquémia não ser susceptível de tratamento, existe a possibilidade de actuar sobre a morte neural secundária na zona de penumbra, onde ocorrem uma série de processos que aumentam os danos. Entre eles, tem-se prestado particular atenção à libertação massiva de aminoácidos excitadores e, neste sentido, os fármacos que previnem a libertação de glutamato, antagonistas de receptores de glutamato, ambos os receptores NMDA e AMPA, são eficazes em diferentes modelos experimentais.

Presentemente são conhecidos 14 subtipos diferentes de receptores serotoninérgicos. Os receptores 5-HT_{1A}, sendo a localização dos mesmos pré-sináptica e pós-sináptica, são o alvo de um grupo de fármacos ansiolíticos e estão talvez também envolvidos nas acções de fármacos anti-depressivos específicos.

No documento ES 2052829 são divulgadas tetralinas de aminoetilo substituídas e heterocíclicos análogos como agonistas selectivos dos receptores serotoninérgicos do subtipo 5-HT_{1A}. Um dos produtos divulgados no referido documento, BAYx3702, demonstrou experimentalmente, tanto *in vitro* (Suchanek *et al.*, 1998; Ahlemeyer *et al.*, 1999) como *in vivo* (Schaper *et al.*, 2000; Torup *et al.*, 2000; Kline *et al.*, 2001), o seu efeito neuroprotector devido à sua acção agonista no receptor 5-HT_{1A}.

O pedido de patente espanhol número 200102113, dos mesmos autores da presente invenção, divulgam uma série de compostos que se comportam como agonistas puros do receptor 5-HT_{1A} embora apenas com potência moderada,

enquanto que a sua acção neuroprotectora pode apenas ser demonstrada utilizando culturas neurais primárias de rato.

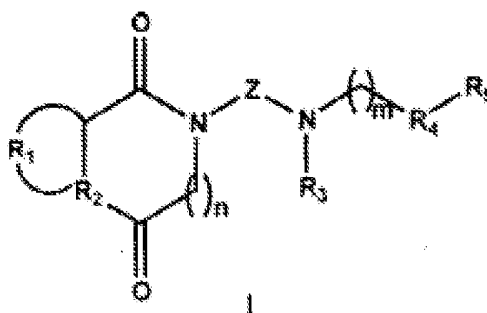
O efeito neuroprotector dos agonistas do receptor 5-HT_{1A} pode ser devido a diferentes mecanismos entre os quais é dado ênfase à hiperpolarização na activação dos canais de K⁺, inibição da libertação de glutamato (Matsuyama *et al.*, 1996; Mauler *et al.*, 2001) e ao aumento na expressão de neurotrofina BDNF (Galter *et al.*, 2000).

Os dados acima mencionados permitem prever uma nova aplicação para os compostos com a capacidade de activação de receptores 5-HT_{1A}, nomeadamente, a sua utilização no tratamento de dano cerebral associado com processos de isquémia/hipoxia ou acidentes traumáticos. Deste modo, é de grande interesse possuir novos compostos agonistas dos receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} os quais possuem efeitos neuroprotector e os quais podem proporcionar tratamento eficaz contra dano cerebral associado com processos de isquémia/hipoxia ou lesões traumáticas crânio-cerebrais.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

A presente invenção, como indicado no princípio, refere-se a novos derivados de cicloalcanodionas, ao seu processo de preparação e suas aplicações farmacológicas.

Num primeiro aspecto da presente invenção, os referidos derivados de cicloalcanodionas são caracterizados por corresponderem à fórmula geral I:



em que:

R_1 é seleccionado do grupo constituído por H, -
 $(CH_2)_3-$, - $(CH_2)_4-$, - CH_2-S-CH_2 , - $S-CH_2-CH_2-$;

R_2 é seleccionado do grupo constituído por N, S;

n possui o valor de 0 ou 1;

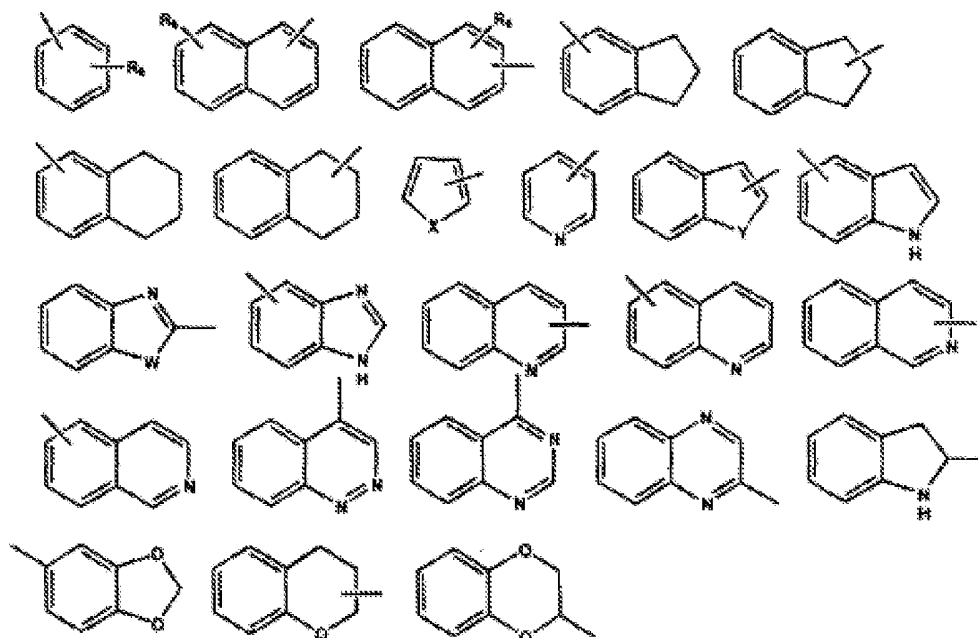
Z é seleccionado do grupo constituído por alquilo C_2-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} ;

R_3 é seleccionado do grupo constituído por H, alquilo C_1-C_{10} , arilo, aralquilo;

m possui o valor de 0 a 2;

R_4 é seleccionado do grupo constituído por O, CH_2 ;

R_5 é seleccionado do grupo constituído por:



em que:

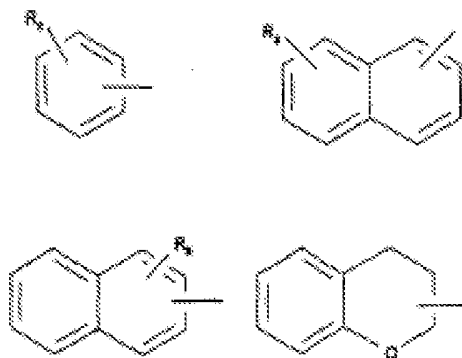
R_6 é seleccionado do grupo constituído por H, alquilo C_1-C_5 , alcoxilo C_1-C_5 , OH, F, Cl, Br, I;

X é seleccionado do grupo constituído por O, S, NH, NCH_3 ;

Y é seleccionado do grupo constituído por O, NH;

W é seleccionado do grupo constituído por S, NH.

Numa forma de realização preferida da presente invenção, os compostos de fórmula (I) são aqueles em que: Z representa um grupo alquilo C₂-C₁₀, e R₅ é seleccionado do grupo constituído por:



em que as definições de R₁, R₂, R₃, n, m, R₄ e R₆ são idênticas às previamente realizadas.

São ainda mais preferidos compostos de fórmula (I) em que:

Z é butilo, R₃ é H, e R₅ é seleccionado do grupo constituído por:



em que as definições de R₁, R₂, n, m, R₄ e R₆ são idênticas às previamente realizadas.

A menos que de outro modo indicado, os grupos alquilo referidos na presente invenção, assim como os resíduos alquilo de outros grupos referidos na presente invenção (e.g., alcoxilo), podem ser lineares ou ramificados, e podem também ser cíclicos (e.g., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo ou ciclo-hexilo), ou lineares ou ramificados e conter estes resíduos cíclicos.

A menos que de outro modo indicado, os grupos alquenilo referidos na presente invenção são lineares (e.g. 1-propenilo, 2-butenilo) e as suas formas isoméricas.

A menos que de outro modo indicado, os grupos alquinilo referidos na presente invenção são lineares (e.g., 2-butinilo).

O termo arilo inclui qualquer grupo aromático monocíclico contendo entre 5 e 12 átomos de carbono, opcionalmente interrompido por um ou vários heteroátomos seleccionados entre N, O ou S.

O termo aralquilo refere-se a um grupo arilo ligado a um grupo alquilo previamente definido, tal como benzilo ou fenetilo.

No âmbito da presente invenção, os compostos de acordo com a invenção podem possuir vários átomos de carbono assimétricos e, desse modo, possuir várias formas estereoquímicas. Os compostos de acordo com a invenção

podem também estar na forma dos seus sais. De um modo geral, os seus sais com ácidos inorgânicos ou orgânicos podem ser mencionados.

No âmbito da presente invenção, esses sais que são fisiologicamente compatíveis serão preferíveis. São particularmente preferidos, por exemplo, os sais com ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metano sulfónico, ácido etano sulfónico, ácido *o*-tolueno sulfónico, ácido *m*-tolueno sulfónico, ácido *p*-tolueno sulfónico, ácido benzeno sulfónico, ácido *o*-naftaleno sulfónico, ácido *m*-naftaleno sulfónico, ácido *p*-naftaleno sulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico ou ácido benzóico.

Os compostos com acção agonista potente no receptor 5-HT_{1A} divulgados na presente invenção representam, deste modo, produtos eficazes para tratar doenças do sistema nervoso central que incluem distúrbios de ansiedade, diferentes formas de depressão e distúrbios mistos de ansiedade-depressão, tais como, distúrbios compulsivos, fobias, bulimia, etc. São também adequados para profilaxia e tratamento de danos neurais em episódios de enfarte cerebral, na promoção de sobrevivência de células localizadas na zona de penumbra envolvendo o foco isquémico.

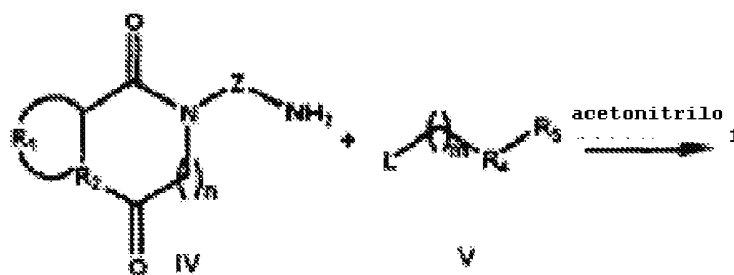
Os novos produtos activos podem ser transformados de um modo conhecido em formulações comuns, tais como comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas, pílulas, granulados, micro-grânulos, aerossóis, xaropes, emulsões, suspensões e soluções, com a utilização de excipientes ou solventes inertes não-tóxicos farmacologicamente adequados. Neste caso, o composto terapeuticamente activo deve estar presente numa concentração de aproximadamente 0,5 a 90% por peso da mistura total e, i.e., em quantidades suficientes para atingir o intervalo de dosagem indicado.

Os compostos aqui divulgados são agonistas puros de receptores 5-HT_{1A}, que foram demonstrados por estudos funcionais adequados. Consequentemente, os compostos sujeito da presente invenção têm um efeito protector na morte neural de um carácter apoptótico ou necrótico, induzida por privação de soro ou por glutamato em culturas neurais.

De acordo com outro aspecto da presente invenção, são proporcionados dois processos alternativos para a preparação dos compostos de fórmula geral I: por reacção de derivados de halogénio intermediários II (L = Cl, Br) com aminas adequadas II em acetonitrilo como solvente de reacção (Esquema I em baixo), ou por reacção de aminas intermediárias IV com derivados de halogénio V adequados (L = Cl, Br) em acetonitrilo como solvente de reacção (Esquema II em baixo).



Esquema I

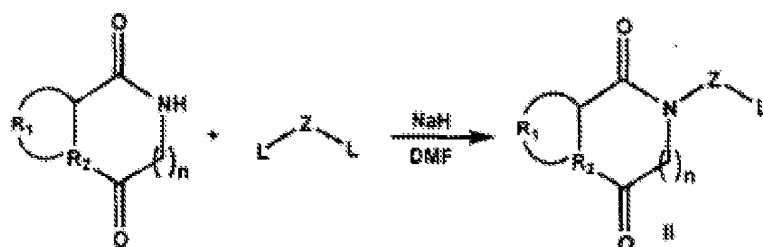


Esquema II

Os compostos com R_3 diferente de H são produzidos por alquilação dos análogos em que R_3 é hidrogénio.

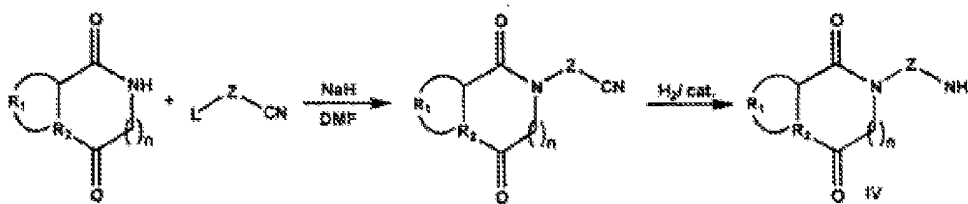
As definições de R_1 , R_2 , n , Z , m , R_4 e R_5 nestes esquemas são idênticas às efectuadas anteriormente para os produtos da invenção.

Os intermediários de fórmula II são obtidos fazendo reagir hidantoína, dicetopiperazina ou imida cíclica com o derivado adequado de halogénio na presença de hidreto de sódio e N,N-dimetilformamida como solvente de reacção, como representado no Esquema III.



Esquema III

Os intermediários de fórmula IV são obtidos fazendo reagir hidantoína, dicetopiperazina ou imida cíclica com o halonitrilo adequado na presença de hidreto de sódio e N,N-dimetilformamida como solvente de reacção, e subsequente hidrogenação catalítica, como representado no Esquema IV.



Esquema IV

Alguns dos intermediários III e V estão disponíveis comercialmente. É também possível obter os referidos

intermediários seguindo os procedimentos divulgados na literatura ou por vias sintéticas convencionais.

Os produtos finais foram caracterizados estruturalmente por técnicas de IV, RMN e análise quantitativa elementar. Para manuseamento mais fácil, quando o produto final não é cristalino é transformado num sal farmaceuticamente aceitável, derivado de um ácido inorgânico ou orgânico.

A afinidade *in vitro* dos compostos de fórmula geral I nos receptores cerebrais 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₇, α_1 e D₂ foi avaliada por testes de deslocação de radioligando. Foram utilizados os seguintes ligandos e tecidos específicos:

- (a) receptores 5-HT_{1A}, [³H]-8-OH-DPAT, córtex cerebral de rato;
- (b) receptores 5-HT_{2A}, [³H]cetanserina, córtex cerebral de rato;
- (c) receptores 5-HT₃, [³H]LY 278584, córtex cerebral de rato;
- (d) receptores 5-HT₄, [³H]GR 113808, striatum de rato;
- (e) receptores 5-HT₇, [³H]-5-CT, hipotálamo de rato;
- (f) receptores α_1 , [³H]prazosina, córtex cerebral de rato;
- (g) receptores D₂, [³H]espiperona, striatum de rato.

O carácter funcional (agonista/antagonista) dos compostos da presente invenção, foi estudado *in vitro*

determinando a inibição do efeito estimulante de forskolina em ciclase de adenilato numa linha celular transfectada com o receptor 5-HT_{1A}, comparando ocasionalmente o efeito obtido com o teste de fixação de [³⁵S]GTP_γS com secções anteriores de cérebro de rato assim como o efeito hiperpolarizador na área do hipocampo CA1, e estudando ainda, *in vivo*, o carácter agonista de 5-HT_{1A} dos novos compostos por análise dos efeitos comportamentais típicos assim como da hipotermia, e avaliando a prevenção destes efeitos pelo antagonista selectivo WAY-100635.

Além disso, a actividade neuroprotectora dos compostos divulgados na presente invenção foi estudada, considerando a sua capacidade para prevenir a morte celular, de natureza necrótica ou apoptótica, em culturas neurais primárias e estudando *in vivo* a prevenção de morte neural na área do hipocampo CA1 de gerbilos após isquémia global transitória assim como a redução em volume do enfarte cerebral após oclusão permanente na artéria cerebral média em ratos.

A presente invenção é ilustrada com os seguintes exemplos não limitativos.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1: Síntese dos compostos de fórmula geral I.
Processo Geral.

Adiciona-se gota a gota a amina intermediária III ou IV a 1,5 mmol dissolvida em 2 mL de acetonitrilo, uma solução de derivado de halogênio II ou V a 1,0 mmol em 1,5 mL de acetonitrilo. A mistura de reação é aquecida a 60 °C com agitação durante 6-24 horas (t.l.c.). Após arrefecimento, o solvente é removido a pressão reduzida, o resíduo é dissolvido em cloreto de metileno (20 mL) e é lavado com uma solução aquosa de carbonato de potássio a 20%. De seguida, a fase orgânica é seca sobre Na₂SO₄ anidro e o solvente é removido a pressão reduzida. O óleo resultante é purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, obtendo-se o produto final na forma de uma base livre. O composto é isolado na forma de um cloridrato e purificado por recristalização. Os dados espectroscópicos de IV e RMN correspondem à base livre.

(±)-2-[4-[(Croman-2-il)metilamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolol[1,2-c]imidazol, 1.

Cromatografia: tolueno/metanol, 9:1. Rendimento: 35%. IV (CHCl₃, cm⁻¹): 1772, 1709, 1581, 1489, 1443. ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,47-1,86 (m, 5H), 1,91-2,12 (m, 4H), 2,16-2,34 (m, 1H), 2,64-2,92 (m, 6H), 3,16-3,28 (m, 1H), 3,48 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,66 (dt, *J* = 11,2; 7,3 Hz, 1H), 4,05 (dd, *J* = 9,1; 7,3 Hz, 1H), 4,11-4,18 (m, 1H), 6,81 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,00-7,10 (m, 2H). ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 24,6; 25,6; 25,8; 26,9; 27,1; 27,5; 38,7; 45,4; 49,3; 54,1; 63,2; 75,0; 116,7; 120,1; 121,9; 127,1; 129,4; 154,5; 160,8; 173,9. Análise calculada para

$C_{21}H_{24}N_2O_4S.HCl$: C, 57,72; H, 5,77; N, 6,41, encontrado: C, 57,64; H, 5,96; N, 6,19.

EXEMPLO 2: $(\pm)$ -2-[4-[(Croman-2-il)metilamino]butil]-1,3-dioxoper-hidroimidazo[1,5-b]tiazol, 2.

Cromatografia: tolueno/etanol, 9,5:0,5. Rendimento: 43%; p.f. 149-151 °C (acetato de etilo). IV ($CHCl_3$, cm^{-1}): 3400, 1770, 1718, 1610, 1558, 1488. 1H -RMN ($CDCl_3$, δ): 1,48-1,86 (m, 5H), 2,01-2,10 (m, 1H), 2,59-3,18 (m, 9H), 3,53 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,95-4,27 (m, 1H), 4,49 (dd, 1H, $J = 12,0$; 6,0 Hz), 5,08 (s, 1H), 6,56-6,92 (m, 2H), 7,03-7,13 (m, 2H). ^{13}C -RMN ($CDCl_3$, δ): 23,9; 24,4; 25,5; 25,9; 32,7; 39,1; 48,4; 54,0; 58,3; 63,2; 74,8; 116,7; 120,0; 122,0; 127,1; 129,4; 154,6; 159,6; 171,6. Análise calculada para $C_{19}H_{24}N_3O_3S.HCl$: C, 55,40; H, 6,36; N, 10,20, encontrado: C, 55,38; H, 6,44; N, 9,87.

EXEMPLO 3: $(\pm)$ -2-[4-[(Croman-2-il)metilamino]butil]-1,3-dioxoper-hidroimidazo[1,5-c]-tiazol, 3.

Cromatografia: tolueno/etanol, 9,5:0,5. Rendimento: 38%; p.f. 142-144 °C (acetato de etilo). IV ($CHCl_3$, cm^{-1}): 3400, 3500, 1770, 1716, 1582, 1540, 1508. 1H -RMN ($CDCl_3$, δ): 1,49-1,74 (m, 5H), 1,98-2,05 (m, 1H), 2,60-2,84 (m, 6H), 3,12 (dd, $J = 11,7$; 5,8 Hz, 1H), 3,33 (dd, $J = 13,5$; 8,5 Hz, 1H), 3,52 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,12 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 4,22-4,28 (m, 1H), 4,33 (dd, $J = 8,5$; 5,8 Hz, 1H), 5,01 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 6,77-6,88 (m, 2H), 7,04-

7,13 (m, 2H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ): 23,8; 24,4; 25,6; 25,9; 32,7; 39,1; 49,2; 54,1; 58,2; 64,4; 74,2; 116,7; 120,3; 122,0; 127,1; 129,5; 154,5; 159,6; 171,9. Análise calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}.\text{HCl}$: C, 55,40; H, 6,36; N, 10,20, encontrado: C, 55,02; H, 6,44; N, 9,85.

EXEMPLO 4: ($\pm$)-3-[4-[(Croman-2-il)metilamino]butil]-2,4-dioxotiazolidina, 4.

Cromatografia: tolueno/etanol, 9,5:0,5. Rendimento: 45%; p.f. 126-127 °C (acetato de etilo). IV (CHCl_3 , cm^{-1}): 3400, 1750, 1683, 1608, 1558, 1508. ^1H -RMN (CDCl_3 , δ): 1,47-1,76 (m, 5H), 2,01-2,06 (m, 1H), 2,57-3,01 (m, 6H), 3,62 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 4,10-4,25 (m, 1H), 6,74-6,83 (m, 2H), 7,01-7,08 (m, 2H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ): 24,2; 24,5; 25,3; 25,9; 33,7; 41,8; 54,2; 58,4; 74,3; 116,7; 120,0; 122,0; 127,1; 129,5; 154,5; 171,4; 171,8. Análise calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}.\text{HCl}$: C, 55,05; H, 6,25; N, 7,55, encontrado: C, 54,98; H, 6,33; N, 7,15.

EXEMPLO 5: ($\pm$)-3-[5-[(Croman-2-il)metilamino]pentil]-2,4-dioxotiazolidina, 5.

Cromatografia: tolueno/etanol, 20:1 $\rightarrow$ 8:2. Rendimento: 38%; p.f. 172-174 °C (clorofórmio/acetato de etilo). IV (CHCl_3 , cm^{-1}): 1751, 1682, 1683, 1608, 1581, 1488, 1456. ^1H -RMN (CDCl_3 , δ): 1,25-2,04 (m, 8H), 2,67 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,75-2,94 (m, 4H), 3,63 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 4,08-4,17 (m, 1H), 6,78-6,85 (m, 2H), 7,01-7,11 (m, 2H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ): 24,4; 24,6;

25,7; 27,4; 29,4; 33,7; 42,0; 49,6; 54,2; 75,0; 116,7; 120,2; 122,0; 127,2; 129,5; 154,6; 171,4; 171,7. Análise calculada para $C_{18}H_{24}N_2O_3S.HCl$: C, 56,17; H, 6,55; N, 7,28, encontrado: C, 55,49; H, 6,49; N, 7,10.

EXEMPLO 6: (±)-3-[6-[(Croman-2-il)metilamino]hexil]-2,4-dioxotiazolidina, 6.

Cromatografia: tolueno/etanol, 20:1. Rendimento: 30%; p.f. 175-177 DEG C (clorofórmio/acetato de etilo). IV ($CHCl_3$, cm^{-1}): 3416, 3321, 1751, 1670, 1608, 1581, 1489, 1456. 1H -RMN ($CDCl_3$, δ): 1,25-2,01 (m, 10H), 2,66 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,76-2,95 (m, 4H), 3,62 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 4,09-4,19 (m, 1H), 6,78-6,85 (m, 2H), 7,01-7,11 (m, 2H). ^{13}C -RMN ($CDCl_3$, δ): 24,6; 25,7; 26,6; 26,8; 27,5; 29,8; 33,7; 42,0; 49,8; 54,2; 75,1; 116,7; 120,2; 122,0; 127,2; 129,5; 154,6; 171,4; 171,7. Análise calculada para $C_{19}H_{26}N_2O_3S.HCl$: C, 57,18; H, 6,82; N, 7,02, encontrado: C, 56,78; H, 6,72; N, 6,94.

EXEMPLO 7: 2-[4-[(Naft-1-il)metilamino]butil]-1,3-dioxoper-hidropirrolo[1,2-c]imidazol, 7.

Cromatografia: acetato de etilo. Rendimento. 42%; p.f. 150-153 °C (clorofórmio/hexano). IV ($CHCl_3$, cm^{-1}): 3300-3500, 1770, 1708, 1696, 1510, 1442, 1416. 1H -RMN ($CDCl_3$, δ): 1,48-1,71 (m, 5H), 1,99-2,08 (m, 2H), 2,16-2,24 (m, 1H), 2,74 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,16-3,24 (m, 1H), 3,47 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,64 (dt, $J = 11,1$; 7,8 Hz, 1H), 4,02 (dd, $J = 9,3$; 7,8 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H),

7,37-7,54 (m, 4H), 7,74 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,82-7,85 (m, 1H), 8,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ): 25,9; 27,0; 27,2; 27,5; 38,8; 45,5; 49,3; 51,6; 63,3; 123,6; 125,4; 125,6; 125,9; 126,1; 127,7; 128,7; 131,8; 133,9; 136,0; 160,9; 173,9. Análise calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$: C, 65,02; H, 6,76; N, 10,83, encontrado: C, 64,53; H, 6,71; N, 10,44.

EXEMPLO 8: 2-[4-[(Naft-2-il)metilamino]butil]-1,3-dioxoper-hidropirrolo[1,2-c]imidazol, 8.

Cromatografia: clorofórmio/metanol, 9:1. Rendimento: 25%; p.f. 125-127 °C (acetato de etilo). IV (CHCl_3 , cm^{-1}): 3417, 1769, 1707. ^1H -RMN (CDCl_3 , δ): 1,52-1,80, 1,92-2,23 (m, 3H), 2,80 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,13-3,25 (m, 1H), 3,42 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,56-3,74 (m, 1H), 4,06-4,13 (m, 3H), 5,19 (sa, 1H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,61 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,78-7,92 (m, 4H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ): 25,2; 26,8; 27,3; 29,5; 37,8; 45,3; 46,2; 51,5; 63,2; 126,3; 126,4; 126,7; 127,5; 127,8; 128,6; 129,0; 130,0; 132,9; 133,0; 160,5; 173,8. Análise calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 62,14; H, 6,95; N, 10,35. Encontrado: C, 62,54; H, 7,06; N, 9,95.

EXEMPLO 9: 2-[4-[2-(Naft-1-il)etilamino]butil]-1,3-dioxoper-hidropirrolo[1,2-c]imidazol, 9.

Cromatografia: acetato de etilo/etanol, 1:1. Rendimento: 48%; p.f. 95-97 °C (acetato de etilo). IV (CHCl_3 , cm^{-1}): 3400 (NH), 1770, 1710. ^1H -RMN (CDCl_3 , δ):

1,56-1,78 (m, 5H), 2,00-2,28 (m, 3H), 2,72 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,02 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,11-3,38 (m, 3H), 3,48 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,63-3,74 (m, 1H), 4,01-4,10 (m, 1H), 7,37-7,54 (m, 4H), 7,71-7,76 (m, 1H), 7,82-7,86 (m, 1H), 7,08-7,13 (m, 1H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ): 27,9; 27,0; 27,1; 27,6; 33,4; 37,8; 45,5; 49,3; 50,4; 63,3; 123,7; 125,5; 125,9; 126,6; 127,0; 128,8; 132,0; 134,0; 136,0; 160,8; 174,0. Análise calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 62,92; H, 7,20; N, 10,01, encontrado: C, 63,40; H, 7,09; N, 9,61.

EXEMPLO 10: 3-[4-[2-(Naft-1-il)etilamino]butil]-2,4-dioxotiazolidina, 10.

Cromatografia: acetato de etilo. Rendimento: 37%; p.f. 128-129 °C (acetato de etilo). IV (CHCl_3 , cm^{-1}): 1751, 1682, 1682, 1510. ^1H -RMN (CDCl_3 , δ): 1,52-1,63 (m, 4H), 2,70 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,94 (s, 1H), 3,03 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,32 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H) 3,62 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 7,33-7,55 (m, 4H), 7,71-7,75 (m, 1H), 7,83-7,88 (m, 1H), 8,04-8,08 (m, 1H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ): 25,4; 26,3; 32,7; 33,8; 41,7; 48,7; 49,9; 123,7; 125,7; 125,8; 126,1; 126,8; 127,3; 128,9; 131,0; 134,0; 135,4; 171,0; 171,5. Análise calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. HCl: C, 60,82; H, 6,85; N, 7,09, encontrado: C, 62,87; H, 6,45; N, 6,90.

EXEMPLO 11: 2-[4-[2-(Naft-2-il)etilamino]butil]-1,3-dioxoper-hidropirrolol[1,2-c]imidazol, 11.

Cromatografia: acetato de etilo/etanol, 9:1. Rendimento: 25%; p.f. 130-132 °C (acetato de etilo). IV (CHCl₃, cm⁻¹): 3421, 1769, 1705. ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,59-1,89 (m, 5H), 2,03-2,27 (m, 3H), 2,98 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 3,01-3,32 (m, 5H), 3,47 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,57-3,77 (m, 1H), 4,05 (dd, *J* = 9,3; 7,3 Hz, 1H), 6,29 (sa, 1H), 7,32-7,48 (m, 3H), 7,68-7,80 (m, 4H). ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 25,4; 27,1; 27,5; 31,2; 33,1; 37,9; 45,5; 47,1; 49,1; 63,4; 125,5; 125,8; 126,2; 126,9; 127,4; 127,6; 128,6; 131,8; 133,5; 139,5; 160,7; 174,1. Análise calculada para C₂₂H₂₇N₃O₂.HCl.H₂O: C, 62,92; H, 7,20; N, 10,01, encontrado: C, 63,34; H, 7,46; N, 9,65.

EXEMPLO 12: 2-[4-[2-(Fenoxi)etilamino]butil]-1,3-dioxoper-hidropirrolo[1,2-*c*]imidazol, 12.

Cromatografia: tolueno/etanol, 9,5:0,5. Rendimento: 54%. p.f. 145-147 °C (acetato de etilo). IV (CHCl₃, cm⁻¹): 3315, 1770, 1709, 1599, 1587, 1497. ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,47-1,77 (m, 6H), 1,98-2,29 (m, 3H), 2,70 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,99 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,23 (ddd, *J* = 11,2; 7,6; 5,2 Hz, 1H), 3,49 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,67 (dt, *J* = 11,2; 7,6 Hz, 1H), 4,02-4,10 (m, 3H), 6,87-6,98 (m, 3H), 7,23-7,32 (m, 2H). ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 26,0; 27,1; 27,3; 27,7; 38,9; 45,7; 48,9; 49,4; 63,4; 67,3; 114,7; 121,0; 129,6; 158,3; 160,7; 174,0. Análise calculada para C₁₈H₂₅N₃O₃.HCl: C, 58,77; H, 7,12; N, 11,42, encontrado: C, 58,79; H, 7,04; N, 11,16.

EXEMPLO 13: 3-[4-[2-(Fenoxi)etilamino]butil]-2,4-dioxotiazolidina, 13.

Cromatografia: acetato de etilo -> acetato de etilo/etanol, 9:1. Rendimento: 37%; p.f. 173-174 °C (acetato de etilo). IV (CHCl₃, cm⁻¹): 3413, 3327, 1751, 1685, 1599, 1587, 1497. ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,48-1,72 (m, 4H), 2,70 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 4,06 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 6,88-6,98 (m, 3H), 7,23-7,32 (m, 2H). ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 25,4; 27,1; 33,7; 41,8; 48,8; 49,1; 67,1; 114,5; 120,8; 129,4; 158,8; 171,4; 171,5. Análise calculada para C₁₅H₂₀N₂O₃S.HCl: C, 52,17; H, 6,14; N, 8,12, encontrado: C, 51,77; H, 6,04; N, 8,10.

EXEMPLO 14: 2-[4-[2-(Naft-1-oxi)etilamino]butil]-1,3-dioxoper-hidropirrolol[1,2-c]imidazol, 14.

Cromatografia: acetato de etilo -> acetato de etilo/etanol, 9:1. Rendimento: 43%; p.f. 163-164 °C (acetato de etilo). IV (CHCl₃, cm⁻¹): 3354, 1771, 1707, 1582, 1508. ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,58-1,77 (m, 5H), 1,93-2,30 (m, 3H), 2,86 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,15-3,27 (m, 3H), 3,49 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,60-3,73 (m, 1H), 4,05 (dd, J = 9,0; 7,3 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 6,80 (dd, J = 8,5; 1,2 Hz, 1H), 7,31-7,53 (m, 4H), 7,75-7,83 (m, 1H), 8,22-8,28 (m, 1H). ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 25,7; 26,3; 27,0; 27,5; 38,5; 45,5; 48,3; 48,8; 63,3; 66,7; 104,9; 120,6; 121,9; 125,3; 125,8; 126,4; 127,5; 125,5; 134,5; 154,3; 160,8; 174,0. Análise calculada para

$C_{22}H_{27}N_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$: C, 60,61; H, 6,94; N, 9,64, encontrado: C, 61,00; H, 6,57; N, 9,46.

EXEMPLO 15: 3-[4-[2-(Naft-1-oxi)etilamino]butil]-2,4-dioxotiazolidina, 15.

Cromatografia: acetato de etilo $\rightarrow$ acetato de etilo/etanol, 9:1. Rendimento: 46%; p.f. 149-151 °C (acetato de etilo). IV ($CHCl_3$, cm^{-1}): 3332, 1684, 1582, 1508. 1H -RMN ($CDCl_3$, δ): 1,58-1,70 (m, 4H), 2,81 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,17 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,65 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 4,27 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 6,81 (dd, $J = 7,1; 1,5$ Hz, 1H), 7,30-7,56 (m, 4H), 7,75-7,83 (m, 1H), 8,22-8,38 (m, 1H). ^{13}C -RMN ($CDCl_3$, δ): 25,3; 26,7; 33,7; 41,7; 48,5; 48,9; 67,1; 104,9; 120,5; 121,9; 125,2; 125,8; 126,4; 127,5; 125,6; 134,5; 154,4; 171,4; 171,5. Análise calculada para $C_{19}H_{22}N_2O_3S \cdot HCl$: C, 57,79; H, 5,87; N, 7,09, encontrado: C, 57,75; H, 5,79; N, 6,59.

EXEMPLO 16: 2-[4-[(Benzimidazol-2-il)metilamino]butil]-1,3-dioxoper-hidropirrolo[1,2-c]imidazol, 16.

Cromatografia: tolueno/etanol, 9,5:0,5. Rendimento: 50%; p.f. 208-210 °C (acetato de etilo). IV ($CHCl_3$, cm^{-1}): 3400, 1775, 1714. 1H -RMN ($CDCl_3$, δ): 1,42-1,70 (m, 5H), 1,92-2,28 (m, 3H), 2,63 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,13-3,25 (m, 1H), 3,43 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,55-3,64 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 7,10-7,18 (m, 2H), 7,47-7,53 (m, 2H). ^{13}C -RMN ($CDCl_3$, δ): 25,4; 26,2; 27,0; 27,5; 38,4; 45,4; 47,6; 48,5; 63,3; 115,0; 122,0; 139,0; 154,0; 160,8; 174,0.

EXEMPLO 17: 2-[4-[(o-Metoxifenil)metilamino]butil]-1,3-dioxoper-hidropirrolo[1,2-c]imidazol, 17.

Cromatografia: acetato de etilo/hexano. Rendimento: 42%; óleo. IV (CHCl_3 , cm^{-1}): 3016-2837, 1770, 1706, 1600, 1492, 1442, 1415, 1242. ^1H -RMN (CDCl_3 , δ): 1,47-1,72 (m, 3H), 1,95-2,09 (m, 2H), 2,17-2,28 (m, 1H), 2,59 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,18-3,26 (m, 1H), 3,45 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,65 (dt, $J = 11,1$; 7,9 Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,04 (dd, $J = 9,3$; 7,9 Hz, 1H), 6,83-6,91 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 2H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ): 24,4; 26,0; 27,0; 27,5; 38,9; 45,5; 47,1; 53,3; 63,3; 110,1; 120,3; 127,1; 130,3; 157,5; 160,9; 174,0. Análise calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 3/2 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 54,88; H, 7,16; N, 10,67, encontrado: C, 54,52; H, 7,09; N, 10,52.

EXEMPLO 18: 2-[4-[2-(o-Metoxifenil)etilamino]butil]-1,3-dioxoper-hidropirrolo[1,2-c]imidazol, 18.

Cromatografia: acetato de etilo/hexano. Rendimento. 25%; p.f. 160-162 °C (clorofórmio/hexano). IV (CHCl_3 , cm^{-1}): 3018-2899, 1770, 1709, 1495, 1443, 1418, 1244. ^1H -RMN (CDCl_3 , δ): 1,60-1,77 (m, 5H), 1,96-2,27 (m, 3H), 2,75 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,92 (s, 4H), 3,15-3,27 (m, 1H), 3,45 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,65 (dt, $J = 11,0$; 7,6 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,05 (dd, $J = 9,0$; 7,3 Hz, 1H), 4,62 (sa, 1H), 6,80-6,89 (m, 2H), 7,13-7,22 (m, 2H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ): 25,6; 27,0; 27,5; 27,5; 29,7; 38,4; 45,5; 48,3; 48,7; 55,2; 63,3; 110,3; 120,5; 127,2; 127,7; 130,4; 157,5; 160,7; 173,9. Análise calculada para

$C_{19}H_{26}N_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$: C, 57,20; H, 7,33; N, 10,53,
encontrado: C, 57,43; H, 7,03; N, 10,41.

EXEMPLO 19: 2-[4-[3-(o-Metoxifenil)propilamino]butil]-
1,3-dioxoper-hidropirrolo[1,2-c]imidazol, 19.

Cromatografia: tolueno/metanol. Rendimento: 52%;
óleo. IV ($CHCl_3$, cm^{-1}): 3018-2700, 1772, 1709, 1492, 1442,
1418, 1244. 1H -RMN ($CDCl_3$, δ): 1,60-1,81 (m, 5H), 1,93-
2,34 (m, 5H), 2,67 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,77 (m, 4H),
3,16-3,28 (m, 1H), 3,46 (t, $J = 6,6$ Hz), 3,67 (dt, $J =$
11,1; 7,6 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,07 (dd, $J = 9,3$; 7,3
Hz, 1H), 6,81-6,90 (m, 2H), 7,10-7,21 (m, 2H). ^{13}C -RMN
($CDCl_3$, δ): 24,9; 25,6; 27,1; 27,5; 27,6; 27,9; 38,3;
45,6; 48,1; 48,4; 55,4; 63,4; 110,4; 120,6; 127,4; 129,3;
130,0; 157,4; 160,8; 174,0. Análise calculada para
 $C_{20}H_{28}N_3O_3 \cdot HCl \cdot 3/2H_2O$: C, 56,93; H, 7,64; N, 9,93,
encontrado: C, 57,23; H, 7,21; N, 9,40.

EXEMPLO 20: 2-[4-[4-(o-Metoxifenil)butilamino]butil]-1,3-
dioxoper-hidropirrolo[1,2-c]imidazol, 20.

Cromatografia: clorofórmio/metanol, 9,5:0,5.
Rendimento: 27% (óleo). IV ($CHCl_3$, cm^{-1}): 3700, 1770,
1709, 1601, 1443, 1495, 1585, 1215. 1H -RMN ($CDCl_3$, δ):
1,58-1,74 (m, 9H), 2,01-2,11 (m, 2H), 2,17-2,27 (m, 1H),
2,60 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,65-2,570 (m, 4H), 3,18-3,26
(m, 1H), 3,46 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,66 (dt, $J = 11,2$;
7,6 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,05 (dd, $J = 9,0$; 7,6 Hz,
1H), 6,80-6,87 (m, 2H), 7,09-7,17 (m, 2H). ^{13}C -RMN ($CDCl_3$,

δ): 23,4; 25,2; 26,3; 27,0; 27,4; 29,6; 37,8; 45,4; 47,1; 47,8; 55,1; 63,4; 110,1; 120,3; 127,1; 129,7; 129,9; 157,2; 160,6; 173,9. Análise calculada para $C_{21}H_{31}N_3O_3 \cdot HCl \cdot 3/2H_2O$: C, 60,31; H, 7,95; N, 10,05, encontrado: C, 60,70; H, 7,56; N, 9,77.

EXEMPLO 21: 2-[3-[3-(o-Metoxifenil)propilamino]propil]-1,3-dioxoper-hidropirrolo[1,2-c]imidazol, 21.

Cromatografia: clorofórmio/metanol, 9,5:0,5.
 Rendimento: 27% (óleo). IV ($CHCl_3$, cm^{-1}): 3700, 1770, 1707, 1601, 1587, 1493, 1445, 1215. 1H -RMN ($CDCl_3$, δ): 1,62-1,86 (m, 5H), 2,02-2,32 (m, 3H), 2,56-2,67 (m, 6H), 3,24 (m, 1H), 3,54 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,67 (dt, $J = 11,2; 7,6$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,06 (dd, $J = 9,0; 7,3$ Hz, 1H), 6,81-6,91 (m, 2H), 7,10-7,22 (m, 2H). ^{13}C -RMN ($CDCl_3$, δ): 26,9; 27,5; 27,8; 28,4; 30,0; 36,9; 45,5; 46,7; 49,5; 55,2; 63,3; 110,2; 120,3; 127,0; 129,8; 130,5; 157,4; 160,9; 174,0. Análise calculada para $C_{18}H_{25}N_3O_3 \cdot HCl \cdot 3H_2O$: C, 51,24; H, 7,64; N, 9,96, encontrado: C, 51,26; H, 7,25; N, 9,57.

EXEMPLO 22: Determinação da afinidade do receptor.

Foram efectuados estudos bioquímicos para determinar a afinidade de compostos sintetizados por intermédio de experiências de deslocação de radioligando, experiências essas que foram efectuadas para determinar a afinidade dos receptores para os receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₇, α_1 e D₂.

As condições para cada um dos receptores estudados estão sumariadas em baixo na Tabela 1, enquanto que os dados de afinidade dos receptores estão sumariados em baixo na Tabela 2.

Tabela 1. Condições utilizadas para a determinação de afinidade dos receptores.

Receptor	Radioligando	Ligação inespecífica		Condições de incubação		
		Tecido		Meio	Temperatura	Tempo
5-HT _{1A}	[³ H]-8-OH-DPAT	Córtex cerebral de rato	5-HT 10 µM	1	37°C	15 min
5-HT _{2A}	[³ H]cetanserina	Córtex cerebral de rato	Cinanserina 1 µM	2	37°C	15 min
5-HT ₃	[³ H]LY 278584	Córtex cerebral de rato	5-HT 10 µM	3	25°C	30 min
5-HT ₄	[³ H]GR 113808	Striatum de rato	5-HT 30 µM	4	37°C	30 min
5-HT ₇	[³ H]-5-CT	Hipotálamo de rato	5-HT 10 µM	5	23°C	120 min
α ₁	[³ H]prazosina	Córtex cerebral de rato	Fentolamina 10 µM	6	25°C	30 min
D ₂	[³ H]espiperona	Striatum de rato	(±)Butaclamol 1 µM	7	37°C	15 min

Meio de incubação:

1. MgSO₄ a 5 mM e EDTA a 0,5 mM em Tris-HCl a 50 mM, pH 7,4
2. MgSO₄ a 10 mM, EDTA a 0,5 mM, ácido ascórbico a 0,1% e pargilina a 10 µM em Tris-HCl a 50 mM, pH 7,4
3. Pargilina a 10 µM, ácido ascórbico a 0,6 mM e CaCl₂ a 5 mM em Tris-HCl a 50 mM, pH 7,4
4. HEPES a 50 mM, pH 7,4

5. CaCl_2 a 4 mM, ácido ascórbico a 1 mg/mL, pargilina a 0,01 mM e (-)pindolol a 3 μM em Tris-HCl a 50 mM, pH 7,4
6. MgCl_2 a 2,5 mM em Tris-HCl a 50 mM, pH 7,4
7. NaCl a 120 mM, KCl a 5 mM, CaCl_2 a 1 mM e ácido ascórbico a 5,7 mM em Tris-HCl a 50 mM, pH 7,4
-

Tabela 2. Dados obtidos de afinidade dos receptores.

Composto	$K_1 \pm \text{E.E. (nM)}$						
	5-HT _{1A}	5-HT _{2A}	5-HT ₃	5-HT ₄	5-HT ₇	α_1	D ₂
1	1,23 $\pm$ 0,09	> 1000	> 10000	> 10000	299,3 $\pm$ 7,7	121,1 $\pm$ 1,8	> 1000
2	19,9 $\pm$ 6,0	> 1000	> 10000	> 10000	492,7 $\pm$ 1,5	50,0 $\pm$ 6,2	> 10000
3	13,2 $\pm$ 1,0	> 1000	> 10000	> 10000	> 1000	8,5 $\pm$ 0,6	> 10000
4	30,1 $\pm$ 0,6	> 1000	> 10000	> 10000	168,8 $\pm$ 18,1	> 1000	> 10000
5	5,5 $\pm$ 0,9	> 1000	> 10000	> 10000	123,0 $\pm$ 17,8	27,7 $\pm$ 4,0	> 10000
6	1,3 $\pm$ 0,2	> 1000	> 10000	> 10000	87,0 $\pm$ 3,1	26,3 $\pm$ 2,4	> 10000
7	> 1000	> 1000	NA	> 10000	> 10000	49,6 $\pm$ 2,9	> 10000
8	51,1 $\pm$ 0,47	> 1000	> 10000	NA	80,4 $\pm$ 0,87	> 10000	> 10000
9	27,9 $\pm$ 3,1	> 1000	> 1000	> 10000	> 1000	> 1000	> 10000
10	15,0 $\pm$ 1,0	> 1000	> 1000	> 1000	> 10000	> 1000	> 10000
11	43,2 $\pm$ 4,5	157,3 $\pm$ 0,65	> 10000	594,3 $\pm$ 43,7	74,05 $\pm$ 7,3	99,04 $\pm$ 14	> 1000
12	25,5 $\pm$	> 1000	> 1000	>	> 1000	> 1000	>

	0,9			10000			10000
13	9,8 ± 0,7	> 1000	> 10000	> 1000	55,0 ± 0,3	26,9 ± 4,5	> 1000
14	2,4 ± 0,6	41,5 ± 7,5	> 1000	> 10000	42,6 ± 4,4	30,9 ± 4,9	> 1000
15	4,5 ± 0,2	38,5 ± 7,7	> 10000	NA	19,9 ± 0,8	54,7 ± 1,8	> 10000
16	> 1000	> 1000	> 1000	> 10000	> 10000	> 1000	> 10000
17	> 1000	NA	NA	NA	NA	> 10000	NA
18	868,5 ± 23,1	> 1000	NA	> 10000	NA	> 1000	> 10000
19	73,9 ± 5,0	> 1000	> 10000	> 10000	> 10000	> 1000	> 10000
20	137,6 ± 26,3	> 10000	> 1000	> 10000	> 10000	> 1000	> 10000
21	> 1000	> 10000	> 10000	> 1000	> 10000	> 1000	> 10000
5-HT	0,84 ± 0,27	5,9 ± 0,2	13,8 ± 2,4	53,8 ± 3,3	4,2 ± 0,5	-	-
8-OH-DPAT	1,0 ± 0,1	-	-	-	83,8	-	-
Cinanserina	-	2,6 ± 0,4	-	-	-	-	-
Odansetrone	-	-	0,77 ± 0,01	-	-	-	-
RS-39604	-	-	-	3,9 ± 0,2	-	-	-
5-CT	-	-	-	-	1,8 ± 0,6	-	-
Fentolamina	-	-	-	-	-	6,1 ± 0,1	-
Butaclamol	-	-	-	-	-	-	49,0 ± 5,8

EXEMPLO 23: Caracterização funcional *in vitro*.

O carácter funcional dos novos compostos foi determinado inicialmente estudando os seus efeitos em ciclase de adenilato em células He-La transfectadas com receptor humano 5-HT_{1A}, medindo o seu efeito inibitório na estimulação da enzima induzida por forskolina (Tabela 3 em baixo). Os compostos presentes nesta tabela comportam-se em todos os casos como agonistas puros, de modo que atingem valores próximos de 100% de inibição da activação induzida por forskolina. A concentração eficaz 50 (CE₅₀), uma concentração que produz 50% da inibição do aumento na actividade enzimática pela forskolina, encontrava-se no intervalo nanomolar. A acção dos novos compostos neste teste foi mediada pelo receptor 5-HT_{1A} como pode ser deduzido do bloqueamento do efeito de todos os compostos estudados pelo agonista selectivo de 5-HT_{1A} WAY-100635 (10⁻⁸ M).

TABELA 3. Teste da ciclase de adenilato em células He-La

Composto N°	CE ₅₀ (nM)	% Máximo de inibição
1	16,3	94,6
2	18,9	94,5
3	31,5	89,3
4	11,6	89,6
12	76,2	87,4

O carácter agonista *in vitro* dos novos compostos foi também avaliado em alguns casos pelo teste de fixação de

[³⁵S]-GTPγS a secções anteriores de cérebro de rato. Neste teste, os resultados obtidos com os compostos número 1 e número 3, a uma concentração de 10 μM, foram especialmente similares aos obtidos com o protótipo agonista de 5-HT_{1A}, 8-OH-DPAT. Nos auto-radiogramas, foi observado um aumento na intensidade do sinal no hipocampo (CA1, CA2, CA3 e "dentate gyrus"), núcleos talâmicos, complexo amigdalóide, córtex e nos núcleos mediobasais do hipotálamo. O aumento em intensidade da marcação nestas áreas cerebrais foi reduzido até atingir níveis de controlo quando a incubação foi efectuada na presença de ambas as moléculas em estudo e o agonista selectivo de 5-HT_{1A} WAY-100635 (1 μM).

Os cinco compostos incluídos na Tabela 3 produziram igualmente hiperpolarização do potencial dos neurónios da área CA1 do hipocampo. Efectuando-se curvas dose-efeito, verificou-se que a acção dos compostos número 1 e número 2 neste teste era indistinguível em potência da do agonista de 5-HT_{1A} tipo 8-OH-DPAT.

EXEMPLO 24: Caracterização funcional *in vivo*.

Todos os compostos previamente caracterizados *in vitro* como agonistas de 5-HT_{1A} (Tabela 3) foram distribuídos por injeção subcutânea em ratinhos de modo a quantificar-se a hipotermia associada a estimulação deste subtipo de receptor serotoninérgico. Em todos os casos verificou-se uma redução da temperatura rectal do ratinho com uma duração variável entre 30 e 120 minutos. Na Tabela 4 em baixo, as doses mínimas eficazes para cada

um dos compostos estudados e o grau de hipotermia atingido a essa dose são apresentados. O efeito hipotérmico máximo foi atingido com doses 4-8 vezes superiores às indicadas nesta Tabela 4, em alguns casos atingindo diminuições de temperatura de 4 °C.

TABELA 4. Teste de hipotermia em ratinho

Composto N°	Dosagem mínima eficaz (mg/kg)	Efeito hipotérmico (°C)
1	2,5	1,4
2	1,25	1,5
3	1,25	1,3
4	0,3	2,0
12	2,5	1,4

EXEMPLO 25: Determinação da acção neuroprotectora *in vitro*.

O efeito neuroprotector dos compostos considerados foi estudado em modelos experimentais *in vitro*, utilizando culturas primárias de hipocampo de rato exposto a privação de soro, a uma concentração tóxica de glutamato, ou incubadas em condições de hipoxia e ausência de glicose.

No modelo de morte neural apoptótica induzida por incubação de culturas mistas de neurónios e células gliais durante 24 horas num meio sem soro, chama-se a atenção para o efeito neuroprotector do composto número

1, com o qual foi observado um efeito dependente da concentração o qual foi ainda maior (mais de 40% de protecção) do que o obtido com o agonista 8-OH-DPAT. Foi também demonstrado que outros compostos são eficazes tais como o número 4 e o número 12, embora em ambos os casos o grau de protecção foi de algum modo inferior com as várias concentrações utilizadas nos testes.

No modelo de morte neural excitotóxica devida a exposição das culturas neurais a glutamato a 1 mM, o composto 1 foi o que mais eficazmente preveniu (37%) os danos associados. Do mesmo modo, este composto exibiu um efeito neuroprotector (> 20%) no modelo de morte neural devida a exposição das culturas a uma situação de hipoxia transitória na ausência de glicose e subsequente incubação numa atmosfera de CO₂ a 5%.

EXEMPLO 26: Determinação da acção neuroprotectora *in vivo*.

A acção neuroprotectora *in vivo* foi avaliada tanto no modelo de isquémia global transitória em gerbilos como no modelo de isquémia focal permanente em ratos.

No modelo de isquémia transitória em gerbilos induzida por oclusão temporária de ambas as artérias carótidas, a distribuição dos compostos número 1 e número 12, 30 minutos antes da indução da isquémia, e 24 e 48 horas depois; preveniram significativamente a lesão induzida pelo processo isquémico na área CA1 do hipocampo, a qual foi avaliada por coloração de Nissl. O

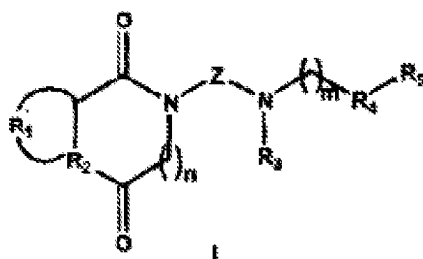
efeito neuroprotector foi dependente da dose, entre 1-5 mg/kg por injeção subcutânea, atingindo, com o composto número 1, um grau de protecção total da lesão em aproximadamente metade dos animais a uma dose de 5 mg/kg. Esta protecção foi acompanhada por um efeito hipotérmico, igualmente dependente da dose distribuída.

No modelo de isquémia focal devido a oclusão permanente da artéria cerebral média no rato, a distribuição do composto número 1 por injeção intravenosa, 45 minutos antes e 45 minutos depois da oclusão, reduziu significativamente o volume da área afectada por enfarte. Especificamente, a uma dose de 2 mg/kg, o volume de enfarte foi reduzido em mais de 25%.

Lisboa, 27 de Setembro de 2006

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula geral I:



em que:

R_1 é seleccionado do grupo constituído por H, -
 $(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-CH_2-S-CH_2-$, $-S-CH_2-CH_2-$;

R_2 é seleccionado do grupo constituído por N, S; n
 possui um valor de 0 ou 1;

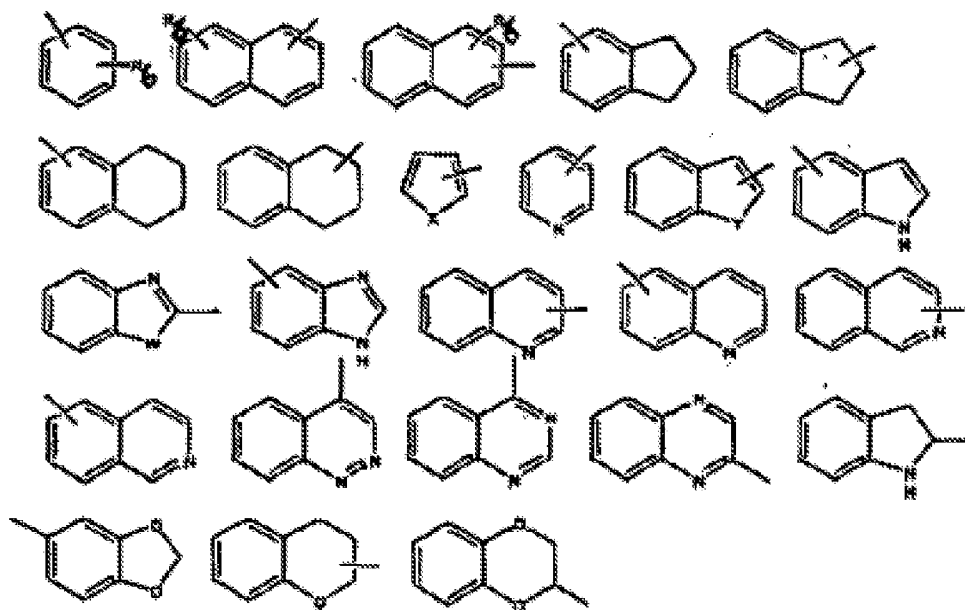
Z é seleccionado do grupo constituído por C_2-C_{10} -
 alquilo, C_2-C_{10} -alquenilo, C_2-C_{10} -alquinilo;

R_3 é seleccionado do grupo constituído por H, C_1-C_{10} -
 alquilo, arilo, aralquilo;

m possui um valor de 0 a 2;

R_4 é seleccionado do grupo constituído por O, CH_2 ;

R_5 é seleccionado do grupo constituído por:



em que:

R₆ é seleccionado do grupo constituído por H, C₁-C₅-alquilo, C₁-C₅-alcoxilo, OH, F, Cl, Br, I;

X é seleccionado do grupo constituído por O, S, NH, NCH₃;

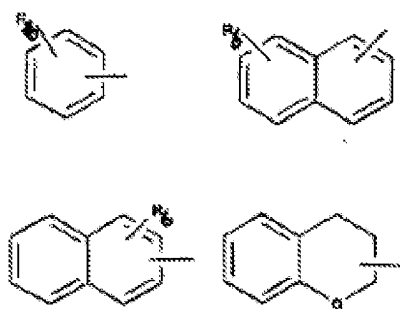
Y é seleccionado do grupo constituído por O, NH;

W é seleccionado do grupo constituído por S, NH;

e em que cada "alquilo" pode ser linear ou ramificado e pode também ser cíclico, ou linear ou ramificado e conter estes resíduos cíclicos e em que cada "arilo" inclui qualquer grupo aromático monocíclico contendo entre 5 e 12 átomos de carbono, opcionalmente interrompido por um ou vários

heteroátomos de N, O ou S;
e seus sais e solvatos.

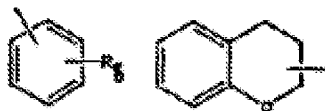
2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por Z representar um grupo C₂-C₁₀-alquilo e R₅ ser seleccionado do grupo constituído por:



em que:

R₆ é seleccionado do grupo constituído por H, C₁-C₅-alquilo, C₁-C₅-alcoxilo, OH, F, Cl, Br, I.

3. Composto de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 2, caracterizado por Z ser butilo, R₃ ser H e R₅ ser seleccionado do grupo constituído por:



em que:

R₆ é seleccionado do grupo constituído por H, C₁-C₅-alquilo, C₁-C₅-alcoxilo, OH, F, Cl, Br, I.

4. Composto de acordo com quaisquer das reivindicações 1-3, seleccionado a partir de:

(±)-2-[4-[(Croman-2-il)metilamino]butil]-1,3-dioxoper-hidropirrolo[1,2-*c*]imidazol;

(±)-2-[4-[(Croman-2-il)metilamino]butil]-1,3-dioxoper-hidroimidazo[1,5-*b*]tiazol;

(±)-2-[4-[(Croman-2-il)metilamino]butil]-1,3-dioxoper-hidroimidazo[1,5-*c*]-tiazol;

(±)-3-[4-[(Croman-2-il)metilamino]butil]-2,4-dioxotiazolidina;

(±)-3-[5-[(Croman-2-il)metilamino]pentil]-2,4-dioxotiazolidina;

(±)-3-[6-[(Croman-2-il)metilamino]hexil]-2,4-dioxotiazolidina;

2-[4-[(Naft-2-il)metilamino]butil]-1,3-dioxoper-hidropirrolo[1,2-*c*]imidazol;

2-[4-[2-(Naft-1-il)etilamino]butil]-1,3-dioxoper-hidropirrolo[1,2-*c*]imidazol;

3-[4-[2-(Naft-1-il)etilamino]butil]-2,4-

dioxotiazolidina;

2-[4-[2-(Naft-2-il)etilamino]butil]-1,3-dioxoper-
hidropirrolo[1,2-c]imidazol;

2-[4-[2-(Fenoxi)etilamino]butil]-1,3-dioxoper-
hidropirrolo[1,2-c]imidazol;

3-[4-[2-(Fenoxi)etilamino]butil]-2,4-
dioxotiazolidina;

2-[4-[2-(Naft-1-oxi)etilamino]butil]-1,3-dioxoper-
hidropirrolo[1,2-c]imidazol

3-[4-[2-(Naft-1-oxi)etilamino]butil]-2,4-
dioxotiazolidina

2-[4-[3-(o-Metoxifenil)propilamino]butil]-1,3-
dioxoper-hidropirrolo[1,2-c]imidazol

2-[4-[4-(o-Metoxifenil)butilamino]butil]-1,3-
dioxoper-hidropirrolo[1,2-c]imidazol

5. Processo para a preparação de um composto de acordo com quaisquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado por:

se R₃ é para ser H:

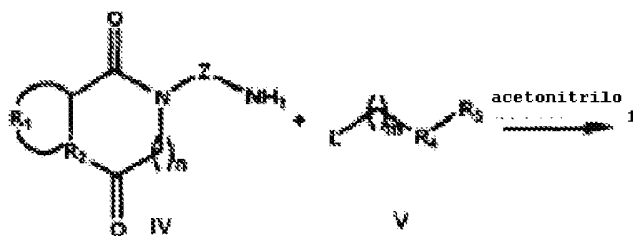
(A) os derivados intermediários de halogénio II fazem-se reagir, em que L significa Cl, Br, com

aminas III em acetonitrilo, de acordo com o esquema da reacção I:



Esquema I

(B) as aminas intermediárias IV fazem-se reagir com derivados de halogénio V adequados, em que L significa Cl, Br, em acetonitrilo, de acordo com o esquema da reacção II:



Esquema II

se R₃ é para ser diferente de H:

(A) como acima mais alquilação dos análogos em que R₃ é hidrogénio

(B) como acima mais alquilação dos análogos em que

R_3 é hidrogénio

em que as definições de R_1 , R_2 , n , Z , m , R_4 e R_5 nestes esquemas são idênticas às previamente efectuadas para os produtos da invenção.

6. Composição farmacêutica caracterizado por compreender uma quantidade terapeuticamente eficaz de quaisquer dos compostos definidos nas reivindicações precedentes 1 a 4 conjuntamente com um transportador ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

7. Utilização de um composto de acordo com quaisquer das precedentes reivindicações 1 a 4, para a produção de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de estados patológicos em que os agonistas do receptor 5-HT_{1A} estão indicados.

8. Utilização de um composto de acordo com quaisquer das precedentes reivindicações 1 a 4, para a produção de um medicamento para o tratamento e/ou profilaxia de danos cerebrais produzidos por enfarte trombólico ou lesões traumáticas crânio-cerebrais.

Lisboa, 27 de Setembro de 2006