



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

(21) PI0711941-0 A2



(22) Data de Depósito: 16/05/2007  
(43) Data da Publicação: 13/12/2011  
(RPI 2136)

(51) Int.Cl.:  
C07D 491/22  
A61K 31/439  
A61P 25/00  
A61P 25/18  
A61P 25/22  
A61P 25/34

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

(30) Prioridade Unionista: 17/05/2006 US 60/747,476, 08/09/2006 US 60/824,975, 08/09/2006 US 60/824,975, 17/05/2006 US 60/747,476

(73) Titular(es): Astrazeneca AB

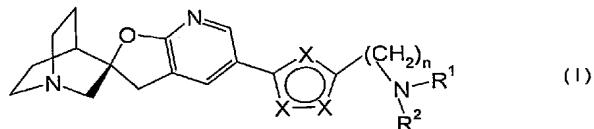
(72) Inventor(es): Christopher Holmquist, Eifion Phillips, Hui Xiong, Hui-Fang Chang, James Woods, Rebeca Urbanek, Thomas Simpson, Timothy Piser

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT SE2007000485 de 16/05/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/133155de 22/11/2007

(57) Resumo: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO. Ligantes do receptor acetilcolina nicotínico da Fórmula I em que X, n, R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> são como descritos no relatório, diastereoisômeros, enantiômeros, sais farmacêuticamente aceitáveis, métodos de produção, composições farmacêuticas contendo os mesmos, e métodos para o uso dos mesmos.





PI0711941-0

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

### CAMPO DA INVENÇÃO

Esta invenção refere-se a compostos de furopiridina ou a sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, a processos para a sua preparação, a composições farmacêuticas contendo os mesmos e a seu uso em terapia. A invenção refere-se a compostos, que se ligam a receptores acetilcolina nicotínicos e em particular a compostos que se ligam a receptores acetilcolina alfa-7 nicotínicos.

### 10 FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

A esquizofrenia, a ansiedade clínica e a depressão afetam diariamente muitos milhões de pessoas.

Estas condições são distúrbios cerebrais, que possuem efeitos sérios e duradouros sobre a vida das pessoas e causam impacto sobre aqueles 15 que sofrem das mesmas e sobre os seus amigos e familiares.

As pessoas com esquizofrenia muitas vezes apresentam problemas em pensar claramente ou em tomar decisões. Elas apresentam muita dificuldade em discernir a vida real da fantasia. Elas podem apresentar os assim denominados sintomas positivos, tais que as ilusões ou alucinações, 20 que elas experimentam mas que não refletem a realidade, e ver ou acreditar em coisas que não são reais; ou elas podem apresentar os sintomas negativos e carecer de comportamentos ou de sentimentos que as pessoas normais possuem, evitar o contato social e apresentar desvios emocionais. Muitas vezes, elas começam a fazer coisas, mas não conseguem chegar ao fim, e não 25 encontram prazer ou interesse na vida; elas podem ainda apresentar confusão no pensamento e na fala e agir de um modo que não faça sentido.

As pessoas que apresentam um distúrbio de ansiedade generalizado (GAD) se preocupam, de um modo excessivo e descontrolado sobre coisas do dia a dia. Esta preocupação constante afeta o funcionamento

diário e os sintomas físicos podem incluir suor, náusea, desconforto gastrointestinal ou diarréia. Aqueles que sofrem tendem a ser irritáveis e se queixar sobre sentimentos de um modo extremo, se cansam com facilidade e apresentam problemas para dormir. O GAD pode ocorrer junto com outros 5 distúrbios de ansiedade, distúrbios depressivos, ou abuso de substâncias. A intensidade, a duração e a freqüência das preocupações varia, mas é desproporcional à questão e interfere com o desempenho daquele que sofre no que se refere a tarefas e à capacidade de concentração.

O distúrbio depressivo é uma doença que envolve o corpo, o 10 humor e os pensamentos. Ele afeta o modo pelo qual uma pessoa se alimenta e dorme, o modo em que a pessoa se sente sobre si mesma, e o modo em que ela pensa acerca das coisas. As pessoas que apresentam uma doença depressiva não podem simplesmente “ concentrar os seus esforços” e melhorar. Sem tratamento, os sintomas podem durar por semanas, meses e até 15 mesmo durante anos. A depressão principal interfere com a capacidade de uma pessoa para trabalhar, estudar, dormir, comer, e desfrutar a vida. Um episódio que incapacita de depressão pode ocorrer apenas uma vez, mas de um modo mais comum ocorrer várias vezes durante o curso da vida. Um tipo menos severo de depressão, denominado distimia, envolve sintomas crônicos 20 de longo termo, que não incapacitam, mas que impedem com que a pessoa apresente um bom desempenho, ou que se sinta bem. Muitas pessoas que apresentam distimia também experimentam episódios depressivos principais em algum momento ao longo de suas vidas. O distúrbio bipolar é um outro tipo de depressão, que é também denominado de doença maníaco- depressiva. 25 Ele não é tão prevalente quanto outras formas de distúrbios depressivos e o distúrbio bipolar é caracterizado por alterações de humor cíclicas, que se alternam entre picos maníacos e quedas depressivas. Algumas vezes as alterações de humor são dramáticas e rápidas, mas de um modo mais freqüente elas são graduais. Quando em estado depressivo, uma pessoa pode

ter qualquer um ou todos os sintomas de um distúrbio depressivo. Quando na fase maníaca, uma pessoa pode se apresentar superativa, muito falante, e pode apresentar uma enorme quantidade de energia. As pessoas maníacas muitas vezes pensam de um modo diferente e o seu julgamento e o seu comportamento social é alterado de modos que causam sérios problemas e 5 embaraços; elas podem se sentir excitadas, apresentar grandes esquemas, realizar decisões negociais impróprias e ser envolvidas em aventuras românticas. A mania não tratada pode também evoluir para um estado psicótico.

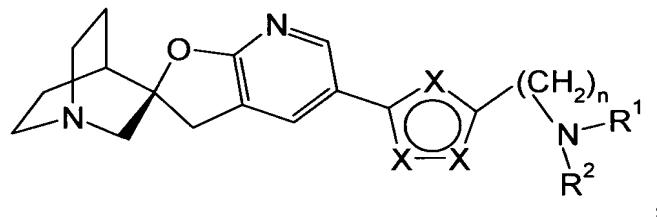
10                  A esquizofrenia, a ansiedade clínica e a depressão são distúrbios cerebrais, tidos como sendo provenientes da superatividade, da subatividade, ou da atividade desequilibrada de células cerebrais. As atividades das células cerebrais e de todo o pensamento e sentimento são tidas como resultando a partir de atividades de diferentes mensageiros cerebrais, 15 que interagem com os receptores das células cerebrais. A acetilcolina é um dos vários mensageiros, através dos quais as células cerebrais se comunicam entre si. A acetilcolina interage com numerosos tipos de receptores, alguns dos quais são receptores acetilcolina nicotínicos, que são suscetíveis às ações de nicotina encontradas no tabaco. O uso de compostos, que se ligam 20 receptores de acetilcolina nicotínicos no tratamento de uma faixa de distúrbios, que incluem a esquizofrenia, a ansiedade e a depressão, mal de Alzheimer, distúrbios cognitivos e de atenção, síndrome de Tourette e mal de Parkinson foi discutido em MacDonald et al. (1995) “Nicotinic Acetylcholine Receptors: Molecular Biology, Chemistry and Pharmacology”, Capítulo 5, em 25 Annual Reports in Medicinal Chemistry, vol. 30, págs. 41-50, Academic Press Inc., San Diego, CA; e Williams et al. (1994) “Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors”, Drug News & Perspectives, vol. 7, págs. 205-223.

Vários receptores de acetilcolina nicotínicos são conhecidos, mas um de interesse particular é o receptor acetilcolina alfa-nicotínico e os

compostos, que são objetivados para o receptor alfa- 7 são tidos como sendo particularmente benéficos para o tratamento de esquizofrenia, ansiedade e depressão.

## DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

5 Esta invenção refere-se a compostos ativos para o receptor acetilcolina de acordo com a Fórmula I:



I

em que:

X é independentemente selecionado, em cada ocorrência, a partir de CH, O, S, N ou NH e pelo menos um de X é selecionado a partir de

10 O, S, N ou NH e não mais do que um X é O ou S;

n é 0, 1, 2 ou 3, e

R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são independentemente selecionados, em cada ocorrência, a partir de hidrogênio, alquila C<sub>1-6</sub>, cicloalquila C<sub>3-7</sub>, alquenila C<sub>2-6</sub>, alquinila C<sub>2-6</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> ou -CH<sub>2</sub>OR<sup>3</sup>;

15 ou, R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup>, junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heteroaromático de 5 ou 6 membros tendo como átomos do anel 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre, ou um anel de 5 ou 6 membros, tendo como átomos do anel 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre;

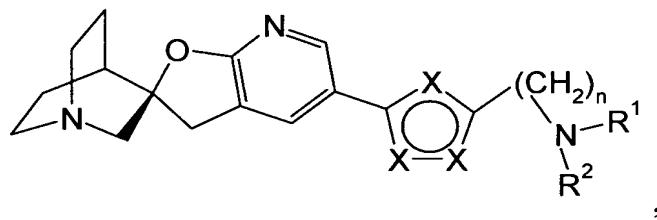
20 em que R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são independentemente selecionados, em cada ocorrência, a partir de hidrogênio ou alquila C<sub>1-4</sub>, e

em que qualquer porção alquila, cicloalquila, alquenila ou alquinila pode ser substituída por 1, 2, 3 ou mais halogênios, -OH ou porções =O, conforme quimicamente exequível.

A invenção também abrange estereoisômeros, enantiômeros, precursores hidrolisáveis *in vivo* e sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da Fórmula I, composições farmacêuticas e formulações contendo os mesmos, métodos de uso dos mesmos para tratar doenças e condições, seja 5 isoladamente ou em combinação com outros compostos ou substâncias terapeuticamente ativos, processo e intermediários usados para a sua preparação, e usos dos mesmos como medicamentos, usados dos mesmos na manufatura de medicamentos e usos dos mesmos para propósitos analíticos e de diagnóstico. Os compostos aqui descritos se ligam seletivamente a 10 receptores acetilcolina alfa-7 nicotínicos e, deste modo, são particularmente úteis para o tratamento de esquizofrenia, ansiedade e depressão.

### **DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO**

Os compostos são aqueles de acordo com a Fórmula I:



I

em que:

15 X é independentemente selecionado, em cada ocorrência, a partir de CH, O, S, N ou NH e pelo menos um X é selecionado a partir de S, N ou NH e não mais do que um X é O ou S;

n é 0, 1, 2, ou 3, e

20 R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são, cada qual independentemente, selecionados em cada ocorrência a partir de hidrogênio, alquila C<sub>1-6</sub>, cicloalquila C<sub>3-7</sub>, alquenila C<sub>2-6</sub>, alquinila C<sub>2-6</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> ou -CH<sub>2</sub>OR<sup>3</sup>;

ou, R<sup>1</sup> e R<sup>3</sup> junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heteroaromático de 5 ou 6 membros, tendo como átomos no anel 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e

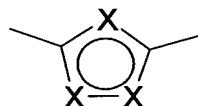
enxofre, ou um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros tendo como átomos no anel 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre;

5 R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são independentemente selecionados, em cada ocorrência, a partir de hidrogênio ou de alquila C<sub>1-4</sub>, e

em que qualquer porção alquila, cicloalquila, alquenila ou alquinila pode ser substituída por 1, 2, 3 ou mais halogênio, - OH ou porções =O, como quimicamente exequível;

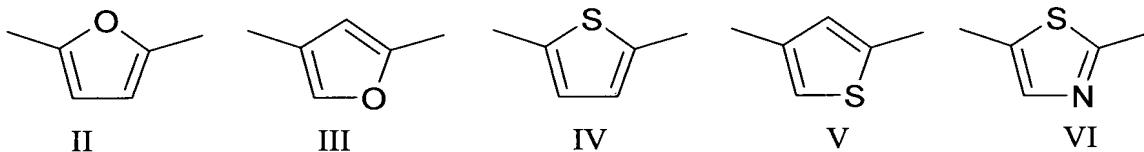
10 estereoisômeros, enanciômeros, precursores hidrolisáveis *in vivo* e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

Outros compostos são aqueles em que a porção:



é selecionada a partir de porções das Fórmulas II, III, IV, V ou

VI:

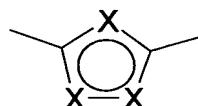


15 Outros compostos são aqueles em que R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são independentemente selecionados a partir de hidrogênio ou metila.

Outros compostos são aqueles em que n é 1 ou 2.

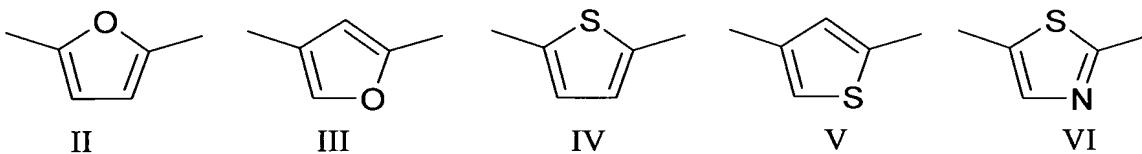
Ainda outros compostos são aqueles, em que R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup>, junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, são pirrolidinila, piperidinila, piperazinila ou morfolinila.

20 Ainda outros compostos são aqueles em que a porção:



é selecionada a partir de porções das Fórmulas II, III, IV, V ou

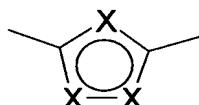
VI,



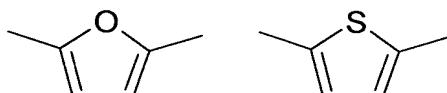
R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são independentemente selecionados a partir de hidrogênio ou alquila C<sub>1-6</sub>, e

n é 1 ou 2.

Compostos particulares são aqueles em que a porção,



é selecionada a partir de porções das Fórmulas II ou IV,

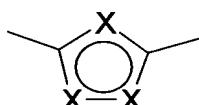


II                          IV

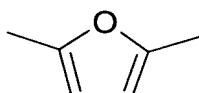
R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são independentemente selecionados a partir de hidrogênio ou alquila C<sub>1-4</sub>, e

n é 1 ou 2.

Outros compostos particulares são aqueles em que a porção:



10 Pertence à Fórmula II,

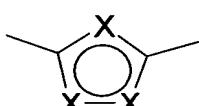


II

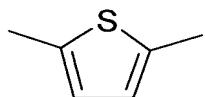
R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, metila ou etila, e

n é 1 ou 2.

Compostos particulares são aqueles em que a porção:



pertence à Fórmula IV;



IV

R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são independentemente selecionados a partir de hidrogênio, metila ou etila, e

n é 1 ou 2.

5 Compostos particulares são aqueles aqui descritos e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

Um outro aspecto abrange os compostos de acordo com a Fórmula I, em que um ou mais dos átomos é um radioisótopo do mesmo elemento. Em uma forma particular deste aspecto, o composto da Fórmula I é rotulado com trítio. Tais compostos radio - rotulados são sintetizados, ou pela incorporação de materiais de partida radio- rotulados ou, no caso de trítio, troca do hidrogênio por trítio através de métodos conhecidos. Tais métodos incluem (1) a halogenação eletrofílica, seguida pela redução do halogênio na presença de uma fonte de trítio, por exemplo, através de hidrogenação com gás de trítio, na presença de um catalisador de paládio, ou (2) troca de hidrogênio por trítio, executada na presença de um gás de trítio e de um catalisador organometálico adequado (por exemplo, paládio).

Os compostos rotulados com trítio são úteis para a descoberta de novos compostos medicinais, que se ligam a e modulam a atividade, 20 através de agonismo, agonismo parcial, ou antagonismo, do receptor acetilcolina alfa-7 nicotínico. Tais compostos rotulados com trítio podem ser usados em ensaios, que medem o deslocamento de um tal composto, de modo a avaliar a ligação do ligante, que é ligado a receptores acetilcolina alfa-7 nicotínicos.

25 Outro aspecto refere-se a compostos de acordo com a Fórmula I e a seu uso em terapia e a composições contendo os mesmos.

Ainda um outro aspecto abrange o uso de compostos de acordo com a Fórmula I para a terapia de doenças mediadas através da ação de receptores acetilcolina nicotínicos. Uma modalidade mais particular deste aspecto refere-se ao uso de compostos da Fórmula I para a terapia de doenças mediadas através da ação de receptores acetilcolina alfa-7 nicotínicos.

5 Um outro aspecto abrange ainda um método para tratamento ou profilaxia de doenças ou condições, nas quais a ativação do receptor alfa-7 nicotínico é benéfica, cujo método compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula I a um paciente que  
10 esteja sofrendo da referida doença ou condição.

Uma modalidade deste aspecto consiste em um método para tratamento ou profilaxia, em que o distúrbio é ansiedade, esquizofrenia, mania ou depressão maníaca.

15 Uma outra modalidade deste aspecto consiste em um método para tratamento ou profilaxia de distúrbios neurológicos, distúrbios psicóticos ou distúrbios de dano intelectual, que compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula I.

20 Uma outra modalidade deste aspecto consiste em um método para tratamento ou profilaxia, em que o distúrbio é o mal de Alzheimer, déficit de aprendizagem, déficit de cognição, déficit de atenção, perda de memória, ou Distúrbio de Hiperatividade de Déficit de Atenção.

25 Uma outra modalidade deste aspecto consiste em um método para tratamento ou profilaxia, em que o distúrbio é mal de Parkinson, mal de Huntington, síndrome de Tourette, ou distúrbios neurodegenerativos, nos quais existe uma perda de sinapses colinérgicas.

Uma outra modalidade deste aspecto consiste em um método para tratamento ou profilaxia de retardo de fuso, vício de nicotina, ânsias, dor e para colite ulcerativa, o que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula I.

Ainda uma outra modalidade deste aspecto consiste em um método para induzir a interrupção do hábito de fumar, que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto da Fórmula I.

5 Ainda uma outra modalidades deste aspecto consiste em uma composição farmacêutica, que compreende um composto da invenção e pelo menos um diluente, lubrificante ou veículo farmaceuticamente aceitável.

10 Um outro aspecto refere-se a uma composição farmacêutica, útil para o tratamento ou a prevenção de uma condição ou distúrbio aqui mencionado, decorrente de uma disfunção de neurotransmissão do receptor acetilcolina nicotínico em um mamífero, de modo preferido em um ser humano, que compreende uma quantidade de um composto da Fórmula I, um enantiômero do mesmo ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, efetivo no tratamento ou prevenção daquele distúrbio ou condição, e pelo menos um diluente, lubrificante ou veículo farmaceuticamente aceitável.

15 Uma outra modalidade deste aspecto refere-se ao uso de uma composição farmacêutica da invenção para o tratamento, melhora ou profilaxia de doenças ou condições humanas, nas quais a ativação do receptor  $\alpha$ -7 nicotínico é benéfica.

20 Uma outra modalidade deste aspecto consiste no uso da composição farmacêutica de um composto da Fórmula I para o tratamento ou a profilaxia de distúrbios neurológicos, distúrbios psicóticos ou distúrbios de dano intelectual.

25 Uma outra modalidade deste aspecto d a invenção consiste no uso da composição farmacêutica que compreende um composto da Fórmula I para o tratamento ou a profilaxia do mal de Alzheimer, déficit de aprendizagem, déficit de cognição, déficit de atenção, perda de memória, Distúrbio de Hiperatividade do Déficit de Atenção, ansiedade, esquizofrenia, ou mania ou depressão maníaca, mal de Parkinson, mal de Huntington, síndrome de Tourette, distúrbios neurodegenerativos, nos quais exista a perda

da sinapse colinérgica, retardo de fuso, interrupção do hábito de fumar, ânsias, dor, e colite ulcerativa.

Um outro aspecto consiste no uso de um composto da Fórmula I, um enanciômero do mesmo ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, na manufatura de um medicamento para o tratamento ou a profilaxia de doenças ou condições aqui mencionadas.

Uma outra modalidade deste aspecto consiste no uso de um composto da Fórmula I na manufatura de um medicamento para o tratamento ou a profilaxia de doenças ou condições humanas, nas quais a ativação do receptor alfa-7 nicotínico é benéfica.

Uma outra modalidade deste aspecto consiste no uso de um composto da fórmula I na manufatura de um medicamento para o tratamento ou a profilaxia de mal de Alzheimer, déficit de aprendizagem, déficit de cognição, déficit de atenção, perda de memória ou Distúrbio de Hiperatividade do Déficit de Atenção.

Uma outra modalidade deste aspecto consiste no uso de um composto da Fórmula I na manufatura de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de ansiedade, esquizofrenia, ou mania ou depressão maníaca.

Uma outra modalidade deste aspecto consiste no uso de um composto da Fórmula I na manufatura de um medicamento para o tratamento ou a profilaxia do mal de Parkinson, mal de Huntington, síndrome de Tourette, ou distúrbios neurodegenerativos, nos quais existe a perda de sinapses colinérgicas.

Uma outra modalidade deste aspecto consiste no uso de um composto da Fórmula I na manufatura de um medicamento para o tratamento ou a profilaxia e retardo de fuso, dor, ou colite ulcerativa.

Um outro aspecto refere-se ao uso de um composto da Fórmula I na manufatura de um medicamento para facilitar a interrupção ou o tratamento do vício de nicotina ou de ânsias, que inclui aquele resultante a

partir da exposição a produtos contendo nicotina.

Um outro aspecto refere-se ao uso de um composto da Fórmula I em combinação com outros compostos terapeuticamente ativos ou substâncias em composições ou formulações farmacêuticas, a métodos para o tratamento de doenças e condições, usos como medicamentos e usos na manufatura de medicamentos. Modalidades particulares deste aspecto compreende outros compostos terapeuticamente reativos ou substâncias selecionadas a partir de sedativos, substâncias hipnóticas, ansiolíticos, antipsicóticos, agentes contra a ansiedade, tranqüilizantes, e os similares.

Para os usos, métodos, medicamentos e composições farmacêuticas aqui mencionados, a quantidade de composto usada e a dosagem administrada deverá, naturalmente, variar de acordo com o composto empregado, o modo de administração e o tratamento desejado. No entanto, de um modo geral, resultados satisfatórios são obtidos quando os compostos da Fórmula I são administrados em uma dosagem diária de a partir de cerca de 0,1 mg a cerca de 20 mg/ kg de peso corpóreo animal. Tais doses podem ser fornecidas em doses divididas de 1 a 4 vezes ao dia, ou em uma forma de liberação sustentada. Para o homem, a dose diária total deverá estar em uma faixa de a partir de 5 mg a 1. 400 mg, de um modo mais preferido de 10 mg a 100 mg, e as formas de dosagem unitária adequadas para a administração oral compreendem de 2 mg a 1.400 g do composto, misturado com um veículo farmacêutico sólido ou líquido, lubrificantes e diluentes.

Os compostos da Fórmula I, um enanciómero dos mesmos, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, podem ser usados em si próprios ou sob a forma de preparações medicinais apropriadas para a administração entérica ou parenteral. De acordo com um outro aspecto, é provida uma composição farmacêutica, que inclui, de um modo preferido, menos do que 80% e mais preferivelmente menos do que 50%, em peso, de um composto da Fórmula I, em mistura com um diluente, lubrificante ou

veículo farmaceuticamente aceitável inerte.

Exemplos de diluentes, lubrificante e veículos são:

- para comprimidos e drágeas: lactose, amido, talco, ácido esteárico;

- 5 - para cápsulas: ácido tartárico ou lactose;
- para soluções injetáveis: água, álcoois, glicerina, óleos vegetais;

- para supositórios: óleos ou ceras endurecidos ou naturais.

É também provido um processo para a preparação de uma tal 10 composição farmacêutica, cujo processo compreende misturar os ingredientes.

Os compostos aqui descritos são agonistas dos receptores de acetilcolina nicotínicos. Embora não estejamos limitados pela teoria, acredita-se que os agonistas do subtipo de receptor acetilcolina alfa-7 nicotínicos 15 (nAChR) são úteis no tratamento ou profilaxia de distúrbios neurológicos, distúrbios psicóticos e distúrbios de dano intelectual. Os compostos aqui descritos são indicados como substâncias farmacêuticas, em particular no tratamento ou profilaxia de distúrbios neurológicos, distúrbios psicóticos e 20 distúrbios de dano intelectual. Exemplos de distúrbios psicóticos incluem esquizofrenia, mania e depressão maníaca e ansiedade. Exemplos de distúrbios de dano intelectual incluem o mal de Alzheimer, déficit de aprendizagem, déficit de cognição, déficit de atenção, perda de memória, e Distúrbio de Hiperatividade do Déficit de Atenção. Os compostos aqui 25 descritos podem ser também úteis como analgésicos no tratamento da dor, da dor crônica, e no tratamento ou profilaxia de mal de Parkinson, mal de Huntington, síndrome de Tourette e distúrbios neurodegenerativos, nos quais existe a perda de sinapses colinérgicas.

Os compostos podem ser ainda úteis para o tratamento ou a profilaxia de retardo de fuso, para o uso na indução da interrupção do hábito

de fumar em ânsias, e para o tratamento ou a profilaxia do vício e nicotina, incluindo aquele resultante a partir da exposição de produtos contendo nicotina.

5 Acredita-se também que os compostos aqui descritos sejam úteis no tratamento e na profilaxia de colite ulcerativa.

Um composto da Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, solvato ou éster hidrolisável *in vivo* do mesmo, ou uma composição ou formulação farmacêutica que compreende um composto da Fórmula I pode ser administrada em um modo concorrente, simultâneo, 10 seqüencial ou separado com um outro composto ou compostos farmaceuticamente ativos, selecionados a partir dos seguintes:

(i) antidepressivos, tais que amitriptilina, amoxapina, bupropiona, citaloprama, clomipramina, desipramina, doxepina, duloxetina, elzasonano, escitaloprama, fluxoxamina, fluoxetina, gepirona, imipramina, 15 ipsapiroa, maprotilina, nortriptilina, nafazodona, paroxetina, fenelzina, protriptilina, reboxetina, robaltozano, sertralina, sibutramina, tionisoxetina, tranilcipromaina, trazodona, trimipramina, venlafaxina e equivalentes e isômero(s) e metabólito(s) farmaceuticamente ativos dos mesmos;

20 (ii) antipsicóticos atípicos incluindo, por exemplo, quetiapina e isômero(s) e metabólito(s) farmaceuticamente ativos dos mesmos;

(iii) antipsicóticos incluindo, por exemplo, amisulprida, aripiprazol, asenapina, benzisoxidila, bifeprunox, carbamazepina, clozapina, clorpromazina, debenzapina, divalproex, duloxetina, eszopiclona, haloperidol, iloperidona, lamotrigina, loxapina, mesoridazina, olanzapina, paliperidona, 25 perlapina, perfenazina, fenotiazina, fenilbutilpiperidina, pimozida, proclorperazina, risperidona, valproato, ácido valpróico, zopiclona, zotepina, ziperasidona e equivalentes e isômero(s) e metabólito(s) farmaceuticamente ativos dos mesmos;

(iv) ansiolíticos incluindo, por exemplo, alnespirona,

azapironas, benzodiazepinas, barbituratos, tais que adinazolam, alprazolam, belezepam, bentazepam, bromazepam, brotizolam, buspirona, clonazepam, clorazepato, clordiazepóxido, ciprazepam, diazepam, difenidramina, estazolam, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fosazepam, lorazepam,  
5 lormetazepam, meprobamato, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, reclazepam, tracazolato, trepipam, temazepam, triazolam, uldazepam, zolazepam e equivalentes e isômero(s) e metabólito(s) farmaceuticamente ativos dos mesmos;

10 (v) anticonvulsivos incluindo, por exemplo, carbamazepina, valproato, lamotrogina, gabapentina e equivalentes e isômero(s) e metabólito(s) farmaceuticamente ativos dos mesmos;

(vi) terapias para Alzheimer incluindo, por exemplo, donepezila, memantina, tacrina e equivalentes e isômero(s) e metabólito(s) dos mesmos;

15 (vii) terapias para Parkinson incluindo, por exemplo, deprenila, L-dopa, Requip, Mirapex, inibidores de MAOB, tais que selegina e rasagilina, inibidores de comP, tais que Tasmar, inibidores A-2, inibidores de reabsorção de dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de Nicotina, agonistas de Dopamina e inibidores de sintase de óxido nítrico neuronal e equivalentes e  
20 isômero(s) e metabólito(s) farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos;

(viii) terapias para enxaqueca incluindo, por exemplo, almotriptano, amantadina, bromocriptina, butalbital, cabergolina, dicloralfenazona, eletriptano, frovatriptano, lisurida, naratriptano, pergolida, pramipexol, rizatriptano, ropinirol, sumatriptano, zolmitriptano, zomitriptano, e  
25 equivalentes e isômero(s) e metabólito(s) farmaceuticamente ativos dos mesmos;

(ix) terapias para derrame incluindo, por exemplo, abciximab, activase, NXY- 059, citicolina, crobenetina, desmoteplase, repinotano, traxoprodila e equivalentes e isômero(s) e metabólito(s) farmaceuticamente ativos dos mesmos;

(x) terapias para a incontinência urinária incluindo, por exemplo, darafenacina, falvoxato, oxibutinina, propiverina, robalzotano, solifenacina, tolterodina e equivalentes e isômero(s) e metabólito(s) farmaceuticamente ativos dos mesmos;

5 (xi) terapias para a dor neuropática incluindo, por exemplo, gabapentina, lidoderme, pregabrina e equivalentes e isômero(s) e metabólito(s) farmaceuticamente ativos dos mesmos;

10 (xii) terapias para a dor nociceptiva, tais que celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, rofecoxib, valdecoxib, diclofenaco, loxoprofeno, naproxeno, paracetamol e equivalentes e isômero(s) e metabólito(s) farmaceuticamente ativos dos mesmos;

15 (xiii) terapias para a insônia, incluindo, por exemplo, alobarbital, alonimida, amobarbital, benzoctamina, butabarbital, capurida, cloral, cloperidona, cloretato, dexclamol, etoclорvinol, etomidato, glutetimida, halazepam, hidroxizina, mecloqualona, melatonina, mefobarbital, metaqualona, midaflur, nisobamato, pentobarbital, fenobarbital, profofol, roletamida, triclofos, secobarbital, zalefona, zolpidem e equivalentes e isômero(s) e metabólito(s) farmaceuticamente ativos dos mesmos, ou

20 (xiv) estabilizadores de humor, incluindo, por exemplo, carbamazepina, divalproex, gabapentina, lamotrigina, lítio, olanzapina, quetiapina, valproato, ácido valpróico, verapamilia, e equivalentes e isômero(s) e metabólito(s) farmaceuticamente ativos dos mesmos.

25 Tais produtos combinados empregam os compostos desta invenção dentro da faixa de dosagem aqui descrita e o(s) outro(s) composto ou compostos farmaceuticamente ativo(s) dentro das faixas de dosagem aprovada e/ ou na dosagem descrita na referência de publicação.

Os compostos aqui descritos possuem a vantagem de que eles podem ser menos tóxicos, ser mais eficazes, possuir um efeito mais duradouro, possuir uma faixa de atividade mais ampla, ser mais potentes,

produzir menos efeitos colaterais, ser mais facilmente absorvidos, ou possui ainda outras propriedades farmacológicas úteis.

Como aqui usado, a não ser que indicado de um outro modo, “alquila C<sub>1-6</sub>” inclui grupos alquila C<sub>1-4</sub>, mas não está limitado a porções metila, etila, n-propila, n-butila, i-propila, i-butila, t-butila, s-butila, seja isoladamente ou como parte de um outro grupo, grupos alquila C<sub>1-4</sub> podem ser de cadeia reta ou ramificada e grupos alquila C<sub>3-4</sub> incluem porções alquila cíclicas, tais que ciclopropila e ciclobutila.

Como aqui usado, a não ser que indicado de um outro modo, 10 “alquenila C<sub>2-6</sub>” inclui alquenila C<sub>2-4</sub>, mas não está limitado a 1-propenila, 2-propenila, 1-butenila, 2-butenila e 3-butenila.

Como aqui usado, a não ser que indicado de outro modo, “alquinila C<sub>2-6</sub>” inclui alquinila C<sub>2-4</sub>, mas não está limitado a etinila, 1-propinila, 2-propinila, 1-butinila, 2-butinila e 3-butinila.

15 Como aqui usado, a não ser que indicado de um outro modo, arila refere-se a um anel fenila, que pode ter 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir de: halogênio, alquila C<sub>1-4</sub>, alquenila C<sub>2-4</sub>, alquinila C<sub>2-4</sub>, CN, NO<sub>2</sub> e CF<sub>3</sub>.

Como aqui usado, a não ser que indicado de um outro modo, 20 heteroarila refere-se a um anel heteroaromático de 5 ou 6 membros, tendo 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre, e heterociclica refere-se a um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros, tendo 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre, contanto que tais anéis heteroaromáticos ou heterocíclicos contenham pelo 25 menos um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

Como aqui usado, a não ser que indicado de um outro modo, halogênio refere-se a flúor, cloro, bromo ou iodo.

Quando necessário, grupos hidróxi, amino, ou outros grupos reativos podem ser protegidos usando um grupo de proteção, tal como

descrito no texto padrão “Protecting Groups in Organic Syntesis”, 3<sup>a</sup> Edição (1999) por Greene e Wuts.

A não ser que mencionado de um outro modo, as reações são conduzidas sob uma atmosfera inerte, de um modo preferido sob uma atmosfera de nitrogênio e são conduzidos, de um modo usual, em uma pressão de cerca de um a cerca de três atmosferas, de um modo preferido em pressão ambiente (cerca de uma atmosfera).

Os compostos e os intermediários podem ser isolados a partir de suas misturas de reação através de técnicas convencionais.

Os sais de adição de ácido dos compostos da Fórmula I, que podem ser mencionados, incluem os sais de ácidos minerais, por exemplo os sais de hidrocloreto e os sais de hidrobrometo; e os sais formados com ácidos orgânicos, tais que formato, acetato, maleato, benzato, tartarato e fumarato.

Os sais de adição de ácido de compostos da Fórmula I podem ser formados através da reação de uma base livre ou de um sal, enantiômero ou derivado protegido do mesmo, com um ou mais equivalentes do ácido apropriado. A reação pode ser executada em um solvente ou em um meio, no qual o sal é insolúvel ou em um solvente no qual o sal seja solúvel, por exemplo, água, dioxano, etanol, tetraidrofurano ou éter dietílico, ou em uma mistura de solventes, que podem ser removidos *in vacuo* ou através de secagem por congelamento. A reação pode ser um processo metatético ou pode ser executada em uma resina de troca iônica.

Os compostos da Fórmula I podem existir em formas tautoméricas ou enancioméricas, todas as quais estão incluídas dentro do escopo. Os vários isômeros ópticos podem ser isolados através da separação de uma mistura racêmica dos compostos através do uso de técnicas convencionais, por exemplo, de cristalização fracionária, ou de HPLC quiral. De um modo alternativo, os enantiômeros individuais podem ser produzidos através da reação dos materiais de partida opticamente ativos apropriados, sob

condições de reação que não causem a racemização.

### **Farmacologia**

A atividade farmacológica dos compostos da invenção pode ser medida usando testes, tais que aqueles expostos abaixo.

5    **Ensaio para a afinidade em um receptor  $\alpha_7$  nAChR através da medição da ligação de  $^{125}$ I- $\alpha$ -bugarotoxina (BTX) ligando a membranas hipocampais de rato.**

Membranas de célula de rato contendo receptores  $\alpha_7$  nAChR podem ser preparadas através da homogeneização do tecido do hipocampo em 10 20 volumes de tampão de homogeneização frio (HB): concentração mM de constituintes de HB: tris(hidroximetil)aminometano 50; CaCl<sub>2</sub> 2; MgCl<sub>2</sub> 1; NaCl 120; KCl 5; pH 7,4). Os homogeneizados foram centrifugados durante 5 minutos em 100 x g, o sobrenadante foi salvo e as pelotas foram novamente extraídas e centrifugadas. Os sobrenadantes nos reservatórios são 15 centrifugados durante 20 minutos a 12. 000 x g, o material membranoso em forma de pelotas é lavado e novamente suspenso em HB. As membranas (30-150 µg) são incubadas com [ $^{125}$ I]  $\alpha$ - BTX, 1 mg/ ml de albumina de soro bovino (BSA), junto com os compostos de teste em HB, durante 2 horas em temperatura ambiente, com agitação branda. As membranas foram então 20 retidas em filtros de fibra de vidro Whatman (agentes de espessamento C ou B) usando um coletor de células Brandel e lavadas 4 vezes. O tratamento prévio dos filtros durante 3 horas com 1 % (BSA/ 0,01 % de PEI (polietilenoimina) em água irá fornecer corpos neutros de filtro com baixa filtração (0,07% de contagens totais por minuto). A ligação não específica 25 pode ser determinada através de 100 µM (-) nicotina. De um modo típico, a ligação específica é de cerca de 75%.

**Ensaio para a afinidade em um receptor  $\alpha_7$ nAChR através da medição da ligação de  $^{125}$ I- $\alpha$ -bungarotoxina (BTX) ligando a membranas.**

As membranas podem ser preparadas a partir de células HEK

que expressam receptores  $\alpha_7$  humanos a través do isolamento de uma fração de membrana de 500-40000 x g. Tais membranas podem ser usadas conforme descrito para as membranas de célula de rato, de modo a avaliar a ligação dos compostos a receptores  $\alpha_7$  humanos.

5 **Análise dos dados de ligação obtidos em ensaios do receptor  $\alpha_7$  nAChR**

Os valores de  $IC_{50}$  e os pseudo coeficientes de Hill ( $n_H$ ) podem ser calculados usando o programa de ajuste de curva não- linear ALLFIT (DeLean A, Munson P J e Rodbard D (1977) Am. J. Physiol., 235: E97 - E102). As curvas de saturação podem ser ajustadas a um modelo de sítio único, usando o programa de regressão não- linear ENZFITTER (Leatherbarrow, R. J.. (1987)), fornecendo um valor  $K_d$  para a ligação de [ $^{125}I$ ] -  $\alpha$ - BTX a  $\alpha_7$  nAChR de rato de 1,7 nM. Os valores  $K_i$  podem ser estimados usando a equação de Cheng- Prussoff geral:

$$K_i = [IC_{50}] / ((2 + [ligante] / K_D)^{1/n} - 1)$$

em que um valor de  $n= 1$  é usado sempre que  $n_H < 1,5$  e um valor de  $n =2$  é usado quando  $n_H \geq 1,5$ . De modo a considerar a variabilidade, os ensaios podem ser executados de um modo triplo e a variabilidade deverá ser, de um modo típico, de  $\pm 5\%$ . Os valores de  $K_i$  podem ser determinados usando de seis a 11 concentrações de droga.

É esperado que os compostos da invenção apresentem atividade terapêutica útil, sendo verificado que possuem afinidades de ligação ( $K_i$ ) inferiores a 10  $\mu M$  em ensaios de receptor  $\alpha_7$  nAChR.

Os compostos da invenção possuem a vantagem de que eles podem ser menos tóxicos, ser mais eficazes, apresentar um efeito mais duradouro, possuir uma faixa de atividade mais ampla, ser mais potentes, produzir menos efeitos colaterais, ser mais facilmente absorvidos ou possuir ainda outras propriedades farmacológicas úteis.

**Procedimentos e Condições Experimentais Gerais**

Foram usados reagentes comerciais sem qualquer purificação

adicional. Os espectros de massa foram registrados com m/z para o íon molecular de origem, a não ser que especificado de um outro modo. A temperatura ambiente (rt) refere-se a de 20-25°C.

O aquecimento em microondas foi alcançado com um Personal Chemistry Smith Synthesizer ou um Personal Chemistry Emrys Optimizer (monomodal, 2,45 GHz, 300 W max.). A Cromatografia de Fluido Supercrítico (SFC) pode ter sido executada através de purificação para os compostos selecionados e intermediários.

O método de LCMS HPLC foi executado, de um modo geral, com uma coluna Agilent Zorbax 5  $\mu$  SB-C8 de 2,1 mm x 5 cm. Solventes: A = H<sub>2</sub>O com 2% de ACN e 0,1% de ácido fórmico, B = 2 % de H<sub>2</sub>O com 98% de ACN e 0,05% de ácido fórmico. Gradiente: (0% de B durante 0,5 minutos, 60% de B em 3 minutos, 95% de B em 6 minutos).

#### **Abreviações Usadas:**

15	ACN	acetonitrila
	AcOH	ácido acético
	DCE	1,2-dicloroetano
	DME	1,2-dimetoxietano
	ES <sup>+</sup>	eletropulverização
20	EtOAc	acetato de etila
	EtOH	etanol
	Et <sub>2</sub> O	éter dietílico
	h	horas
	Hz	hertz
25	HPLC	cromatografia líquida de alto desempenho
	LCMS	cromatografia líquida de espectrometria de massa
	MeOH	metanol
	min.	minutos
	MS	espectrometria de massa

M/z	massa para carga
nBuLi	n-butil lítio
rt	temperatura ambiente
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
5	THF

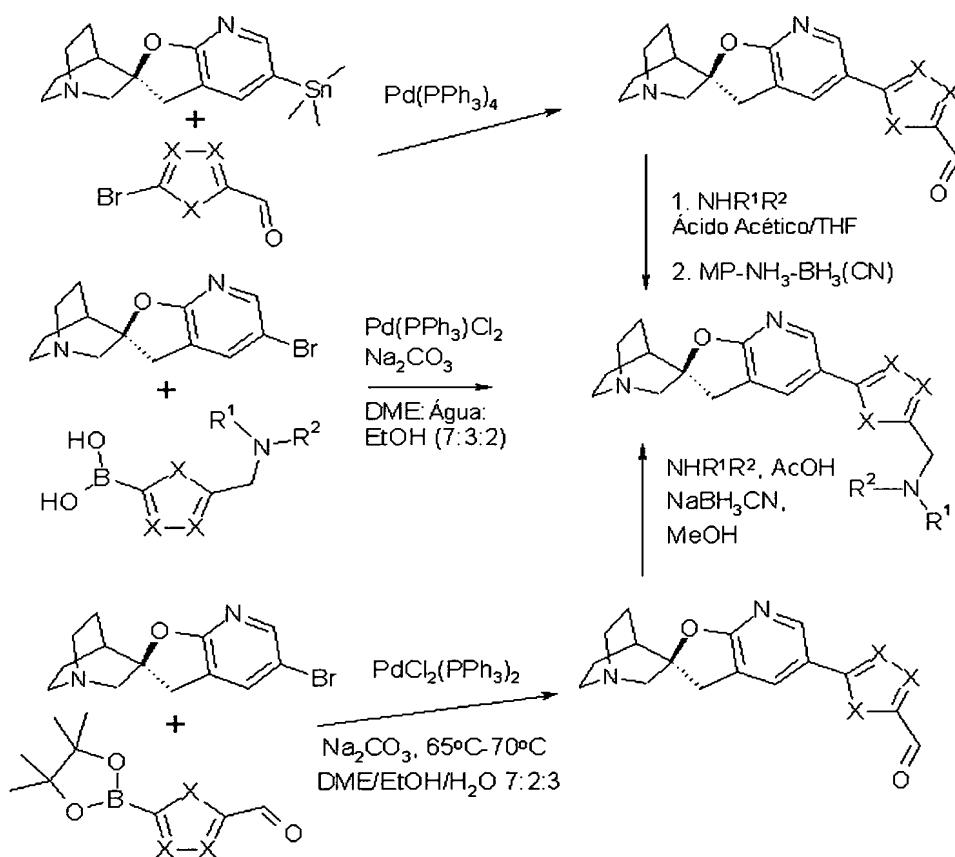
THF tetraidrofurano

## MÉTODOS DE PREPARAÇÃO

Os métodos que podem ser usados para a síntese dos compostos da Fórmula I incluem os procedimentos ilustrados no Esquema 1 e os processos análogos àqueles descritos nos Exemplos. No Esquema 1, X, n,

10 R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são como definidos para os compostos da Fórmula I.

### Esquema 1:



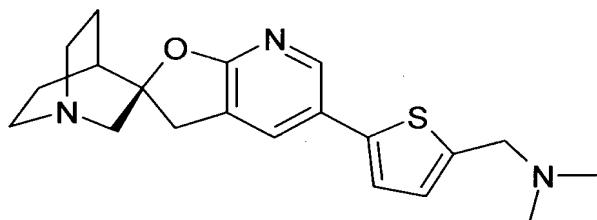
Será apreciado por aqueles versados na arte que os substituintes aromáticos nos compostos da invenção, ou em intermediários usados na síntese dos compostos da invenção, podem ser introduzidos através

15 do emprego de reações de substituições aromáticas, transformações de grupo

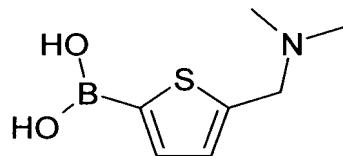
funcional para modificar os substituintes existentes, ou uma combinação dos mesmos. Tais reações podem ser efetuadas ou antes ou imediatamente após, segundo os processos acima mencionados. Os reagentes e as condições de reação para tais procedimentos são conhecidos na arte. Exemplos específicos 5 de procedimentos, que podem ser empregados, incluem, mas não estão limitados, à funcionalização eletrofílica de um anel aromático, por exemplo através de nitração, halogenação ou acilação; transformação de um grupo nitro a um grupo amino, por exemplo a través de redução, tal que através de hidrogenação catalítica; acilação, alquilação, sulfonilação de um grupo amino 10 ou hidroxila; substituição de um grupo amino por outro grupo funcional através de conversão a um sal de diazônio intermediário, seguido pela substituição nucleofílica ou de radical livre do sal de diazônio; ou a substituição de um halogênio por um outro grupo funcional, por exemplo através de reações de substituição nucleofílicas ou catalisadas 15 organometalicamente.

### **Exemplos**

Exemplo 1. N,N-dimetil-1-{5-[(2R)-3'H-espiro [4-azaciclo[2.2.2] octano-2,2,'-furo [2,3-b] piridin]-5'-il]-2-tienil} metenamina



a) Ácido {5-[(dimetilamino)metil]-2-tienil}borônico



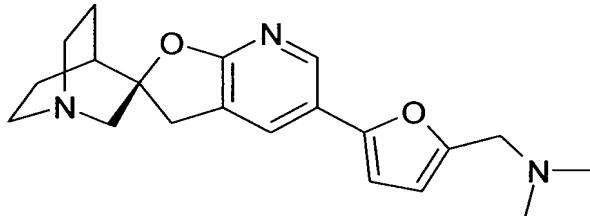
20 A uma suspensão do ácido 5-formil-2-tiofenoborônico (500 mg, 3,2 mmol) em DCE (30 ml) foi adicionado o hidrocloreto de dimetilamina (520 mg, 6,3 mmol) seguido por trietilamina (0,9 ml, 6,5

mmol). A mistura da reação foi agitada durante 10 minutos antes que triacetoxiboroidreto de sódio (1,36 g, 6,3 mmol) fosse adicionado em uma única porção. Após a mistura da reação ter sido agitada em temperatura ambiente durante 5 horas, ela foi subitamente resfriada com 30 ml de MeOH, 5 agitada brevemente, e então concentrada sob vácuo. A introdução de uma mistura de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ Et<sub>2</sub>O a este resíduo revelou um sólido, que foi filtrado e lavado com Et<sub>2</sub>O. O filtrado orgânico resultante foi concentrado a um óleo viscoso, que foi usado sem purificação adicional.

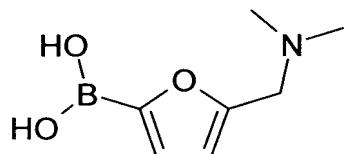
b) A uma solução do ácido {5-[(dimetilamino)metil]-2-tienil}borônico (2,23 mmol) em 10 ml de uma mistura de DME: H<sub>2</sub>O: EtOH (7:3:2) foi adicionado (2R)-5'-bromo-3'H-espiro[4-azaciclo [2.2.2] octano - 2,2'-furo [2,3-b] piridina (330 mg, 1,11 mmol). A mistura da reação foi agitada durante vários minutos até que se tornasse homogênea, em cujo ponto foi adicionado Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (77 mg, 0, 11 mmol), seguido pelo sólido 10 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (945 mg, 8,92 mmol). A mistura da reação foi purgada com N<sub>2</sub> e aquecida a 65°C durante a noite. A mistura da reação foi concentrada através de evaporação rotativa e então dividida entre água e CHCl<sub>3</sub>. A camada orgânica foi isolada e a camada aquosa foi extraída com 4 x 50 ml de CHCl<sub>3</sub>. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 15 filtrada e concentrada a um óleo viscoso. O produto foi cromatografado através de sílica gel e eluído usando CHCl<sub>3</sub> 9,5:0,5 e amônia em metanol 7, 0 M. O composto do título foi adicionalmente purificado através de trituração 20 em éter e isolado como um sólido (150 mg). O composto do título foi adicionalmente purificado através de trituração em éter e isolado como um sólido (150 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub> OD) δ 1, 58 - 1, 65 (m, 1H), 1, 74 25 - 1,83 (m, 2H), 2,04 (bs, 1H), 2,14 - 2,24 (m, 1H), 2, 29 (s, 6 H), 2,81 - 2, 87 (m, 2H) 2, 92 - 2, 98 (M, 2H), 3,07 (d, J= 16 Hz, 1 H), 3, 18 (d, J= 17 Hz, 1H), 3, 28 (d, J= 16 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 17 Hz, 1H), 3, 68 (s, 2H), 6,94 (d, J = 3, 6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 3, 6 Hz, 1H), 7, 84 (d, J = 2, 4 Hz, 1H), 8, 14 (d, J

= 2,4 Hz, 1H), MS ES<sup>(+)</sup>, m/z = 356 (M + Na).

Exemplo 2. N,N-dimetil-1-{5-[2R)-3'H-espiro [4-azabiciclo [2.2.2]octan-2,2'-furo [2,3-b] piridiN-5'-il]-2-furil} metenamina



a) Ácido{5-[(dimetilamino)metil]-2-furil} borônico



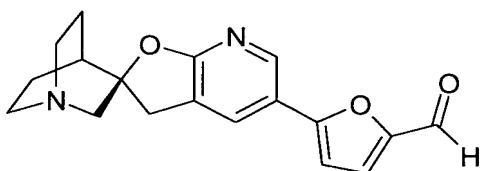
5 A uma solução do ácido (5-formil-2-furil) borônico (50 mg, 0,36 mmol) em DME (1,0 ml) foi adicionada uma solução de dimetilamina em THF 2,0 M (0,53 ml, 1,0 mmol). A mistura da reação foi agitada durante 5 minutos antes que a resina ligada MP-BH (OAc)<sub>3</sub> (2,2 mmol/g, 0,33 g, 0,714 mmol) foi adicionada. A mistura da reação foi agitada em temperatura ambiente durante cinco horas e 1 equivalente adicional de dimetilamina em THF foi adicionado e a agitação continuada durante a noite. A mistura da reação foi filtrada através de um tampão de lã de vidro e a resina foi lavada com DME. A solução de filtrado de THF/ DME contendo o composto desejado foi usada imediatamente nas reações subsequentes.

10 b) A uma solução do ácido {5-[(dimetilamino) metil]-2-furil} borônico (0,25 mmol em 2,5 ml de uma mistura de DME:H<sub>2</sub>O:EtOH (7:3:2) foi adicionado (2R)-5'-bromo-3'H-espiro [4-azabiciclo [2.2.2] octano-2,2,-furo(2,3-b] piridina] (37 mg, 0,12 mmol). A mistura da reação foi agitada durante vários minutos até que estivesse homogênea, em cujo ponto Pd 20 (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9 mg, 0,012 mmol) foi adicionado, seguido pelo sólido Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (53 mg, 0,5 mmol). A mistura da reação foi purgada com N<sub>2</sub> e aquecida a 65°C durante 4,5 horas. A mistura da reação foi dividida entre água e CHCl<sub>3</sub>.

A camada orgânica foi isolada e a camada aquosa foi extraída em 2 x 50 ml de CHCl<sub>3</sub>. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) filtrada e concentrada. O produto foi purificado através de cromatografia de placa preparativa usando CHCl<sub>3</sub> 9,0: 1,0 e amônia em metanol 7,0 M como o eluente. O composto do título foi isolado como um óleo viscoso (30 mg). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1, 59-1,63 (m, 1H), 1, 73 - 1,82 (m, 2H), 2,04 (bs, 1H), 2, 18 -2,22 (M, 1H), 2,29 (s, 6H), 2, 83 - 2, 86 (m, 2H), 2,92 - 2,95 (m, 2H), 3, 06 (d, J+ 16 Hz, 1H), 3, 18 (d, J = 16 Hz, 1H), 3, 26 (d, J = 16 Hz, 1H), 3,54 (d, J= 16 Hz, 1H), 3, 68 (s, 2H), 6,38 (d, J= 3,2 Hz, 1H), 6,66 (d, J= 3,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2 Hz, 1H), 8, 26 (d, J = 2 Hz, 1H), MS ES<sup>(+)</sup>, m/z = 340 (M + Na).

De um modo alternativo, N,N-dimetil-1-{5-[(2R)-3'H-espiro[4-azabiciclo[2.2.2] octano -2,2'-furo [2,3-b] piridin-5'-il]-2-furil}metenamina pode ser preparado, por meio do aldeído, através do método 15 abaixo fornecido.

a) 5-[(2R)-3'H-espiro [4-azabiciclo [2.2.2] octan-2,2'-furo{2,3-b] piridin-5'-il]-2-furaldeído



A uma solução de (2R)-5'-bromo-3'H-espiro[4-azabiciclo [2.2.2] octano-2,2'-furo[2,3-b]piridina (6 g, 20, 3 mmol) em 400 ml de uma mistura de DME; H<sub>2</sub>O: EtOH (7:3: 2) foi adicionado o ácido 5-formil-2-furanborônico (5,67 g, 40,5 mmol). A mistura da reação foi purgada com N<sub>2</sub> (diretamente no solvente) e agitada durante dez minutos, até que ficasse homogênea. Foi adicionado Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,6 g, 81, 0 mmol) à mistura da reação, seguido por Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (711 mg, 1, 0 mmol). A mistura da reação foi 25 novamente purgada com N<sub>2</sub> durante 10 minutos e então aquecida a 65°C durante 6 horas. A mistura da reação foi agitada em temperatura ambiente

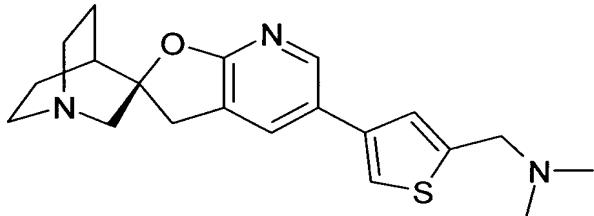
durante a noite e então concentrada por meio de um evaporador rotativo. O resíduo resultante foi diluído com CHCl<sub>3</sub> e filtrado através de terra diatomácea. O filtrado de CHCl<sub>3</sub> foi concentrado e o resíduo resultante foi diluído com HCl 1 N e extraído com EtOAc (3 x 150 ml). A camada aquosa ácida foi tornada básica com a adição de NaOH aquoso 2 N (a um pH ~12) e a solução básica foi extraída com CHCl<sub>3</sub> (3 x 150 ml). A camada de CHCl<sub>3</sub> combinada foi lavada com salmoura, secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada a um sólido (5,79 g, 92% de rendimento). Este material foi usado sem purificação adicional. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,46 - 1,53 (m, 1H), 1, 5 68 - 1,71 (m, 2H), 2,03 - 2,04 (m, 1H), 2,22 - 2,26 (m, 1H), 2, 78 - 2,94 (m, 3H), 2, 97 (d, J = 14, 7 Hz, 1H), 3,00 - 3,04 (m, 1H), 3, 07 (d, J = 16, 5 Hz, 1H), 3, 40 (d, J= 14, 7 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6, 74 (d, J = 3, 7 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 3, 7 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 9, 62 (s, 1H), MS ES<sup>+</sup>, m/ z = 311 (M + H)<sup>+</sup>.

10 b) N,N-dimetil-1-{5-[(2R)-3'H-espiro [4-azaciclo [2.2.2]octano-2,2'-furo [2,3-b] piridin]-5'-il]-2-furil} metenamina

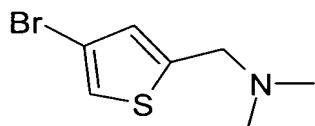
A uma solução de 5-[(2R)-3H- espiro [4-azaciclo [2.2.2] octano-2,2'-furo [2,3-b] piridin]- 5'-il]2-furaldeído (5,8 g, 18,7 mmol) em metanol (180 ml) em temperatura ambiente sob N<sub>2</sub> foi adicionada 20 dimetilamina (18,7 ml em uma solução de THF 2, 0 M, 37,3 mmol). A mistura d a reação foi agitada durante 30 minutos em temperatura ambiente, antes que AcOH (4,3 ml, 74,7 mmol) fosse adicionado, seguido pela adição, em porções, de NaBH<sub>3</sub>CN (1,74 g, 28,0 mmol). A mistura da reação foi então agitada em temperatura ambiente durante 4 horas, e então concentrada através 25 de evaporação rotativa. O resíduo resultante foi diluído com K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aquoso saturado e então extraído com CHCl<sub>3</sub> (4 x 100 ml). A camada de CHCl<sub>3</sub> combinada foi lavada com salmoura, secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada a um resíduo viscoso. O produto foi purificado através de cromatografia de coluna (SiO<sub>2</sub>) usando CHCl<sub>3</sub> 9, 5: 0,5 e amônia 7,0 M em MeOH para eluir o

composto desejado.

Exemplo 3. N,N-dimetil-1-{4-[(2R)-3'H-espiro [4-azaciclo [22.2.2] octano-2,2'-furo [2,3-b]- piridin] -5'-il]-2-tienil} metenamina



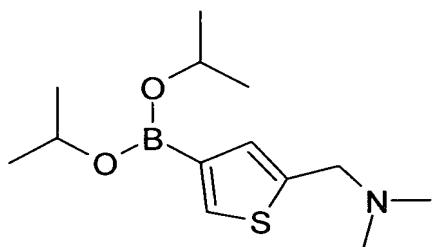
O composto do Exemplo 3 foi preparado através de um  
5 processo análogo àquele usado para O Exemplo 1, tal como detalhado abaixo.  
a) 1-(4-bromo-2-tienil)-N,N-dimetilmelanamina



A uma solução de 4-bromotifeno-2-carboxialdeído (5 g, 26, 3 mmol) em R<sub>t</sub>OH (130 ml) em temperatura ambiente e sob N<sub>2</sub> foi adicionada a dimetilamina em THF (20 ml de uma solução 2, 0 M, 40 mmol) seguida por 10 AcOH (1,9 ml). NaBH<sub>3</sub>CN (2, 1 g, 34 mmol) foi então adicionado, em porções, à mistura da reação durante um período de 5 minutos e a mistura da reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura da reação foi diluída com NaHCO<sub>3</sub> saturado e extraída com CHCl<sub>3</sub> (3 x 50 ml). A camada orgânica combinada foi concentrada e o resíduo resultante foi diluído com HCl 1 N e lavado com CHCl<sub>3</sub>. A camada aquosa ácida foi então tornada básica com a adição de NaHCO<sub>3</sub> e extraída com CHCl<sub>3</sub> (3 x 50 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada (86% de rendimento). O produto foi usado sem 15 purificação adicional.

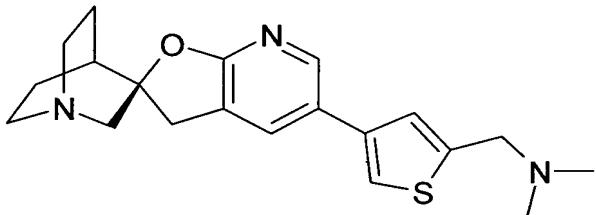
20 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 2,26 (s, 6H), 3,65 (s, 2H), 6,92 (aparente s, 1H), 7,31 (d, J = 2 Hz, 1H).

b) {5-[(dimetilamino) metil]-3-tienil}boronato de diisopropila



A uma solução de 1-(4-bromo-2-tienil)-N,N-dimetilmetanamina 2, 8 g, 12, 8 mmol) em THF (130 ml) a -78°C sob N<sub>2</sub> foi adicionado borato de triisopropila (4,4 ml, 19,2 mmol). A mistura da reação foi agitada brevemente antes que nBuLi (12 ml de uma solução de hexano 1, 5 6 M) fosse adicionado, em gotas, por meio de uma seringa. A mistura da reação foi agitada durante 6, 5 horas a - 78° antes que seja concentrada através de evaporação rotativa. O sólido branco resultante foi usado sem purificação adicional.

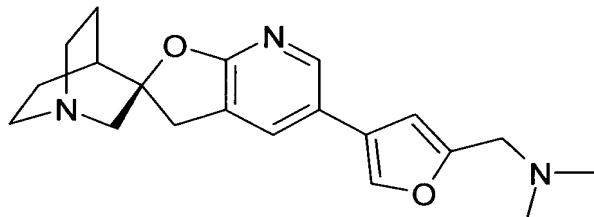
c) N,N-dimetil-1-{4-[<sup>(2R)</sup>-3H-espiro [4-azabiciclo [2.2.2] octano-2,2'-furo[2,3-b]piridin-5'-il]-2-tienil}metenamina  
10



A uma solução de {5-[(dimetilamino) metil]-3-tienil}boronato (3,6 g, 13 mmol) em 120 ml de uma mistura de DME: H<sub>2</sub>O: EtOH (7: 3: 2) foi adicionado (<sup>2R</sup>) -5'-bromo-3'H-espiro [4-azabiciclo [2.2.2]octano-2,2'-furo [2,3-b] piridina] (2,0 g, 6,75 mmol). A mistura da reação foi purgada com N<sub>2</sub> 15 e agitada durante vários minutos até que se tornasse homogênea, em cujo ponto Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2, 9g, 27 mmol) foi adicionado, seguido por Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (236mg, 0,34 mmol). A mistura da reação foi purgada com N<sub>2</sub> durante 10 minutos, e então aquecida a 75°C durante 2 horas, em temperatura ambiente, durante a noite. A mistura da reação foi concentrada através de evaporação 20 rotativa. O resíduo resultante foi diluída com CHCl<sub>3</sub> e filtrada com terra diatomácea. O filtrado orgânico foi concentrado e o resíduo resultante foi

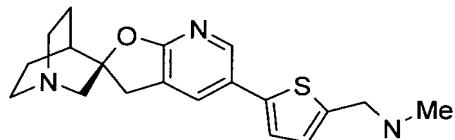
diluído com HCl 1 N e extraído com EtOAc (3 vezes). A camada aquosa ácida foi então tornada básica com a adição de NaOH 2 N e extraída com CHCl<sub>3</sub> (3 vezes). A camada aquosa ácida foi então tornada básica com a adição de NaOH 2 N e extraída com CHCl<sub>3</sub> (4 x 100 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada a um óleo viscoso. O produto foi cromatografado através de sílica gel e eluído usando CHCl<sub>3</sub> e amônia 7, 0 em metanol. O composto do título foi adicionalmente purificado através de trituração em Et<sub>2</sub>O e isolado (1,5 g, 62% de rendimento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1, 58 - 1, 64 (m, 1H), 1, 73 - 5 1, 82 (m, 2H), 2,04 (bs, 1H), 2, 18 - 2,24 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 2, 83 - 2, 86 (m, 2H), 2, 93 - 2, 98 (m, 2 J), 3, 06 (d, J = 14, 6 Hz, 1H), 3, 18 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3, 26 (d, J = 14, 6 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 17 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8, 17 (s, 1H), MS ES<sup>+</sup>, m/z = 356 (M + Na<sup>+</sup>).

10 15 Exemplo 4. N,N-dimetil-1-{4-[(2R)-3'H-espiro [4-azabiciclo [2.2.2] octano-2,2'-furo [2,3-b] piridin]-5'-il]-2-furil} metenamina



O Composto do Exemplo 4 foi preparado através de um processo análogo àquele usado para o Exemplo 2.

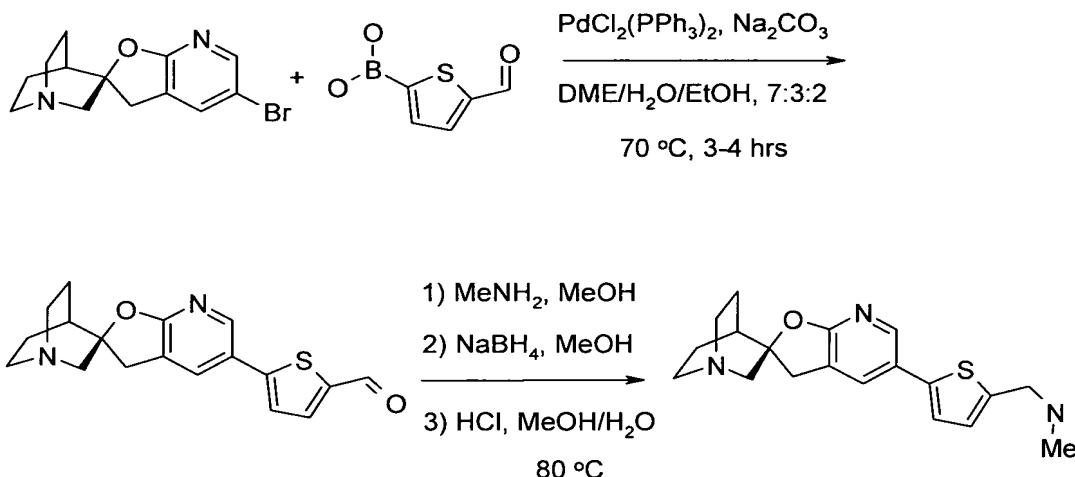
20 Exemplo 5. N-metil-1-{5-[(2R)-3'H-espiro [[4-azabiciclo [2.2.2] octano-2,2'-furo [2,3-p b] piridin]-5'-il]-2-tienil} metanamina



O composto do Exemplo 5 pode ser preparado através de um método análogo ao método alternativo do Exemplo 2, ou preparado de acordo

com o Esquema 2, como abaixo detalhado.

Esquema 2



a) 5-[(2R)-3'H-spiro [4-azabicyclo [2.2.2] octano-2,2',-furo [2,3-b] piridin-5'-il]tiofeno-2-carbaldeído

5 A uma solução agitada de (2R)-5'-bromo-3'H-spiro [4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b] piridina (Esquema 1, 3,2 g, 10,8 mmol) e ácido (5-formil-2-tienil) borônico (3,37 g, 21,6 mmol) em 150 ml de DME/ H<sub>2</sub>O/ EtOH (7: 3: 2), foi adicionado Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,58 g, 43, 2 mmol). A mistura resultante foi purgada com N<sub>2</sub> em temperatura ambiente durante 15 minutos, antes da adição de dicloro [bis(tifenilfosforanil)] paládio (380 mg, 0,54 mmol). A mistura da reação foi purgada com N<sub>2</sub> durante mais 15 minutos adicionais, antes de ser aquecida em um banho de óleo a 70°C, sob N<sub>2</sub>, durante 3-5 horas. A mistura da reação foi resfriada e então concentrada sob pressão reduzida. Resíduo sólido foi tratado com 150 ml de CHCl<sub>3</sub>, e a suspensão resultante foi filtrada através de um chumaço curto de terra diatomácea (a torta do filtro foi lavada com ~ 100 ml de CHCl<sub>3</sub>). O filtrado combinado foi concentrado sob pressão reduzida. O sólido preto foi então tomado em HCl 0, 5 M (100-150 ml) e EtOAc (~100 ml). A camada aquosa foi separada e a camada orgânica preta foi adicionalmente lavada com HCl 0,5 M (2 x 50 ml). As camadas aquosas combinadas foram então tornadas básicas com NaOH 1 M a um pH de ~12, e extraída com CHCl<sub>3</sub> (100 ml, e

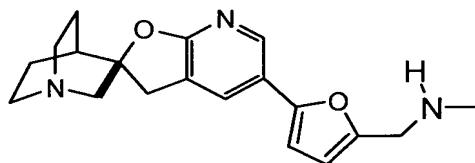
então 2 x 50 ml). Os extratos de CHCl<sub>3</sub> foram secados com MgSO<sub>4</sub>, filtrados e concentrados de modo a fornecer 3, 5 g (99%) de 5 -[(2R)-3H- espiro [4-azabiciclo [2.2.2] octan-2,2'-furo [2,3-b]piridin-5'-il] tiofeno-2-carbaldeído. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1, 50 (dddd, J = 12, 8, 10,7, 6,7, 2,3 Hz, 1H), 5 1,68 - 1,72 (m, 2H) 2, 03 (t, J = 2,.. 9 Hz, 1 H), 2,22 - 2, 26 (m, 1H), 2, 78 - 2, 95 (m, 3H), 2, 97 (dd, J = 14,7, 2,1 Hz, 1H), 3,01 - 3, 05 (m, 1H), 3, 08 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 14, 7, 1, 6 Hz, 1H), 3, 48 (d, J = 16, 5 Hz, 1H), 7, 29 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,678 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 9,88 (s, 1H); MS ES<sup>+</sup> m/ z = 327 (M + H<sup>+</sup>).

10 b) A uma suspensão agitada de 5-[(2R)-3'H-espiro [4-azabiciclo[[2.2.2] octano-2,2'-furo[2,3-b] piridin]-5'-il]tiofeno-2-carbaldeído (1,5 g, 4, 6 mmol) em 40 ml de MeOH, 9,2 ml de solução metanólica de metil amina (18, 4 mmol) foram adicionados. A solução clara foi agitada em temperatura ambiente durante 0,5 h antes da adição de NaBH<sub>4</sub> (524 mg, 3, 0 equivalentes) como uma porção única. A mistura da reação foi agitada em temperatura ambiente, durante 1 hora. A solução foi concentrada sob pressão reduzida, de modo a fornecer um resíduo preto, que foi dissolvido em 60 ml de MeOH e tratado com 30 ml de HCl 4, 0 M. A solução resultante foi aquecida a 80°C durante 1-2 horas. MeOH foi removido sob pressão reduzida. 15 A solução aquosa ácida resultante foi tornada básica através da adição lenta de NaOH aquoso concentrado até um pH > 12, e extraída com CHCl<sub>3</sub> (3 x 50 ml). As camadas orgânicas pretas foram secadas com MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas a um resíduo preto, que foi então purificado através de uma coluna de sílica gel compactada curta (5% de NH<sub>3</sub>/MeOH 7 M em CHCl<sub>3</sub>), de modo a fornecer um sólido amarelado, que foi lavado com uma quantidade mínima de Et<sub>2</sub>O (~20 ml) de modo a remover as impurezas menores. 20 Rendimento: 1,2 g (76%); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1, 48 (ddd, J = 12,8, 10,7, 6,6, 2,3 Hz, 1H), 1,67 - 1,70 (m, 2 H), 2,02 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 2,22 - 2, 27 (m, 1H), 2, 50 (s, 3H), 277 - 2,93 (m, 3H), 2, 96 (dd, J = 14, 7, 2,1 Hz,

25

1H), 3,01 - 3,07 (m, 1H), 3,04 (d, J = 16, 2 Hz, 1H), 3,39 (dd, J = 14, 7, 1, 8 Hz), 3,43 (d, J = 16, 2 Hz, 1H), 3,93 (s, 1H), 6,87 (d, J = 3, 6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 3, 6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 2,2 Hz, 1H); MS ES<sup>+</sup> m/z = 342 (M + H)<sup>+</sup>.

- 5 Exemplo 6: N-metil-1-{5-[(2R)-3'H - espiro [4-azabicyclo [2.2.2] octan-2,2'-furo [2,3-b] piridin]-5'-il] -2-furil}metenamina



Este composto foi preparado através de um processo análogo àquele usado para o Exemplo 5, através do Esquema 2. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,44-1,50 (m, 1H), 1,67 - 1,70 (m, 2H), 2,00 - 2,03 (m, 1H), 2,22 - 2,27 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,79 - 3,04 (m, 6H), 3,42 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 6,24 (d, J = 3, 1Hz, 1H), 6,45 (d, J = 3, 1Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 8,31 (s, 1H); MS ES<sup>+</sup>, m/z = 326 (M + H<sup>+</sup>).

- 10 Exemplo 7: (2R)-5'-(5-pirrolidin-1-ilmetil)-2-furil]-3'H-espiro [4-azabicyclo[2.2.2] octano-2,2'-furo [2,3-b] piridina



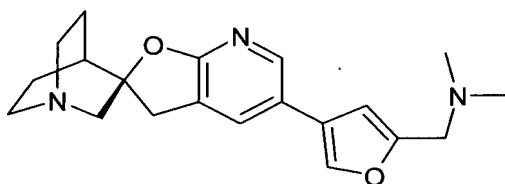
15 Um processo análogo à preparação alternativa do Exemplo 2 foi usado para preparar este composto. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,42 - 1,52 (dd, J = 2,6, 6,8, 10,2, 12, 8 Hz, 1H), 1,66 - 1,71 (m, 2H), 1,77 - 1,83 (m, 4H), 1,98 - 2,03 (M, 1H), 2,21 - 2,28 (m, 1H), 2,57 - 2,63 (m, 4H), 2,79 - 3,05 (M, 6H) 3,39 (d, J = 14, 6 Hz, 1H), 3,42 (d, J = 16, 3 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 6,25 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 2,2 Hz, 1H); MS ES<sup>+</sup>, m/z = 366 (M + H<sup>+</sup>).

- 20 Exemplo 8. (2R)-5'-(5-(morfolin-4-ilmetil)-2-furil]-3'H-espiro [4-azabicyclo [2.2.2] octano-2,2'-furo [2,3-b] piridina]



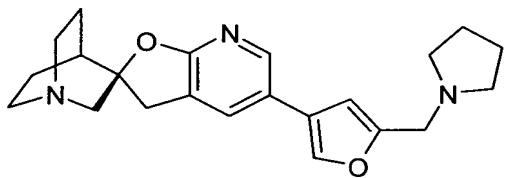
Um processo análogo à preparação alternativa para o Exemplo 2 foi usado para preparar este composto.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  n1, 42 - 1,50 (m, 1H), 1,66 - 1,71 (m, 2H), 2,00 - 2,04 (m, 1H), 2,20 - 2,28 (m, 1H), 2,53 (t,  $J$  = 4, 6 Hz, 4H), 2,82 - 3,06 (m, 6H), 3,39 (d,  $J$  = 13, 8 Hz, 1H), 3,43 (d,  $J$  = 16, 3 Hz, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,73 (t,  $J$  = 4, 6 Hz, 4 H), 6,28 (d,  $J$  = 3,4 Hz, 1H), 6,46 (d,  $J$  = 3,4 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,32 (s, 1 H); MS ES $^+$ , m/z = 382 ( $M + \text{H}^+$ ).

Exemplo 9: N,N-dimetil-1-{4-[ $(2R)$ -3'H-espiro [4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b] piridin]-5'-il]-2-furil} metenamina



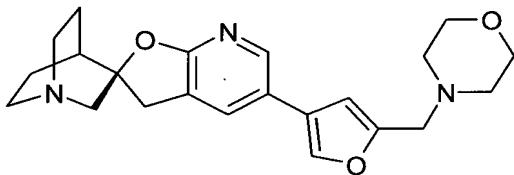
Um processo análogo à preparação alternativa para o Exemplo 2 foi usado para preparar este composto, utilizando o éster pinacólico do ácido 5-formilfuran-3-borônico no acoplamento de Suzuki, em lugar do ácido borônico livre.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,57-1,63 (m, 1H), 1,72 - 1,82 (m, 2H), 2,04 (bs, 1H), 2,15 - 2,22 (m, 1H), 2,29 (s, 6H), 2,83 - 2,87 (m, 2H), 2,92 - 2,97 (m, 2H), 3,06 (d,  $J$  = 14, 6 Hz, 1H), 3,16 (d,  $J$  = 17 Hz, 1H), 3,26 (d,  $J$  = 14, 6 Hz, 1H), 3,53 (d,  $J$  = 18 Hz, 1H), 3,54 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 7,78 (d,  $J$  = 2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,07 (d,  $J$  = 2 Hz, 1H) MS ES $^+$ , m/z = 340 ( $M + \text{Na}^+$ ).

Exemplo 10. (2R)-5'- [5-(pirrolidin-1-ilmetil)-3-furil] -3'H-espiro [4-azabicyclo [2.2.2] octan-2,2'-furo [2,3-b] piridina]



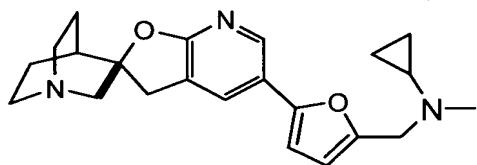
Este composto foi preparado através de um processo análogo àquele usado para o Exemplo 9, N,N-dimetil-1-{4-[(2R)-3'H-spiro [4-azabicyclo [2.2.2] octano-2,2'-furo [2,3-b] piridin]-5'-il]-2-furil} metenamina.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1, 57 - 1,63 (m, 1H), 1, 74 - 1, 85 (m, 6H), 2,03 (Bs, 1H), 2,17 - 2,22 (m, 1H), 2,62 - 2,64 (m, 4H), 2,81 - 2,87 (m, 2H), 2,92 - 2,97 (m, 2H), 3,06 (d, J = 14, 6 Hz, 1H), 3, 16 (d, J = 17 Hz, 1H), 3, 26 (d, J = 14, 6 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 16, 5 Hz, 1H), 3, 69 (s, 2H), 6, 64 (s, 1H), 7,77 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,07 (d, J = 2 Hz, 1 H), MS ES<sup>+</sup>, m/z = 366 (M + Na<sup>+</sup>).

10 Exemplo 11: (2R)-5' [5-(morpholin-4-ilmetil)-3-furil]-3'H-spiro [4-azabicyclo[2.2.2] octan-2,2'-furo [2,3-b] piridina]



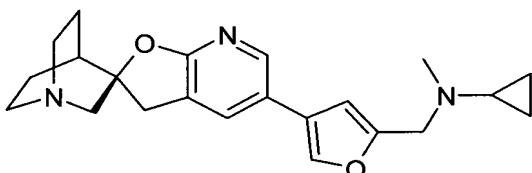
Este composto foi preparado através de um processo análogo àquele usado para o Exemplo 9, N,N-dimetil-1-{4-[(2R)-3'H-spiro [4-azabicyclo [2.2.2] octano-2,2'-furo [2,3-b] piridin]-5'-il]-2-furil}Metenamina.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,57-1,63 (m, 1H), 1, 72 - 1, 81 (m, 2H), 2,03 (bs, 1H), 2,18 - 2,22 (m, 1H), 2,51 - 2,53 (m, 4H), 2, 80 - 2, 86 (m, 2H), 2, 92 - 2,97 (m, 2H), 3, 06 (d, J = 14, 6 Hz, 1H), 3, 16 (d, J = 17 Hz, 1H), 3, 26 (d, J = 14, 6 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 16,5 Hz, 1 H), 3, 59 (s, 2H), 3, 68 - 3, 70 (m, 4H), 6,66 (s, 1H), 7,77 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,07 (d, J = 2 Hz, 1 H), 20 MS ES<sup>+</sup>, m/z = 382 (M + Na<sup>+</sup>).

Exemplo 12. N-metil- N-({5-[(2R)-3'H-spiro [4-azabicyclo [2.2.2] octan-2,2'-furo [2,3-b] piridin]-5'- il]-2-furil} metil) ciclopropanamina



A uma solução agitada de N-metil-1-{5-[{(2R)-3'H-spiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-furil}metenamina (140 mg, 0,4 mmol) conforme preparado no Exemplo 6 em 7 ml de MeOH, [(1-etoxiciclopropil oxi] (trimetil) silano (410 mg) foi adicionado, seguido 5 pela adição de AcOH (340 mg, 5,6 mmol) e NaBH<sub>3</sub>CN (130 mg, 2,0 mmol). A mistura da reação foi aquecida em um banho de óleo a 65°C durante a noite. Ela foi então resfriada à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi subitamente resfriado com solução de carbonato de potássio aquosa e extraída com CHCl<sub>3</sub> (3 x 30 ml). As camadas 10 orgânicas foram combinadas, secadas com MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi então purificado através de cromatografia de coluna em sílica gel (5% de NH<sub>3</sub> 7 M/ MeOH em CHCl<sub>3</sub>) δ 0,41-0,49 (m, 4H), 1,47 (dd, J = 2,4, 6,7, 10,4, 12, 8 Hz, 1H), 1,67 - 1,70 (M, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,99 - 2,01 (M, 1H), 2,21 - 2,27 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,78 - 2,92 (M, 3H), 2,95 (dd, J = 2,4, 14,7 Hz, 1H), 3,03 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3,00 - 3,06 (m, 1H), 3,39 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,42 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3,73 (s, 2H), 6,24 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 1,8 Hz, 1H); MS ES<sup>+</sup>, m/z = 366 (M + H<sup>+</sup>).

Exemplo 13: N-metil -N-(4-[{(2R)-3'H-spiro [4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-furil} metil) ciclopropanamina



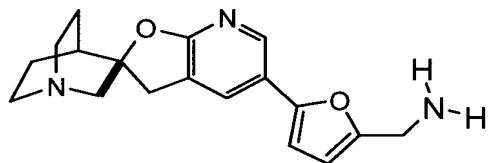
Este composto foi preparado foi preparado através de um processo análogo ÀQUELE SUADO PARA O Exemplo 12. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,40 - 0,42 (M, 2H), 0,49 - 0,51 (m, 2H), 1,58 - 1,63 (m,

1H), 1,74 - 1,82 (m, 3H), 2,04 (Bs, 1H), 2, 18 - 2,23 (M, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,  
 82 - 2, 86 (M, 2H), 2, 94 - 2,97 (M, 2H), 3, 06 (d, J = 16 Hz, 1H), 3, 16 (d, J =  
 16, 5 Hz, 1 H), 3, 26 (d, J = 15 Hz, 1 H), 3,53 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3, 72 (s,  
 2H), 6,63 (s, 1H), 7,78 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1H), 8,08 (d, J = 2 Hz, 1 H)

5 MS ES<sup>+</sup>, m/ z = 366 (M + Na<sup>+</sup>).

Os compostos dos Exemplos 14, 15 e 16 podem ser preparados através do processo do Esquema 1, ou como especificamente descrito.

Exemplo 14. 1-{5-[(2R)-3H-espiro [4-azaciclo [2.2.2] octano-2,2'-furo [2,3-b]piridin]-5'-il]-2-furil}metenamina



10 A um vaso de hidrogenação, uma ponta de espátula de suspensão aquosa de Ra-NI foi adicionada. O catalisador foi lavado co m MeOH (2 x 2 ml), antes da adição de 5 ml de solução metanólica de 100 mg (0,32 mmol) de 5-[(2R)-3'H- espiro[[[4-azaciclo[2.2.2] octano-2,2'-furo[2,3-b] piridin-5'-il] -2-furaldeído e 10 ml de NH<sub>3</sub> 7 M em MeOH. A reação de hidrogenação foi executada em um agitador Parr (50 psi (0,34 MPa), 45°C, 2-3 horas). O catalisador foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi então purificado através de cromatografia de colina em sílica gel (18% de MeOH, 2% de NH<sub>4</sub>OH em CHCl<sub>3</sub> como o eluente) de modo a fornecer o composto do título (63 mg, 63% de rendimento). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1, 44 - 1,51 (dd, J = 2, 4, 6, 7, 10, 4, 12, 8 Hz, 1 H), 1, 66 - 1,70 (m, 2H), 2,00 - 2,03 (m, 1H), 2,21 - 2, 28 (m, 1H), 2,77 - 2, 93 (M, 3H), 2, 95 (dd, J = 2,4, 14, 7 Hz, 1H), 3,02 (d, J= 16, 5 Hz, 1H), 3,00 - 3,07 (m, 1 H)< 3, 39 (d, J = 14, 7 Hz, 1 H), 3,43 (d, J = 16, 5 Hz, 1H), 3, 87 (s, 2 H), 6, 20 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 6, 44 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 7, 698 (s, 1H), 8,31 (s, 1 H).

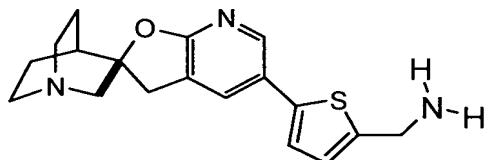
15

20

25

MS ES<sup>+</sup>, m/ z = 312 (M + H<sup>+</sup>).

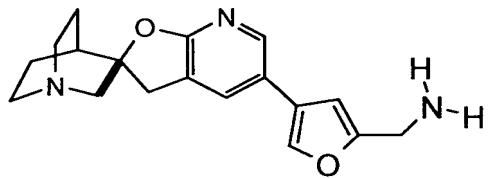
Exemplo 15. 1-{5-[(2R)-3'H-espiro [4-azaciclo [2.2.2] octano-2,2'-furo [2,3-b] piridin]-5'-il] - 2-tienil} metenamina



A uma solução de 5-[(2R)-3'H-espiro [4-azaciclo [2.2.2] octano-2,2'-furo [2,3-b] piridin]-5'-il]tiofeno-2-carbaldeído (326 mg, 1,0 mmol) em 10 ml e de MeOH, 0, 2 ml de solução aquosa de hidroxilamina a 50% (3,0 mmol) foram adicionados. A mistura da reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, e foi então concentrada, sob pressão reduzida, de modo a fornecer o intermediário oxima (300 mg, 88%), que foi usado sem purificação adicional.

A uma solução agitada de oxima (280 mg, 0,8 mmol) em AcOH (4 ml), foi adicionado pó de Zn (390 mg, 6 mmol). A mistura da reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora (o progresso foi monitorado através de LCMS). Ela foi então diluída com MeOH e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi subitamente resfriado com solução de carbonato de potássio aquosa e extraído com CHCl<sub>3</sub> (3 x 30 ml). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas com MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi então purificado através de cromatografia de coluna em sílica gel (18% de MeOH, 2% de NH<sub>4</sub>OH em CHCl<sub>3</sub> como o eluente) de modo a fornecer o composto do título (0, 26 g, 99% de rendimento. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1, 47 (dd, J = 2,4,1 6, 7, 10, 4, 12, 8 Hz, 1 H), 1, 68 - 1,71 (m, 2H), 2,01 - 2,04 (m, 1H), 2,23 - 2,27 (m, 1H), 2, 78 - 2,93 (m, 3H), 2, 96 (dd, J = 2, 4k, 14, 7 Hz, 1H), 3,01 - 3, 07 (m, 1H), 3,04 (d, J = 16, 3 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 1,2, 14, 7 Hz, 1H), 3,44 (d, J = 16,3 Hz, 1 H), 4,05 (s, 2 H), 6,86 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 3, 6 Hz, 1 H), 7, 59 (s, 1H), 8,22 (s, 1 H); MS ES<sup>+</sup>, m / z = 328 (M + H<sup>+</sup>).

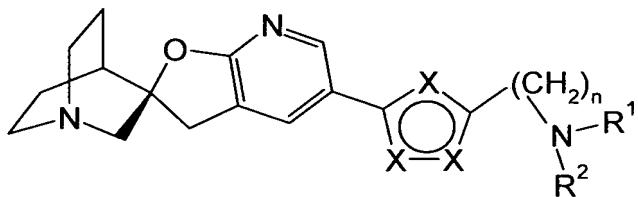
Exemplo 16. 1-{4-[(2R)-3'H-espiro [4-azaciclo[2.2.2] octan-2,2'-furo [2,3-

b] piridin-5'-il]-2-furil} metenamina

Este composto foi preparado através de um processo análogo àquele usado para o Exemplo 15. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1, 55 - 1,65 (m, 1H), 1,69 - 1,87 (m, 2H), 2,03 (s, 1H), 2,12 - 2,25 (m, 1H), 2,81 - 1,97 (m, 2H), 3,06 (d, J = 14, 7 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 3,27 (d, J = 7, 79 (s, 1H), 8,05 (d, J = 1,8 Hz, 1 H); MS ES<sup>+</sup> m/z = 312 (M + H<sup>+</sup>).

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto ou um estereoisômero, enanciómero, precursor hidrolisável in vivo ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser de acordo com a Fórmula I:



I,

5 em que:

X é independentemente selecionado, em cada ocorrência, a partir de CH, O, S, N ou NH e pelo menos um de X é selecionado a partir de O, S, N ou NH e não mais do que um X é O ou S;

n é 0, 1, 2 ou 3, e

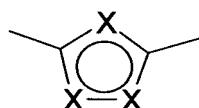
10 R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são independentemente selecionados, em cada ocorrência, a partir de hidrogênio, alquila C<sub>1-6</sub>, cicloalquila C<sub>3-7</sub>, alquenila C<sub>2-6</sub>, alquinila C<sub>2-6</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> ou -CH<sub>2</sub>OR<sup>3</sup>;

15 ou, R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup>, junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heteroaromático de 5 ou 6 membros tendo como átomos do anel 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre, ou um anel de 5 ou 6 membros, tendo como átomos do anel 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre;

em que R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são independentemente selecionados, em cada ocorrência, a partir de hidrogênio ou alquila C<sub>1-4</sub>, e

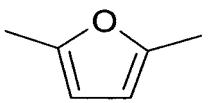
20 em que qualquer porção alquila, cicloalquila, alquenila ou alquinila pode ser substituída por 1, 2, 3 ou mais halogênios, -OH ou porções =O, conforme quimicamente exequível.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a porção:

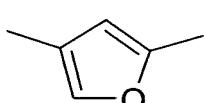


é selecionada a partir de porções das Fórmulas II, III, IV, V ou

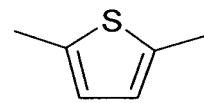
VI,



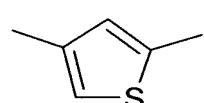
II



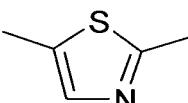
III



IV



V



VI

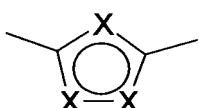
ou um estereoisômero, enanciômero, precursor hidrolisável in vivo ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

5        3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são independentemente selecionados a partir de hidrogênio ou metila; ou um estereoisômero, enanciômero, precursor hidrolisável in vivo ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

10      4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que n é 1 ou 2; ou um estereoisômero, enanciômero, precursor hidrolisável in vivo ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

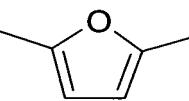
15      5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup>, juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, são selecionados a partir de pirrolidinila, piperidinila, piperazinila ou morfolinila; ou um estereoisômero, enanciômero, precursor hidrolisável in vivo ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a porção:

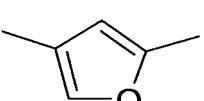


é selecionada a partir de porções das Fórmulas II, III, IV, V ou

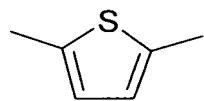
20      VI,



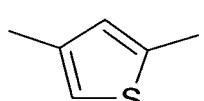
II



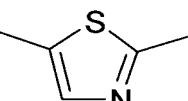
III



IV



V



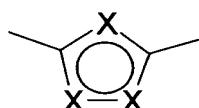
VI

$R^1$  e  $R^2$  são independentemente selecionados a partir de hidrogênio ou metila, e

n é 1 ou 2; ou um estereoisômero, enanciômero, precursor hidrolisável in vivo ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

- 5        7. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que :

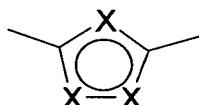
a porção



é uma porção da Fórmula II ou IV,  $R^1$  e  $R^2$  são independentemente selecionados a partir de hidrogênio ou metila, e n é 1 ou  
10      2.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que :

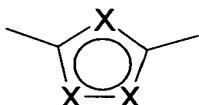
a porção



pertence à Fórmula II,  $R^1$  e  $R^2$  são independentemente  
15      selecionados a partir de hidrogênio ou metila, e n é 1 ou 2.

9. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que :

a porção



pertence à Fórmula I,  $R^1$  e  $R^2$  são independentemente  
20      selecionados a partir de hidrogênio ou metila, e n é 1 ou 2.

10. Composto, caracterizado pelo fato de ser selecionado a partir do grupo, que consiste de:

N,N-dimetil-1-{5-[ $(2R)$ -3'H-espiro[4-azabiciclo

[2.2.2]

- octano-2,2'-furo [2,3-b] piridin-5'-il] -2-tienil} metenamina;  
 N,N-dimetil-1-{5-[(2R)-3'H-espiro [4-azabiciclo [2.2.2]
- octano-2,2'-furo [2,3-b] piridin-5'-il] -2-furil}metenamina;  
 N,N-dimetil-1-{4-[(2R)-3'H-espiro [4-azabiciclo [2.2.2]
- 5 octano-2,2'-furo [2,3-b] piridin-5'-il]-2-tienil} metenamina;  
 N,N-dimetil-1-{4-[(2R)-3'H-espiro [4-azabiciclo [2.2.2]
- octano-2,2'-furo [2,3-b]piridin-5'-il]-2-furil}metenamina;  
 N-metil-1-{5-[(2R)-3'H-espiro [4-azabiciclo [2.2.2] octano-  
 10 2,2'-furo [2,3-b] piridin-5'-il]-2-tienil}metenamina;  
 N-metil-1-{5-[(2R)-3'H-espiro [4-azabiciclo [2.2.2] octano-  
 2,2'-furo [2,3-b] piridin-5'-il]-2-furil}metenamina;  
 (2R)-5'-[5-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-furil]-3'H-espiro[4-  
 15 azabiciclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b] piridina];  
 (2R)-5'-[5-(morpholin-4-ilmetil)-2-furil]-3'H-espiro [4-  
 20 azabiciclo[2.2.2]octan-2,2'-furo [2,3-b] piridina];  
 (2R)-5'-[5-(morpholin-4-ilmetil)-3-furil]-3'H-espiro [4-  
 25 azabiciclo [2.2.2] octano-2,2'-furo [2,3-b] piridina];  
 N-metil-N-( {5-[(2R)-3'H-espiro [4-azabiciclo [2.2.2] octano-  
 2,2'-furo [2,3-b] piridin]-5'-il] -2-furil}metil) ciclopropanamina;  
 N-metil-N-( {4-[(2R)-3'H-espiro [4-azabiciclo [2.2.2] octano-  
 2,2'-furo [2,3-b] piridin]-5'-il] -2-furil}metil) ciclopropanamina;  
 1-{5-[(2R)-3'H-espiro [4-azabiciclo [2.2.2]octano-2,2'-  
 furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-furil}metenamina;  
 1-{5-[(2R)-3'H-espiro [4-azabiciclo [2.2.2]octano-2,2'-  
 furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-tienil}metenamina, e

1-{4-[(2R)-3'H-espiro [4-azaciclo [2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-furil}metenamina;

ou um estereoisômero, enantiômero, precursor hidrolisável in vivo ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer composto precedente.

11. Método para tratamento ou profilaxia de uma doença ou condição, na qual a ativação do receptor  $\alpha_7$  nicotínico é benéfica, caracterizado pelo fato de que comprehende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como definido na reivindicação 1, a um paciente que esteja sofrendo da referida doença ou condição.

12. Método de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que a referida doença ou condição é ansiedade, esquizofrenia, mania ou depressão maníaca.

13. Método para tratamento ou profilaxia de distúrbios neurológicos, distúrbios psicóticos ou distúrbios de dano intelectual, caracterizado pelo fato de que comprehende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como definido na reivindicação 1.

14. Método de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o referido distúrbio é mal de Alzheimer, déficit de aprendizagem, déficit de cognição, déficit de atenção, perda de memória, Distúrbio de Hiperatividade do Déficit de Atenção, mal de Parkinson, mal de Huntington, síndrome de Tourette, distúrbios neurodegenerativos, nos quais existe a perda de sinapses colinérgicas, retardo de fuso, vício de nicotina, ânsias, dor, ou colite ulcerativa.

15. Método para a indução da interrupção do hábito de fumar, caracterizado pelo fato de que comprehende administrar uma quantidade eficaz de um composto ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como

definido na reivindicação 1.

16. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como definido na reivindicação 1 e pelo menos um diluente, lubrificante ou 5 veículo farmaceuticamente aceitável.

17. Método para tratamento ou profilaxia de uma doença ou condição, na qual a ativação do receptor alfa-7 nicotínico é benéfica, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica como definida na 10 reivindicação 16 a um paciente, que esteja sofrendo da referida doença ou condição.

18. Método de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que a referida doença ou condição é ansiedade, esquizofrenia, mania ou depressão maníaca.

19. Método para tratamento ou profilaxia de distúrbios neurológicos, distúrbios psicóticos ou distúrbios de dano intelectual, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição como definida na reivindicação 16.

20. Método de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que o referido distúrbio é mal de Alzheimer, déficit de aprendizagem, déficit de cognição, déficit de atenção, perda de memória, Distúrbio de Hiperatividade do Déficit de Atenção, mal de Parkinson, mal de Huntington, síndrome de Tourette, distúrbios neurodegenerativos, nos quais 25 existe a perda de sinapses colinérgicas, retardo de fuso, vício de nicotina, ânsias, dor, ou colite ulcerativa.

21. Método para a indução da interrupção do hábito de fumar, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 16.

22. Uso de um composto como definido na reivindicação 1, de um enantiômero do mesmo ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser na manufatura de um medicamento para o tratamento ou a profilaxia de doenças ou condições humanas, nas quais a ativação do receptor alfa-7 nicotínico é benéfica, selecionada a partir de distúrbios neurológicos, distúrbios psicóticos, distúrbios de dano intelectual, mal de Alzheimer, déficit de aprendizagem, déficit de cognição, déficit de atenção, perda de memória, Distúrbio de Hiperatividade do Déficit de Atenção, ansiedade, esquizofrenia, mania ou depressão maníaca, mal de Parkinson, mal de Huntington, síndrome de Tourette, ou distúrbios neurodegenerativos, nos quais existe a perda de sinapses colinérgicas.

10  
15 23. Uso de um composto ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser na manufatura de um medicamento para o tratamento ou a profilaxia de retardo de fuso, dor ou colite ulcerativa, ou de modo a facilitar a interrupção do hábito de fumar ou para o tratamento do vício de nicotina ou de ânsias, que inclui aquele resultante da exposição a produtos contendo nicotina.

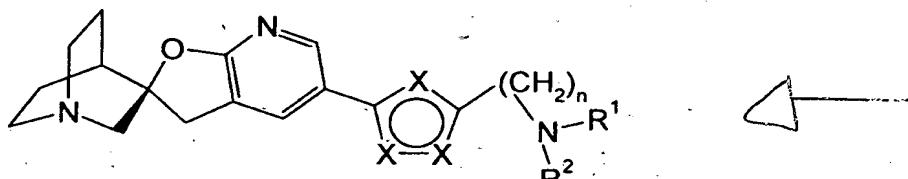
PP-0711941-0

1

## RÉSUMO

### "COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO"

#### Ligantes do receptor acetilcolina nicotínico da Fórmula I



I

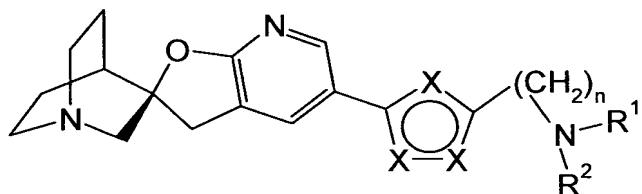
5

em que  $\text{X}$ ,  $n$ ,  $\text{R}^1$  e  $\text{R}^2$  são como descritos no relatório, diastereoisômeros, enantiômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, métodos de produção, composições farmacêuticas contendo os mesmos, e métodos para o uso dos mesmos.

A requerente apresenta novas vias das reivindicações para melhor esclarecer e definir o presente pedido.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto ou um estereoisômero, enanciómero, precursor hidrolisável in vivo ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser de acordo com a Fórmula I:



I,

5 em que:

X é independentemente selecionado, em cada ocorrência, a partir de CH, O, S, N ou NH e pelo menos um de X é selecionado a partir de O, S, N ou NH e não mais do que um X é O ou S;

n é 0, 1, 2 ou 3, e

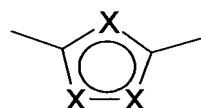
10 R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são independentemente selecionados, em cada ocorrência, a partir de hidrogênio, alquila C<sub>1-6</sub>, cicloalquila C<sub>3-7</sub>, alquenila C<sub>2-6</sub>, alquinila C<sub>2-6</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> ou -CH<sub>2</sub>OR<sup>3</sup>;

15 ou, R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup>, junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heteroaromático de 5 ou 6 membros tendo como átomos do anel 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre, ou um anel de 5 ou 6 membros, tendo como átomos do anel 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre;

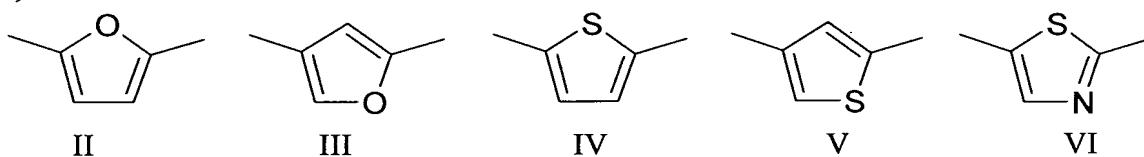
em que R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são independentemente selecionados, em cada ocorrência, a partir de hidrogênio ou alquila C<sub>1-4</sub>, e

20 em que qualquer porção alquila, cicloalquila, alquenila ou alquinila pode ser substituída por 1, 2, 3 ou mais halogênios, -OH ou porções =O, conforme quimicamente exequível.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a porção:

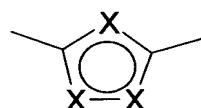


e selecionada a partir de porções das Fórmulas II, III, IV, V ou VI,



ou um estereoisômero, enantiômero, precursor hidrolisável in vivo ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

- 5         3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que quando a porção:

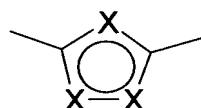


for furila, pelo menos um dentre R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> não é hidrogênio.

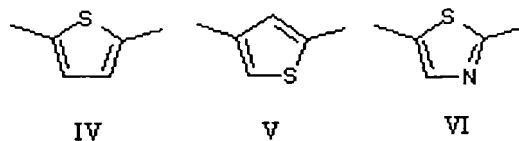
- 10        4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que n é 1 ou 2; ou um estereoisômero, enantiômero, precursor hidrolisável in vivo ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

- 15        5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup>, juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, são selecionados a partir de pirrolidinila, piperidinila, piperazinila ou morfolinila; ou um estereoisômero, enantiômero, precursor hidrolisável in vivo ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a porção:



é selecionada a partir de porções das Fórmulas IV, V ou VI,

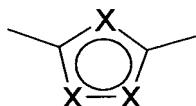


R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são independentemente selecionados a partir de hidrogênio ou metila,e

5 n é 1 ou 2; ou um estereoisômero, enanciômero, precursor hidrolisável in vivo ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que :

a porção



é uma porção da Fórmula IV,

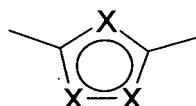


10 IV ; e

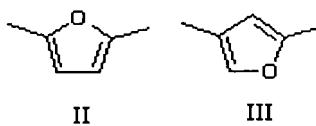
R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são independentemente selecionados a partir de hidrogênio ou metila, e n é 1 ou 2.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que :

15 a porção



pertence à Fórmula II ou III,



R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> juntos com o nitrogênio ao qual eles são fixados formam um heterociclo selecionado de pirrolidinila, piperidinila, piperazinila

ou morfolinila.

9. Composto, caracterizado pelo fato de ser selecionado a partir do grupo, que consiste de:

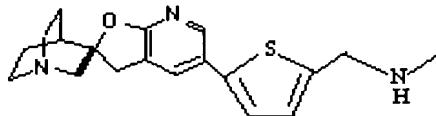
- N,N-dimetil-1-{5-[(2R)-3'H-espiro[4-azabiciclo [2.2.2]
- 5 octano-2,2'-furo [2,3-b] piridin-5'-il]-2-tienil} metenamina;
- N,N-dimetil-1-{4-[(2R)-3'H-espiro [4-azabiciclo [2.2.2]
- octano-2,2'-furo [2,3-b] piridin-5'-il]-2-tienil} metenamina;
- N-metil-1-{5-[(2R)-3'H-espiro [4-azabiciclo [2.2.2] octano-
- 10 2,2'-furo [2,3-b] piridin-5'-il]-2-tienil}metanamina;
- 1-{5-[(2R)-3'H-espiro [4-azabiciclo [2.2.2]octano-2,2'-
- furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-tienil}metenamina, e
- 1-{4-[(2R)-3'H-espiro [4-azabiciclo [2.2.2]octano-2,2'-
- furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-furil}metenamina;
- ou um estereoisômero, enanciômero, precursor hidrolisável in vivo ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer composto precedente.

10. Composto, caracterizado pelo fato de ser selecionado a partir do grupo, que consiste de:

- N,N-dimetil-1-{5-[(2R)-3'H-espiro [4-azabiciclo [2.2.2]
- 20 octano-2,2'-furo [2,3-b] piridin-5'-il]-2-furil}metenamina;
- N,N-dimetil-1-{4-[(2R)-3'H-espiro [4-azabiciclo [2.2.2]
- octano-2,2'-furo [2,3-b]piridin-5'-il]-2-furil}metenamina;
- N-metil-1-{5-[(2R)-3'H-espiro [4-azabiciclo [2.2.2] octano-
- 2,2'-furo [2,3-b] piridin-5'-il]-2-furil}metenamina;
- (2R)-5'-(5-(pirrolidin-1-ilmetil)-2-furil)-3'H-espiro[4-
- 25 azabiciclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b] piridina];
- (2R)-5'-(5-(morfolin-4-ilmetil)-2-furil)-3'H-espiro [4-
- azabiciclo[2.2.2]octano-2,2'-furo [2,3-b] piridina];
- N,N-dimetil-1-{4-[(2R)-3'H-espiro [4-azabiciclo[2.2.2]

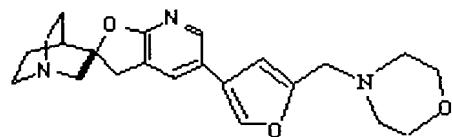
- octano-2,2'-furo [2,3-b]piridin]-5'-il] -2-furil} metenamina;  
 (2R)-5'-(5-(pirrolidin-1-ilmetil)-3-furil]-3'H-espiro [4-  
 azabiciclo[2.2.2]octan-2,2'-furo [2,3-b] piridina];  
 (2R)-5'- [5-(morfolin-4-ilmetil)-3-furil]-3'H-espiro [4-  
 5 azabiciclo [2.2.2] octano-2,2'-furo [2,3-b] piridina];  
 N-metil-N-(5-[2R)-3'H-espiro [4-azabiciclo [2.2.2] octano-  
 2,2'-furo [2,3-b] piridin]-5'-il] -2-furil} metil) ciclopropanamina;  
 N-metil-N-(4-[2R)-3'H-espiro [4-azabiciclo [2.2.2] octano-  
 2,2'-furo [2,3-b] piridin]-5'-il] -2-furil} metil) ciclopropanamina;  
 10 1-{5-[2R)-3'H-espiro [4-azabiciclo [2.2.2]octano-2,2'-  
 furo[2,3-b]piridin]-5'-il]-2-furil} metenamina;  
 ou um estereoisômero, enanciômero, precursor hidrolisável in  
 vivo ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer composto  
 precedente.

15 11. Composto, caracterizado pelo fato de ser da fórmula



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

12. Composto, caracterizado pelo fato de ser da fórmula



20 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

12. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que  
 compreende um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo  
 como definido na reivindicação 1 e pelo menos um diluente, lubrificante ou  
 veículo farmaceuticamente aceitável.

25 13. Uso de um composto como definido na reivindicação 1, de

um enanciômero do mesmo ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser na manufatura de um medicamento para o tratamento ou a profilaxia de doenças ou condições humanas, nas quais a ativação do receptor alfa-7 nicotínico é benéfica, selecionada a partir de 5 distúrbios neurológicos, distúrbios psicóticos, distúrbios de dano intelectual, mal de Alzheimer, déficit de aprendizagem, déficit de cognição, déficit de atenção, perda de memória, Distúrbio de Hiperatividade do Déficit de Atenção, ansiedade, esquizofrenia, mania ou depressão maníaca, mal de Parkinson, mal de Huntington, síndrome de Tourette, ou distúrbios 10 neurodegenerativos, nos quais existe a perda de sinapses colinérgicas.

14. Uso de um composto ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser na manufatura de um medicamento para o tratamento ou a profilaxia de retardo de fuso, dor ou colite ulcerativa, ou de modo a facilitar a interrupção 15 do hábito de fumar ou para o tratamento do vício de nicotina ou de ânsias, que inclui aquele resultante da exposição a produtos contendo nicotina.