

(11) Número de Publicação: **PT 1720544 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 31/403 (2007.10) **C07D 209/52** (2007.10)
C07D 403/12 (2007.10) **A61P 25/00** (2007.10)

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

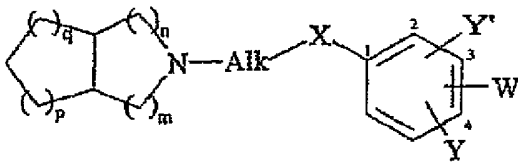
(22) Data de pedido: 2005.02.18	(73) Titular(es): LES LABORATOIRES SERVIER 12, PLACE DE LA DÉFENSE 92415 COURBEVOIE CEDEX	FR
(30) Prioridade(s): 2004.02.20 FR 0401690		
(43) Data de publicação do pedido: 2006.11.15	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: 2008.03.26 090/2008	ALAIN DHAINAUT	FR
	PIERRE LESTAGE	FR
	PATRICK CASARA	FR
	ANNE-MARIE CHOLLET	FR
	LIONEL BERT	FR
	(74) Mandatário:	
	JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **NOVOS DERIVADOS AZABICÍCLIOS, O PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO, E OS COMPOSTOS FARMACÊUTICOS QUE OS CONTENHAM**

(57) Resumo:

RESUMO

"NOVOS DERIVADOS AZABICÍCLICOS, O PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO, E OS COMPOSTOS FARMACÊUTICOS QUE OS CONTENHAM"



(I)

A invenção diz respeito a compostos com a fórmula geral (I), aos seus enantiômeros e diastereômeros, bem como aos seus sais de adição a um ou mais ácidos ou com uma ou mais bases, aceitáveis do ponto de vista farmacêutico. Os compostos inventivos têm um interesse particular pela sua interação com os sistemas histaminérgicos centrais.

DESCRIÇÃO

**"NOVOS DERIVADOS AZABICÍCLICOS, O PROCESSO PARA A
SUA PREPARAÇÃO, E OS COMPOSTOS FARMACÊUTICOS QUE
OS CONTENHAM"**

A invenção presente diz respeito a novos derivados azabicíclicos, ao seu processo de preparação e a composições farmacêuticas que os contenham.

Os compostos da invenção presente são especialmente interessantes de um ponto de vista farmacológico por causa da sua interacção com os sistemas histaminérgico centrais *in vivo*, encontrando a sua aplicação no tratamento das neuropatias associadas ao envelhecimento cerebral, das perturbações do temperamento, do comportamento alimentar e do ritmo de sono e vigília, bem como do síndrome de hiperactividade com défices de atenção.

O envelhecimento da população pelo aumento da esperança média de vida à data de nascimento trouxe consigo em paralelo um grande aumento da incidência das neuropatologias ligadas à idade e nomeadamente da doença de Alzheimer. As principais manifestações clínicas do envelhecimento cerebral e sobretudo das neuropatologias ligadas à idade, são as deficiências das funções mnésicas e cognitivas que podem levar à demência.

Ao nível do sistema nervoso central, estudos recentes em

farmacologias mostraram que a histamina, através dos sistemas histaminérgicos centrais, desempenhava um papel de neurotransmissor ou de neuromodulador em situações fisiológicas ou fisio-patológicas (Pell e Green, *Annu. Rev. Neurosci.*, 1986, **9**, 209-254; Schwartz et al., *Physiol. Rev.*, 1991, **71**, 1-51). Desta forma, foi demonstrado que a histamina intervinha em diversos processos fisiológicos e do comportamento, tais como a regulação térmica, a regulação neuro-endócrina, o ritmo circadiano, os estados catalépticos, a motricidade, a agressividade, o comportamento alimentar, a aprendizagem e a memorização, bem como na plasticidade sináptica (Hass, et al. *Histaminergic neurons: morphology and function*, Boca Raton, FL : CRC Press 1991, páginas 196-208; Brown et al. *Prog. Neurobiology*, 2001, **63**, 637-672).

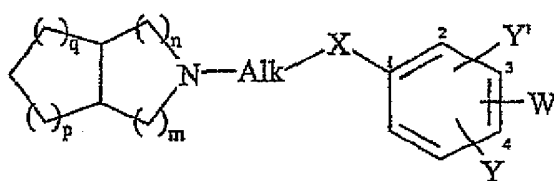
Estudos realizados em animais mostraram que o aumento dos teores extra-sinápticos de histamina permitia promover os estados de vigiância, os processos de aprendizagem e de memória, de regular o consumo de alimentos, e de se opor a crises convulsivas (Brown et al., *Prog. Neurobiol.*, 2000, **63**, 637-672; Passani et al., *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2000, **24**, 107-113). Em consequência, as indicações terapêuticas potenciais para compostos capazes de aumentar a actuação ou a libertação de histamina ao nível central são o tratamento dos défices cognitivos associados ao envelhecimento cerebral e às doenças neurodegenerescentes tais como a doença de Alzheimer, a doença de Parkinson, a doença de Pick, a doença de Korsakoff e as demências frontais ou sub-corticais de origem vascular ou outras, bem

como o tratamento das perturbações do comportamento, das crises convulsivas, do síndrome de hiperactividade com défices de atenção. Por outro lado, os trabalhos demonstraram que uma injeção de histamina ao nível dos nós centrais do hipotálamo implicados na regulação da saciedade atenua o consumo de alimentação no rato. Para além disto, tornou-se aparente um hipofuncionamento da transmissão histaminérgica nos ratos geneticamente obesos (Machidori et al., Brain Research, 1992, **590**, 180-186). Em consequência, as perturbações do comportamento alimentar e a obesidade são igualmente indicações terapêuticas potenciais para os compostos da invenção presente.

Alguns documentos descrevem compostos que apresentam uma espécie octahidrociclopenta-[b]pirrole ou octahidrociclopenta[c]pirrole [US 2.962.496; J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1995, **10**, 1009-1010; Tetrahedron, 1991, **47** (28), 5161-5172; Tetrahedron Lett., 1988, **29** (28), 3481-3482; J. Med. Chem., 1973, **16** (4), 394-397]. Alguns destes compostos são conhecidos graças à sua utilidade no tratamento das doenças cardiovasculares, nomeadamente da hipertensão, ou como anestésicos locais, outros foram estudados do ponto de vista mecanístico quanto à sua actuação sobre reacções químicas do tipo das cicloadições ou das ciclizações intramoleculares catalisadas. Por outro lado, nenhum documento descreve ou sugere para estes compostos uma actividade *in vivo* a título de activadores dos sistemas histaminérgicos centrais, propriedade original dos compostos que é reivindicada pela Proponente.

No pedido WO 02/06.233, bem como em Bioorganic 5 Medicinal Letter, **12**, (2002), 2077-2079, estão descritos ligandos dos receptores histaminérgicos do tipo H3.

Mais especificamente, a invenção presente diz respeito a invenção presente compostos com a fórmula (I):



(I)

na qual:

- m e n , iguais ou diferentes, representem um inteiro compreendido inclusivamente entre 0 e 2, estando a soma dos dois inteiros compreendida inclusivamente entre 2 e 3,
- p e q , iguais ou diferentes, representem um inteiro compreendido inclusivamente entre 0 e 2,
- Alk represente uma cadeia alquilenos, alcenileno ou alcinileno,
- Y e Y' , iguais ou diferentes, representem um átomo de hidrogénio, de halogénio, ou um grupo alquilo, alcoilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, mercapto, hidroxilo, perhalogenoalquilo, nitro, amino (não substituído ou substituído com um ou dois grupos alquilo), acilo, aminocarbonilo (eventualmente substituído no átomo de azoto com um ou dois grupos alquilo), acilamino

(eventualmente substituído no átomo de azoto com um grupo alquilo), alcoxicarbonilo, carboxilo, sulfo ou ciano,

• **X** represente um átomo de oxigénio, de enxofre, ou um grupo $-N(R)-$, em que R represente um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo,

• **W** represente um grupo seleccionado de entre ciano (quando X representar um átomo de oxigénio ou um grupo $-N(R)-$, $-N(R_1)-Z_1-R_2$ e $-Z_2-NR_1R_2$, em que:

- **Z₁** representem $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR_4)-$, $*-C(O)-N(R_3)-$, $*-C(S)-N(R_3)-$, $*-C(NR_4)-N(R_3)-$, $*-C(O)-O-$, $*-C(S)-O-$, $-S(O)_r-$, em que $r = 1$ ou 2 , e * correspondam ao ponto de ligação a $N(R_1)$,

- **Z₂** representem $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR_4)-$, $-S(O)_r$ ligação,

- R_1 , R_2 , R_3 e R_4 , iguais ou diferentes, representem um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo eventualmente substituído, alcenilo eventualmente substituído, alcinilo eventualmente substituído, alcoxilo, cicloalquilo eventualmente substituído, um grupo heterocicloalquilo eventualmente substituído, um grupo arilo eventualmente substituído ou heteroarilo eventualmente substituído,

- ou então R_1 e R_2 ou R_2 e R_3 formem em conjunto com o ou com os átomos a que se ligam, um grupo heterocicloalquilo eventualmente substituído, ou heteroarilo eventualmente substituído,

os seus enantiómeros, diastereómeros, bem como os seus sais de adição a um ou a mais ácidos ou a uma ou a mais bases, aceitáveis do ponto de vista farmacêutico,

devendo entender-se que:

- o termo alquilo designa uma cadeia de hidrocarboneto, linear ou ramificado, contendo entre 1 e 6 átomos de carbono,

- o termo alcenilo designa um grupo linear ou ramificado contendo entre 3 e 6 átomos de carbono e entre 1 e 3 ligações duplas,

- o termo alcinilo designa um grupo linear ou ramificado contendo entre 3 e 6 átomos de carbono e entre 1 e 3 ligações triplas,

- o termo alcoxilo designa um grupo alquil-oxilo cuja cadeia alquilo, linear ou ramificada, contenha entre 1 e 6 átomos de carbono,

- o termo ariloxilo eventualmente substituído designa um grupo aril-oxilo cujo grupo arilo seja eventualmente substituído,

- o termo acilo designa um grupo $R_aC(O)-$ em, que R_a represente um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo,

- o termo perhalogenoalquilo designa uma cadeia carbonada,

linear ou ramificada, contendo entre 1 e 3 átomos de carbono e entre 1 e 7 átomos de halogéneo,

- o termo alquileno designa um grupo divalente, linear ou ramificado, contendo entre 1 e 6 átomos de carbono,

- o termo alcenileno designa um grupo divalente, linear ou ramificado, contendo entre 2 e 6 átomos de carbono e entre 1 e 3 ligações duplas,

- o termo alcinileno designe um grupo divalente linear ou ramificado, contendo entre 2 e 6 átomos de carbono e entre 1 e 3 ligações triplas,

- o termo arilo designa um grupo fenilo, naftilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo ou tetrahidronaftilo,

- o termo heteroarilo designa um grupo monocíclico ou bicíclico no qual pelo menos um dos ciclos seja aromático, comportando entre 5 e 11 elementos e entre 1 e 4 heteroátomos, seleccionados de entre azoto, oxigénio e enxofre,

- o termo cicloalquilo designa um composto hidrocarboneto mono ou bicíclico contendo entre 3 e 11 átomos de carbono, e eventualmente insaturado com 1 ou 2 insaturações,

- o termo heterocicloalquilo designa um grupo mono ou bicíclico, saturado ou insaturado com 1 ou 2 insaturações, contendo entre 4 e 11 elementos anelares e possuindo entre

1 e 4 heteroátomos seleccionados de entre azoto, oxigénio e enxofre,

- a expressão "eventualmente substituído" quando qualifica os termos cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, significa quer i) que estes grupos podem ser substituídos com entre 1 e 3 substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de entre alquilo, alcóxilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, halogéneo, hidroxilo, mercapto, perhalogenoalquilo, nitro, amino (não substituído ou substituído com um ou com dois grupos alquilo), acilo, aminocarbonilo (eventualmente substituído no átomo de azoto com um ou com dois), acilamino (eventualmente substituído no átomo de azoto com um grupo alquilo), alcóxicarbonilo, carboxilo, sulfo e ciano, quer ii) que estes grupos possam ser substituídos com um grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo ou benzilo; estando entendido que os grupos arilo ou heteroarilo podem ser para além disso substituídos com um ou dois grupos oxo sobre a parte não aromática dos grupos que possuam um a parte aromática e uma parte não aromática, e os grupos cicloalquilo ou heterocicloalquilo podendo ser substituídos igualmente com um ou dois grupos oxo,

- a expressão "eventualmente substituído" quando qualifica um termo alquilo, alcenilo, ou alcinilo, significa que estes grupos podem ser substituídos com um ou com dois grupos, iguais ou diferentes, seleccionados de entre alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alcóxilo,

halogéneo, hidroxilo, mercapto, nitro, amino, acilo, aminocarbonilo, acilamino, alcoxicarbonilo, carboxilo, sulfo, ciano, arilo eventualmente substituído, heteroarilo eventualmente substituído, cicloalquilo eventualmente substituído, heterocicloalquilo eventualmente substituído, e ariloxilo eventualmente substituído.

Entre os ácidos aceitáveis do ponto de vista farmacêutico podem citar-se a título não limitativo, os ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfónico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, oxálico, succínico, glutárico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico, metanossulfónico, canfórico, etc...

Entre as bases aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, podem citar-se a título não limitativo, o hidróxido de sódio, o hidróxido de potássio, a trietilamina, etc...

Os grupos preferidos arilo são o grupo fenilo.

De forma vantajosa, os compostos da invenção são aqueles para os quais na fórmula (I) q seja igual a 1.

Um aspecto vantajoso da invenção diz respeito a compostos para os quais n represente 1.

São compostos preferidos da invenção, aqueles para os quais m é igual a 1.

Outros compostos preferidos da invenção são aqueles para os

quais m é igual a 2.

Os compostos preferidos da invenção são aqueles para os quais p é igual a 1.

Outros compostos preferidos da invenção são aqueles para os quais p é igual a 2.

Um aspecto particularmente vantajoso da invenção diz respeito aos compostos com a fórmula (I) para os quais X represente um átomo de oxigénio ou de enxofre (de forma mais vantajosa, de oxigénio).

Um outro aspecto particularmente vantajoso da invenção diz respeito aos compostos com a fórmula (I) para os quais X represente um grupo $-N(R)-$ (mais vantajosamente NH).

Um aspecto preferido é aquele no qual os compostos da invenção com a fórmula (I) Y e Y' representem cada um deles um átomo de hidrogénio.

Um outro aspecto preferido da invenção é aquele para o qual os compostos da invenção com a fórmula (I) comportem um grupo que represente um átomo de hidrogénio e um Y' que represente um átomo de halogéneo ou um grupo alquilo, alcoxilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, mercapto, hidroxilo, perhalogenoalquilo, nitro, amino (não substituído ou substituído com ou com dois grupos alquilo), acilo, aminocarbonilo (eventualmente substituído no átomo de azoto com um ou com dois grupos alquilo), acilamino

(eventualmente substituído no átomo de azoto com um grupo alquilo), alcóxicarbonilo, carboxilo, sulfo ou ciano. Num caso mais preferido, Y' representando um átomo de halogéneo.

Entre os compostos especialmente vantajosos encontram-se os compostos da invenção para os quais Alk represente uma cadeia alquilenó (mais especificamente propileno).

Um outro aspecto especialmente vantajoso da invenção diz respeito aos compostos com a fórmula (I) para os quais W se encontre posicionado na posição 4 do grupo fenilo.

Um outro aspecto especialmente vantajoso da invenção diz respeito aos compostos com a fórmula (I) para os quais W represente um grupo ciano.

De modo vantajoso os compostos com a fórmula (I) são aqueles para os quais W represente um grupo $-N(R_1)-Z_1-R_2$. De uma outra forma vantajosa os compostos com a fórmula (I) são aqueles que comportem um W que represente um grupo $-Z_2-NR_1R_2$.

Os grupos Z_2 preferidos são seleccionados de entre $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR_4)-$ e $-S(O)_r-$. Mais especificamente, Z_2 representa um grupo $-C(O)-$.

Outros compostos preferidos da invenção são aqueles para os quais Z_2 representa uma ligação.

Os grupos preferidos Z_1 são seleccionados de entre $-C(O)-$, $-C(S)-$, $*-C(O)-N(R_3)-$, $*-C(S)-N(R_3)-$, $*-C(O)-O-$ e $-S(O)_2-$. Preferivelmente são $-C(O)-$ e $*-C(O)-N(R_3)-$ (e mais preferivelmente $-C(O)-$).

Um aspecto particularmente vantajoso da invenção diz respeito aos compostos com a fórmula (I) para os quais R_1 , R_2 , R_3 e R_4 , iguais ou diferentes, representem:

- um átomo de hidrogénio;
- um grupo alcóxilo;
- um grupo cicloalquilo (preferivelmente ciclopropilo, ciclobutilo, ou ciclohexilo);
- um grupo fenilo eventualmente substituído (preferivelmente com um ou com dois substituintes seleccionados de entre nitro, halogéneo, trihalogenoalquilo, alquilo e alcóxilo);
- um grupo naftilo;
- um grupo heteroarilo (preferivelmente seleccionado de entre tienilo, furilo, piridilo, benzofurilo e metilenodioxifenilo);
- um grupo alquilo; ou
- um grupo alquilo substituído:

- quer com um grupo fenilo eventualmente substituído (preferivelmente com um ou dois substituintes seleccionados de entre halogéneo, trihalogenoalquilo, alquilo e alcoxilo),
- seja com um grupo cicloalquilo (preferivelmente ciclopropilo),
- seja com um grupo heterocicloalquilo (preferivelmente morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo),
- seja com um grupo heteroarilo (preferivelmente tienilo, furilo, piridilo, imidazolilo),
- seja com um ou dois grupos alcoxilo (preferivelmente metoxilo), ou
- seja com um grupo feniloxilo.

Um outro aspecto particularmente vantajoso da invenção diz respeito aos compostos com a fórmula (I) para os quais W represente um grupo seleccionado de entre $-N(R_1)-C(O)-NR_2R_3$; $-N(R_1)-C(S)-NR_2R_3$; $-C(O)-NR_1R_2$ e $-C(S)-NR_1R_2$; em que R_1 e R_2 ou R_2 e R_3 formem em conjunto com o ou com os átomos a que se ligam um grupo heterocicloalquilo ou um grupo piperidinopiperidinilo.

Os grupos heterocicloalquilo preferidos são quer monocíclicos saturados com 6 ou 7 elementos anelares contendo eventualmente para além do átomo de azoto um outro

heteroátomo seleccionado de entre o azoto, o oxigénio e o enxofre; quer bicíclicos saturados com 6 a 10 elementos anelares contendo eventualmente para além do átomo de azoto um outro heteroátomo seleccionado de entre.

Um outro aspecto especialmente vantajoso da invenção diz respeito aos compostos com a fórmula (I) para os quais W represente um grupo $-Z_2-NR_1R_2$ em que Z_2 represente uma ligação; R_1 , R_2 formem em conjunto com o átomo de azoto a que se ligam um grupo heteroarilo (preferivelmente imidazolilo ou triazolilo) ou então R_1 represente um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo e R_2 um grupo arilo ou heteroarilo (preferivelmente heteroarilo, mais preferivelmente um grupo seleccionado de entre quinazolilo, isoquinolilo, quinolilo, e purinilo).

De um modo vantajoso, os compostos com a fórmula (I) são aqueles para os quais W represente um grupo $-C(O)-NR_1R_2$ em que R_1 , R_2 formem em conjunto com o átomo de azoto a que se ligam um grupo seleccionado de entre piperazinilo eventualmente substituído com um grupo alquilo ou benzilo; piperidinilo eventualmente substituído com um grupo alquilo ou benzilo; azepanilo; morfolinilo; tiomorfolinilo; octahidrociclo-pentapirrolilo; dihidroquinolinilo; e tetrahydroquinolinilo.

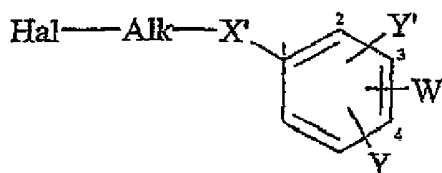
Um aspecto particularmente vantajoso da invenção diz respeito aos compostos com a fórmula (I) para os quais W represente um grupo $-C(O)-NR_1R_2$ em que R_1 , R_2 representem independentemente um grupo alquilo ou um átomo de

hidrogénio.

Um outro aspecto particularmente vantajoso da invenção diz respeito aos compostos com a fórmula (I) para os quais W represente um grupo $-N(R_1)-C(O)-R_2$ em que R_1 , R_2 representem independentemente um grupo alquilo ou um átomo de hidrogénio.

Entre os compostos preferidos da invenção, podem citar-se mais em especial o 4-[(3-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilpropoxi)benzonnitrilo, a 4-[(3-hexahidrociclopenta[c]-pirrol-2(1H)-ilpropoxi)benzamida, a 4-[3-(hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]-N-metilbenzamida, a 4-[3-(hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]-N,N-dimetilbenzamida e a N[4-(3-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilpropoxi)fenil]acetamida.

A invenção também diz respeito ao processo de preparação dos compostos com a fórmula (I), caracterizado por se utilizar como matéria-prima um composto com a fórmula (II):



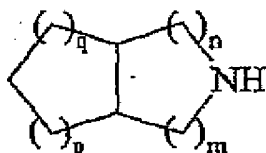
(II)

na qual:

Alk seja tal como foi definido para a fórmula (I), Hal

represente um átomo de halogéneo, X' represente um átomo de oxigénio, se enxofre, ou um grupo -N(p)-, em que (p) represente um átomo de hidrogénio, um grupo protector convencional para o átimo de azoto ou um grupo alquilo, W, Y e Y' sejam tais como foram definidos para a fórmula (I),

composto com a fórmula (II) este que após desprotecção eventual, é condensado em meio básico com um composto bicíclico com a fórmula (III):

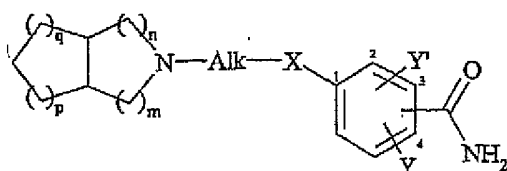


(III)

na qual:

n, m, p e q sejam tais como se definiram para a fórmula (I), para se obter o composto com a fórmula (I),

■ composto com a fórmula (I) este que, quando W representar um grupo ciano, reage eventualmente com soda ou potassa cáustica, para se obter o composto com a fórmula (I/b) :



(I/b)

caso particular dos compostos com a fórmula (I) para o qual Alk, n, m, p, q, X, Y e Y' são tais como se definiram para

a fórmula (I),

compostos com a fórmula (I) estes,

- que podem ser, caso tal se pretenda, purificados de acordo com uma técnica clássica de purificação,

- de que se separam, caso tal se pretenda, os estereoisómeros, de acordo com uma técnica clássica de separação,

- que se transformam, caso tal se pretenda, nos seus sais de adição a um ou a diversos ácidos ou a uma ou a diversas bases, aceitáveis do ponto de vista farmacêutico,

devendo entender-se:

- que em qualquer momento que se considere oportuno no decurso do processo descrito acima, o ou os grupos carbonilo, tiocarbonilo, amino, alquilamino da matéria-prima (II) possam ser protegidos e em seguida, depois da condensação, desprotegidos de acordo com as necessidades da síntese,

- que os reagentes (II), e (III) sejam preparados de acordo com modos operatórios conhecidos, descritos na literatura.

A invenção presente tem igualmente como objecto as composições farmacêuticas que contenham a título de princípio activo pelo menos um composto com a fórmula (I),

por si só ou em combinação com um ou diversos excipientes ou veículos inertes não tóxicos, aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

De entre as composições farmacêuticas de acordo com a invenção, poderão citar-se mais especificamente aquelas que se aprestam a uma administração por via oral, parentérica, nasal, transdérmica, os comprimidos simples ou drageificados, os comprimidos sublinguais, as gélulas, as tabletes, os supositórios, os cremes, as pomadas, os géis dérmicos, etc...

A posologia útil varia de acordo com a idade e com o peso do paciente, com a natureza e com a severidade da afecção bem como com a via de administração. Esta última pode ser oral, nasal, rectal ou parentérica. De um modo geral, a posologia unitária pode variar entre 0,05 e 500 mg para um tratamento em 1 a 3 tomadas nas 24 horas.

Os exemplos que se seguem ilustram a invenção não a limitam de modo algum. As estruturas dos compostos descritos foram confirmadas pelas técnicas espectroscópicas e espectrométricas habituais.

As matérias-primas utilizadas são produtos já conhecidos, ou são preparadas de acordo com modos operatórios conhecidos.

PREPARAÇÃO 1: N-(4-Clorobutil)-N-(4-cianofenil)acetamida

Dissolvem-se 9 g (54,1 mmol) de N-(4-cianofenil)acetamida em 100 mL de THF. Arrefece-se a mistura a 0°C antes de se lhe adicionar gota a gota 51 mL de uma solução 1,6 N de nBuLi em hexano (1,5 eq.). Deixa-se a solução aquecer até à temperatura ambiente ao longo de 1 hora e em seguida volta a arrefecer-se a 0°C antes de se lhe adicionar gota a gota 9,9 mL de 1-cloro-4-iodobutano (81 mmol). Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 18 horas, e em seguida hidrolisa-se com uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (100 mL) e extrai-se com acetato de etilo. Juntam-se as fases orgânicas, seca-se sobre sulfato de magnésio e concentra-se. Uma purificação por cromatografia sobre silicagel (eluente: éter de petróleo/acetato de etilo a 1/1) permite obter um óleo amarelo que contém o produto pretendido.

PREPARAÇÃO 2: N-(3-Cloropropil)-N-(4-cianofenil)acetamida

O processo experimental é idêntico ao da Preparação 1, substituindo o 1-cloro-4-iodobutano pelo 1-cloro-3-iodopropano.

PREPARAÇÃO 3: N-(2-Cloroetil)-N-(4-cianofenil)acetamida

O processo experimental é idêntico ao da Preparação 1, substituindo o 1-cloro-4-iodobutano pelo 1-cloro-2-iodoetano.

EXEMPLO 1: Oxalato de 4-(3-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilpropoxi)-benzonitrilo

Passo 1: 4-(3-Cloropropoxi)benzonitrilo

Aquece-se ao refluxo durante 5 horas uma mistura de 0,47 g (0,004 mole) de 4-hidroxibenzonitrilo, 0,63 g (0,004 mole) de 1-bromo-3-cloropropane e 1,95 g (0,006 mole) de carbonato de césio em 10 mL de acetonitrilo.

Passo 2: Oxalato de 4-(3-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilpropoxi)-benzonitrilo

Adicionam-se à mistura reaccional do passo 1 à temperatura ambiente, 0,44 g (0,004 mole) de octahidrociclopenta[c]pirrole* e 0,30 g (0,002 mole) de iodeto de sódio, e retoma-se o aquecimento ao refluxo durante mais 16 horas. Filtra-se o precipitado, lava-se com acetonitrilo. Concentra-se o filtrado à secura. Retoma-se o resíduo em diclorometano. Extrai-se esta solução com soda cáustica, depois com água, seca-se sobre sulfato de magnésio e concentra-se à secura. Purifica-se o resíduo por uma técnica de cromatografia preparativa sobre uma fase Lichroprep RP-18. Recristaliza-se o produto em título a partir de etanol, sob a forma de um oxalato.

* O octahidrociclopenta[c]pirrole foi sintetizado de acordo com o método de Roussi e Zang (Tetrahedron Lett., 1988, 29, 3481).

IEA⁺: [M+H]⁺ 271,1810 (teoria: 271,1810)

EXEMPLO 2: Oxalato de 4-(2-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-iletoxi)-benzonitrilo

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 1-bromo-3-cloropropano pelo 1-bromo-2-cloroetano.

Microanálises elementares

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	62,42	6,40	8,09
Determinado:	62,09	6,38	8,09

EXEMPLO 1: Oxalato de 4-(3-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilpropoxi)-benzonitrilo

Passo 1: 4-(3-Cloropropoxi)benzonitrilo

Aquece-se ao refluxo durante 5 horas uma mistura de 0,47 g (0,004 mole) de 4-hidroxibenzonitrilo, 0,63 g (0,004 mole) de 1-bromo-3-cloropropano e 1,95 g (0,006 mole) de carbonato de céσιο em 10 mL de acetonitrilo.

Passo 2: Oxalato de 4-(3-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilpropoxi)-benzonitrilo

Adicionam-se à mistura reaccional do passo 1 à temperatura ambiente, 0,44 g (0,004 mole) de octahidrociclopenta[c]pirrole* e 0,30 g (0,002 mole) de iodeto de sódio, e retoma-se o aquecimento ao refluxo

durante mais 16 horas. Filtra-se o precipitado, lava-se com acetonitrilo. Concentra-se o filtrado à secura. Retoma-se o resíduo em diclorometano. Extrai-se esta solução com soda cáustica, depois com água, seca-se sobre sulfato de magnésio e concentra-se à secura. Purifica-se o resíduo por uma técnica de cromatografia preparativa sobre uma fase Lichroprep RP-18. Recristaliza-se o produto em título a partir de etanol, sob a forma de um oxalato.

* O octahidro-ciclopenta[c]pirrole foi sintetizado de acordo com o método de Roussi e Zang (Tetrahedron Lett., 1988, 29, 3481).

IEA⁺: [M+H]⁺ 271,1810 (teoria: 271,1810)

EXEMPLO 2: Oxalato de 4-(2-hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2(1H)-iletóxi)-benzonitrilo

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 1-bromo-3-cloropropano pelo 1-bromo-2-cloroetano.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	62,42	6,40	8,09
Determinado:	62,09	6,38	8,09

EXEMPLO 3: Oxalato de 4-(4-hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilbutóxi)- benzonitrilo

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 1-bromo-3-cloropropano pelo 1-bromo-4-clorobutano.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	63,28	6,89	7,31
Determinado:	63,14	6,78	6,91

EXEMPLO 4: Oxalato de N-[4-(3-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilpropoxi)-fenilacetamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela N-(4-hidroxifenil)acetamida.

RMN de ¹H (DMSO D₆): δ(ppm): 1,40-1,80 (m, 6H); 2,00 (s, 3H); 2,10 (quint, 2H); 2,80 (m, 4H); 3,25 (t, 2H); 3,60 (m, 2H); 4,00 (t, 2H); 6,90 (d, 2H); 7,50 (d, 2H); 9,80 (s, 1H).

EXEMPLO 5: Oxalato de N-[3-(3-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilpropoxi)-fenil]acetamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela N-(3-hidroxifenil)acetamida.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	61,21	7,19	7,14
Determinado:	61,06	7,28	7,06

EXEMPLO 6: N-Etil-4-(3-hexahidro-
ciclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilpropoxi)-benzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela N-etil-4-hidroxibenzamida.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	72,12	8,92	8,85
Determinado:	72,52	9,10	8,80

EXEMPLO 7: Oxalato de N-ciclopentil-4-(3-
hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilpropoxi)benzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela N-ciclopentil-4-hidroxibenzamida.

EXEMPLO 8: Oxalato de N-ciclopentil-N-etil-4-(3-
hexahidrociclopenta[c]-pirrol-2(1H)-ilpropoxi)benzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela N-

ciclopentil-*N*-etil-4-hidroxibenzamida.

EXEMPLO 9: Oxalato de *N,N*-dietil-4-(3-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-ilpropoxi)benzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela *N,N*-dietil-4-hidroxibenzamida.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	63,57	7,89	6,45
Determinado:	63,37	7,93	6,34

EXEMPLO 10: Oxalato de *N,N*-díciclopropil-4-(3-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-ilpropoxi)benzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela *N*-díciclopropil-4-hidroxibenzamida.

EXEMPLO 11: Oxalato de 2-{3-[4-(1-azepanilcarbonil)fenoxi]propil}octahidro-ciclopenta[*c*]pirrole

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pelo 4-(1-azepanilcarbonil)fenol.

EXEMPLO 12: Oxalato de 2-{3-[4-(tiomorfolinocarbonil) fenoxi]propil}-octahidro-ciclopenta[c]pirrole

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pelo 4-(tiomorfolinocarbonil) fenol.

EXEMPLO 13: Oxalato de 2-{3-[4-(morfolinocarbonil) fenoxi]propil}-octahidrociclopenta[c]pirrole

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pelo 4-(morfolinocarbonil) fenol.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	61,59	7,19	6,25
Determinado:	61,50	7,21	6,30

EXEMPLO 14: Oxalato de 2-{3-[4-(1-piperazinilcarbonil) fenoxi]propil}-octahidrociclopenta[c]pirrole

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pelo 4-(1-piperazinilcarbonil) fenol.

EXEMPLO 15: Oxalato de 2-[4-(3-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilpropoxi)benzoil]isoindolina

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pelo 4-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilcarbonil)fenol.

EXEMPLO 16: Oxalato de 5-bromo-2-[4-(3-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilpropoxi)benzoil]isoindolina

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pelo 4-[(5-bromo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)carbonil]fenol.

EXEMPLO 17: Oxalato de 2-{3-[4-(hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilcarbonil)fenoxi]propil}octahidrociclopenta[c]pirrole

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pelo 4-(hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilcarbonil)fenol.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	62,65	7,21	5,41
Determinado:	63,14	7,30	5,47

EXEMPLO 18: Oxalato de 4-[(4-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilbutil)-amino]benzonitrilo

Passo 1: N-(4-Cianofenil)-N-(4-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilbutil)-acetamida

Dissolvem-se 2g (8 mmol) do derivado clorado sintetizado na Preparação 1 em 65 mL de etanol com 1,5 g de octahidrociclopenta[c]pirrole (2 eq.) e 12 mg de NaI (0,01 eq.). Aquece-se a mistura durante 18 horas ao refluxo antes de se evaporar à secura em vazio. Retoma-se o resíduo em acetato de etilo e depois lava-se com soda cáustica normal. Seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio, concentra-se e purifica-se por cromatografia em coluna sobre silicagel (eluente: diclorometano-etanol a 9/1), para se obterem 1,4 g do produto pretendido.

Passo 2: Oxalato de 4-[(4-hexahidrociclopenta[c]pyrrol-2(1H)-ilbutil)amino]-benzonitrilo

Adiciona-se a uma solução do composto preparado no passo anterior (423 mg) em 2,6 mL de etanol, 133 mg (1,5 eq.) de etóxido de sódio. Aquece-se a mistura ao refluxo durante 5 horas e depois concentra-se em vazio. Retoma-se o resíduo em diclorometano, lava-se com água e depois seca-se sobre sulfato de magnésio antes de se evaporar o solvente. Uma purificação por cromatografia em coluna (eluente: diclorometano/etanol/amoníaco a 10/0,5/0,25) permite obter

330 mg de produto. Dissolvem-se 260 mg deste composto em etanol e adicionam-se-lhe 2,5 equivalentes de ácido oxálico dissolvidos em etanol para se conseguir a precipitação do sal.

IEA*: $[M+H]^+$ 284,2085 (em teoria: 284,2127)

EXEMPLO 19: Oxalato de 4-[(3-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilpropil)-amino]benzonitrilo

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 18, substituindo o reagente da Preparação 1 pelo da Preparação 2.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	63,49	7,01	11,29
Determinado:	63,22	7,04	11,47

EXEMPLO 20: Oxalato de 4-[(2-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-iletíl)-amino]benzonitrilo

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 18, substituindo o reagente da Preparação 1 pelo da Preparação 3.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	60,81	6,49	11,56
Determinado:	60,60	6,00	11,30

EXEMPLO 21: Oxalato de 4-[(4-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilbutil)-amino]benzamida

Dissolvem-se 436 mg do composto do exemplo 18 em 4 mL de etanol. Dissolvem-se 86 mg de hidróxido de potássio (1 eq.) em 1,5 mL de água e adiciona-se esta solução à solução alcoólica. Aquece-se a mistura ao refluxo durante 1,5 horas e depois evapora-se à secura. Retoma-se o resíduo em diclorometano. Lava-se esta solução com água, seca-se sobre sulfato de magnésio e concentra-se em vazio. Recristaliza-se o produto sob a forma do seu oxalato.

IEA⁺: [M+H]⁺ 302,2212 (em teoria: 302,2232)

EXEMPLO 22: Oxalato de 4-(3-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilpropoxi)-benzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 21, partindo do composto do Exemplo 1.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	60,30	6,93	7,40
Determinado:	60,21	6,65	7,31

EXEMPLO 23: Oxalato de 4-[(3-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilpropil)-amino]benzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 21, partindo do composto do Exemplo 19.

EXEMPLO 24: Oxalato de 4-[(2-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-iletil)-amino]benzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 21, partindo do composto do Exemplo 20.

EXEMPLO 25: Oxalato de N-(4-[3-(hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]fenil)-2-metilpropanamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 31, substituindo no passo 2 o cloreto de 4-fluorobenzoilo, pelo cloreto de 2-metilpropanoilo.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	61,20	7,66	6,45
Determinado:	61,32	7,47	6,24

EXEMPLO 26: N-(4-[3-(Hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]fenil)-2,2-dimetilpropanamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 31, substituindo no passo 2 o cloreto de 4-fluorobenzoilo, pelo cloreto de 2,2-dimetilpropanoilo.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	73,22	9,36	8,13
Determinado:	73,69	9,33	8,20

EXEMPLO

27:

N-{4-[3-

(Hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]-
fenil}ciclopropanocarboxamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 31, substituindo no passo 2 o cloreto de 4-fluorobenzoilo, pelo cloreto de ciclopropanocarbonilo.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	73,14	8,59	8,53
Determinado:	72,04	8,67	8,31

EXEMPLO

28:

N-{4-[3-

(Hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]-
fenil}ciclobutanocarboxamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 31, substituindo no passo 2 o cloreto de 4-fluorobenzoilo, pelo cloreto de ciclobutanocarbonilo.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	73,65	8,83	8,18
Determinado:	73,24	8,68	8,12

EXEMPLO

29:

N-(4-[3-

(Hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]-
fenil)ciclohexanocarboxamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 31, substituindo no passo 2 o cloreto de 4-fluorobenzoilo, pelo cloreto de ciclohexanocarbonilo.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	74,56	9,25	7,56
Determinado:	74,20	9,38	7,40

EXEMPLO

30:

N-(4-[3-

(Hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]fenil)-
nitrobenzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 31, substituindo no passo 2 o cloreto de 4-fluorobenzoilo, pelo cloreto de 4-nitrobenzoilo.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	67,46	6,65	10,26
Determinado:	68,18	6,60	10,31

EXEMPLO

31:

N-(4-[3-

(Hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)propoxi]fenil)-4-fluorobenzamida

Passo 1: 4-[3-(hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)propoxi]anilina

Obtém-se o composto em título por hidrólise ácida de 1,5 g do composto do exemplo 4 aquecendo-o ao refluxo em ácido clorídrico 6 N. Em seguida concentra-se a mistura e alcalinisa-se em 20 mL de água e 10 mL de soda cáustica 1 N extraindo-se em seguida com diclorometano. Obtém-se um sólido branco por concentração da fase orgânica (1,08 g).

Passo 2: *N*-(4-[3-(hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)propoxi]fenil)-4-fluorobenzamida

Dissolvem-se 0,24 g (1 mM) do composto sintetizado no passo anterior em 2,5 mL de tetrahydrofurano anidro e arrefece-se sobre um banho de gelo. Adicionam-se-lhe sucessivamente gota a gota 0,21 mL (1,5 mM) de trietilamina e 0,26 g (1 mM) de cloreto de 4-fluorobenzoílo. Mantém-se a mistura sob agitação sobre um banho de gelo, e depois deixa-se à temperatura ambiente e sob agitação durante 16 h. Dilui-se a solução com acetato de etilo e extrai-se com soda cáustica (6 N), lava-se com água e depois seca-se sobre sulfato de magnésio e concentra-se. Pode obter-se o produto em título sob a forma do seu oxalato por recristalização em etanol (veja-se o passo 2 do exemplo 18).

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	72,23	7,12	7,32
Determinado:	72,26	7,10	7,34

EXEMPLO

32:

N-{4-[3-

(Hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]fenil}-2-
fluorobenzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 31, substituindo no passo 2 o cloreto de 4-fluorobenzoilo, pelo cloreto de 2-fluorobenzoilo.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	72,23	7,12	7,32
Determinado:	72,01	7,03	7,28

EXEMPLO

33:

N-{4-[3-

(Hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)propoxi]fenil)-2,4-
difluorobenzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 31, substituindo no passo 2 o cloreto de 4-fluorobenzoilo, pelo cloreto de 2,4-difluorobenzoilo.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	68,98	6,54	7,00
Determinado:	69,02	6,72	6,99

EXEMPLO

34:

N-{4-[3-

(Hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]fenil}-4-trifluorometilbenzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 31, substituindo no passo 2 o cloreto de 4-fluorobenzoilo, pelo cloreto de 4-trifluorometilbenzoilo.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	66,65	6,29	6,48
Determinado:	66,64	6,39	6,51

EXEMPLO

35:

N-{4-[3-

(Hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]fenil}-2-trifluorometilbenzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 31, substituindo no passo 2 o cloreto de 4-fluorobenzoilo, pelo cloreto de 2-trifluorometilbenzoilo.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	66,65	6,29	6,48
Determinado:	66,36	6,34	6,36

EXEMPLO

36:

Oxalato

de

N-{4-[3-

(Hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]fenil}-4-metoxibenzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 31, substituindo no passo 2 o cloreto de 4-fluorobenzoilo, pelo cloreto de 4-metoxibenzoilo.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	64,45	6,66	5,78
Determinado:	64,57	6,65	5,78

EXEMPLO 37: N-(4-[3-(Hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]fenil)-2-naftamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 31, substituindo no passo 2 o cloreto de 4-fluorobenzoilo, pelo cloreto de 2-naftoilo.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	78,23	7,29	6,76
Determinado:	78,36	7,26	6,81

EXEMPLO 38: Oxalato de N-(4-[3-(hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]fenil)-1-naftamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 31, substituindo no passo 2 o cloreto de 4-fluorobenzoilo, pelo cloreto de 1-naftoilo.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	69,03	6,39	5,55
Determinado:	68,57	6,33	5,68

EXEMPLO

39:

N-(4-[3-

(Hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]fenil}-2-furanocarboxamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 31, substituindo no passo 2 o cloreto de 4-fluorobenzoilo, pelo cloreto de 2-furoilo.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	71,16	7,39	7,90
Determinado:	70,90	7,44	7,87

EXEMPLO

40:

N-(4-[3-

(Hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]fenil}-2-tiofenocarboxamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 31, substituindo no passo 2 o cloreto de 4-fluorobenzoilo, pelo cloreto de 2-tenoilo.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N	% de S
Calculado:	68,08	7,07	7,56	8,65
Determinado:	68,21	7,09	7,50	8,52

EXEMPLO

41:

N-{4-[3-

(Hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]-
fenil}isonicotinamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 31, substituindo no passo 2 o cloreto de 4-fluorobenzoilo, pelo cloreto de isonicotinoilo.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	72,30	7,45	11,50
Determinado:	72,63	7,57	11,44

EXEMPLO

42:

N-{4-[3-

(Hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]fenil}-
benzo[b]tiofeno-3-carboxamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 31, substituindo no passo 2 o cloreto de 4-fluorobenzoilo, pelo cloreto de benzo[b]tiofeno-3-carbonilo.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N	% de S
Calculado:	71,40	6,71	6,66	7,62
Determinado:	71,00	6,89	6,57	7,41

EXEMPLO

43:

N-{4-[3-

(Hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]fenil}-2-
fenilacetamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 31, substituindo no passo 2 o cloreto de 4-fluorobenzoilo, pelo cloreto de fenilacetilo.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	76,16	7,99	7,40
Determinado:	76,33	8,00	7,26

EXEMPLO 44: Oxalato de N-{4-[3-(hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]fenil}-2-(3,4-dimetoxifenil)acetamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 31, substituindo no passo 2 o cloreto de 4-fluorobenzoilo, pelo cloreto de (3,4-dimetoxifenil)acetilo.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	63,62	6,86	5,30
Determinado:	63,32	6,72	5,22

EXEMPLO 45: N-{4-[3-(Hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]fenil}-2-(2-tienil)acetamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 31, substituindo no passo 2 o cloreto de 4-fluorobenzoilo, pelo cloreto de (2-tienil)acetilo.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N	% de S
Calculado:	68,72	7,34	7,28	8,34
Determinado:	68,57	7,45	7,20	8,92

EXEMPLO 46: Oxalato de N-{4-[3-(hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]fenil}-2,2-difenilacetamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 31, substituindo no passo 2 o cloreto de 4-fluorobenzoilo, pelo cloreto de difenilacetilo.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	70,57	6,66	5,14
Determinado:	70,15	6,72	5,18

EXEMPLO 47: Oxalato de N-{4-[3-(hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]fenil}-3-fenilpropanamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 31, substituindo no passo 2 o cloreto de 4-fluorobenzoilo, pelo cloreto de 3-fenilpropanoilo.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	67,20	7,10	5,80
Determinado:	66,85	7,14	5,74

EXEMPLO 48: Oxalato de N-{4-[3-(hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]fenil}-2-metoxiacetamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 31, substituindo no passo 2 o cloreto de 4-fluorobenzoilo, pelo cloreto de metoxiacetilo.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	56,96	6,98	6,09
Determinado:	57,28	6,77	6,05

EXEMPLO 49: N'-(4-[3-(Hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]fenil)-N,N-dimetilureia

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 31, substituindo no passo 2 o cloreto de 4-fluorobenzoilo, pelo cloreto de dimetilcarbamoilo.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	68,85	8,82	12,68
Determinado:	68,84	9,09	12,29

EXEMPLO 50: N-(4-[3-(Hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]fenil)-morfolinocarboxamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 31, substituindo no passo 2 o cloreto de 4-fluorobenzoilo, pelo cloreto de morfolinocarbonilo.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	67,53	8,37	11,25
Determinado:	67,67	8,67	11,41

EXEMPLO 51: 4-[3-(Hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]-N-fenilbenzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo, pela 4-hidroxi-N-fenilbenzamida.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	75,79	7,74	7,69
Determinado:	75,46	7,82	7,60

EXEMPLO 52: 4-[3-(Hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]-N-(4-fluorofenil)benzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela N-(4-fluorofenil)-4-hidroxibenzamida.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	72,23	7,12	7,32
Determinado:	71,85	7,23	7,31

EXEMPLO 53: 4-[3-(Hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]-N-(1,3-benzodioxol-5-il)benzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela N-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-hidroxibenzamida.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	70,57	6,91	6,86
Determinado:	70,46	7,06	7,08

EXEMPLO 54: 4-[3-(Hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]-N-ciclohexilbenzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela N-ciclohexil-4-hidroxibenzamida.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	74,56	9,25	7,56
Determinado:	74,11	9,30	7,36

EXEMPLO 55: Oxalato de 4-[3-(hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-propoxi]-N-metil-N-ciclohexilbenzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela N-metil-N-ciclohexil-4-hidroxibenzamida.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	65,80	8,07	5,90
Determinado:	65,06	7,64	6,07

EXEMPLO 56: 4-[3-(Hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]-N,N-diciclo-hexilbenzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela N,N-diciclohexil-4-hidroxibenzamida.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	76,95	9,80	6,19
Determinado:	76,23	9,86	6,11

EXEMPLO 57: Oxalato de 2-[3-(4-piperidinocarbonilfenoxi)propil]octahidrociclopenta[c]pirrole

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pelo 4-piperidinocarbonilfenol.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	61,09	7,18	5,70
Determinado:	61,05	7,33	5,60

EXEMPLO 58: Dioxalato de 1-{4-[3-(hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]benzoil}-1,2,3,4-tetrahydroquinoleína

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pelo 4-(3,4-dihidro-1(2H)-quinolilcarbonil)fenol.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	63,33	6,40	5,72
Determinado:	63,47	6,61	5,16

EXEMPLO 59: Dioxalato de 2-[3-(4-[piperidinopiperidinocarbonil]-fenoxi)propil]octahidrociclopenta[c]pirrole

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pelo 4-piperidinopiperidinocarbonilfenol.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	57,82	6,98	6,32
Determinado:	57,51	7,17	6,27

EXEMPLO 60: Dioxalato de 2-(3-{4-[(4-metil-1-piperazinil)carbonil]-fenoxi}propil)octahidrociclopenta[c]pirrole

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pelo 4-[(4-metil-1-piperazinil) carbonil]fenol.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	54,45	6,26	7,06
Determinado:	54,82	6,51	7,00

EXEMPLO 61: Dioxalato de 2-(3-{4-[(4-benzil-1-piperazinil)carbonil]fenoxi}propil)octahidrociclopenta[c]pirrole

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pelo 4-[(4-benzil-1-piperazinil)carbonil]fenol.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	56,90	6,04	5,85
Determinado:	58,55	6,39	6,43

EXEMPLO 62: 4-[3-(Hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]-N-(1-benzil-piperidino)benzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela N-(1-benzilpiperidino)-4-hidroxibenzamida.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	75,45	8,52	9,10
Determinado:	75,36	8,52	9,07

EXEMPLO 63: 4-[3-(Hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]-N-(ciclopropilmetil)benzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela N-(ciclopropilmetil)-4-hidroxibenzamida.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	73,65	8,83	8,18
Determinado:	72,99	8,92	8,80

EXEMPLO 64: 4-[3-(Hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]-N-benzilbenzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela N-

benzil-4-hidroxibenzamida.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	76,16	7,99	7,40
Determinado:	76,20	8,06	7,41

EXEMPLO 65: Oxalato de 4-[3-(hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]-N-benzil-N-metilbenzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela N-benzil-N-metil-4-hidroxibenzamida.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	67,20	7,10	5,80
Determinado:	66,85	7,17	5,82

EXEMPLO 66: Oxalato de 4-[3-(hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]-N-benzil-N-(4-metoxifenil)benzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela N-benzil-N-(4-metoxifenil)-4-hidroxibenzamida.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	68,97	6,66	4,87
Determinado:	68,18	6,50	4,86

EXEMPLO 67: 4-[3-(Hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]-N-(4-metilbenzil)benzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela N-(4-metilbenzil)-4-hidroxibenzamida.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	76,50	8,22	7,14
Determinado:	76,28	8,19	7,06

EXEMPLO 68: 4-[3-(Hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]-N-(3-metilbenzil)benzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela N-(3-metilbenzil)-4-hidroxibenzamida.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	76,50	8,22	7,14
Determinado:	76,01	8,31	6,96

EXEMPLO 69: 4-[3-(Hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]-N-(2-metilbenzil)benzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela N-(2-metilbenzil)-4-hidroxibenzamida.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	76,50	8,22	7,14
Determinado:	76,38	8,32	7,05

EXEMPLO 70: 4-[3-(Hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]-N-(4-trifluorometilbenzil)benzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela N-(4-trifluorometilbenzil)-4-hidroxibenzamida.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	67,25	6,55	6,27
Determinado:	67,24	6,47	6,23

EXEMPLO 71: Oxalato de 4-[3-(hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]-N-(3-trifluorometilbenzil)benzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo

1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela *N*-(3-trifluorometilbenzil)-4-hidroxibenzamida.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	60,44	5,82	5,22
Determinado:	59,40	5,77	5,07

EXEMPLO 72: 4-[3-(Hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]-*N*-(4-piridilmetil)benzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela *N*-(4-piridilmetil)-4-hidroxibenzamida.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	72,79	7,70	11,07
Determinado:	72,11	7,56	10,81

EXEMPLO 73: 4-[3-(Hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]-*N*-furfurilbenzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela *N*-furfuril-4-hidroxibenzamida.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	71,71	7,66	7,60
Determinado:	70,68	7,77	7,56

EXEMPLO 74: 4-[3-(Hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]-N-[2-(2-tienil)etil]benzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela N-[2-(2-tienil)etil]-4-hidroxibenzamida.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N	% de S
Calculado:	69,31	7,59	7,03	8,05
Determinado:	69,28	7,63	6,89	8,01

EXEMPLO 75: 4-[3-(Hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]-N-(3,4-dimetoxifenetil)benzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela N-(3,4-dimetoxifenetil)-4-hidroxibenzamida.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	71,65	8,02	6,19
Determinado:	71,80	8,09	6,16

EXEMPLO 76: 4-[3-(Hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]-N-(2-piperidinoetil)benzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela N-(2-piperidinoetil)-4-hidroxibenzamida.

RMN de ^1H (DMSO D_6): δ (ppm): 1,20-1,75 (m, 12H); 1,90 (quint., 2H); 2,15 (m, 2H); 2,30-2,50 (m, 8H); 2,60 (m, 4H); 3,55 (quart., 2H); 4,05 (t, 2H); 7,00 (d, 2H); 7,80 (d, 2H); 8,20 (t, 1H).

EXEMPLO 77: 4-[3-(Hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]-N-(2-morfolinoetil)benzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela N-(2-morfolinoetil)-4-hidroxibenzamida.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	68,80	8,79	10,46
Determinado:	68,62	8,84	10,34

EXEMPLO 78: Dioxalato de 4-[3-(hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]benzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo

1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela *N*-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]-4-hidroxibenzamida.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	56,24	6,29	9,72
Determinado:	55,99	6,44	9,60

EXEMPLO 79: 4-[3-(Hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)propoxi]-*N*-(2-fenoxietil)benzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela *N*-(2-fenoxietil)-4-hidroxibenzamida.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	73,50	7,89	6,86
Determinado:	72,76	7,82	6,85

EXEMPLO 80: Oxalato de 4-[3-(hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)propoxi]-*N*-(2-metoxietil)benzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela *N*-(2-metoxietil)-4-hidroxibenzamida.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	60,54	7,39	6,42
Determinado:	61,07	7,54	6,49

EXEMPLO 81: Oxalato de 4-[3-(hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]-N-[2-metoxi-1-(metoximetil)etil]benzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela N-[2-metoxi-1-(metoximetil)etil]-4-hidroxibenzamida.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	59,99	7,55	5,83
Determinado:	59,54	7,44	5,60

EXEMPLO 82: 4-[3-(Hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]-N-(terc-butoxi)benzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela N-(terc-butoxi)-4-hidroxibenzamida.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	69,97	8,95	7,77
Determinado:	70,05	9,00	7,69

EXEMPLO 83: Oxalato de 4-[3-(hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]-N-(2-
etilbutil)benzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela N-(2-
etilbutil)-4-hidroxibenzamida.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	64,91	8,28	6,06
Determinado:	64,93	8,38	6,00

EXEMPLO 84: 4-[3-(Hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]-N-isopropilbenzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela N-
isopropil-4-hidroxibenzamida.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	72,69	9,15	8,48
Determinado:	73,10	9,36	8,54

EXEMPLO 85: Oxalato de 4-[3-(hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]-N-(terc-
butil)benzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela *N*-(*terc*-*butil*)-4-hidroxibenzamida.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	63,57	7,89	6,45
Determinado:	63,82	8,12	6,32

EXEMPLO 86: Oxalato de 4-[3-(hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)propoxi]-*N*-propilbenzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela *N*-propil-4-hidroxibenzamida.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	62,84	7,67	6,66
Determinado:	63,24	8,09	6,58

EXEMPLO 87: Oxalato de 4-[3-(hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)propoxi]-*N,N*-dimetilbenzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela *N,N*-dimetil-4-hidroxibenzamida.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	58,53	6,92	6,20
Determinado:	58,51	6,99	6,09

EXEMPLO 88: Oxalato de 4-[3-(hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]-N,N-dipropilbenzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela N,N-dipropil-4-hidroxibenzamida.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	64,91	8,28	6,06
Determinado:	64,73	8,39	5,94

EXEMPLO 89: Oxalato de 4-[3-(hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]-N-etil-N-metilbenzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela N-etil-N-metil-4-hidroxibenzamida.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	59,34	7,15	6,02
Determinado:	59,26	7,16	5,91

EXEMPLO 90: Oxalato de 4-[3-(hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]-N-propil-N-metilbenzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela N-propil-N-metil-4-hidroxibenzamida.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	63,57	7,89	6,45
Determinado:	63,62	8,11	6,38

EXEMPLO 91: Oxalato de 4-[3-(hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]-N-isopropil-N-metilbenzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela N-isopropil-N-metil-4-hidroxibenzamida.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	63,57	7,89	6,45
Determinado:	63,95	8,30	6,37

EXEMPLO 92: Oxalato de 4-[3-(hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]-N-(terc-

butil)-N-metilbenzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela **N-(terc-butil)-N-metil-4-hidroxibenzamida**.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	64,26	8,09	6,25
Determinado:	63,81	8,10	6,20

EXEMPLO 93: 4-[3-(Hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]-N-metilbenzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela **N-metil-4-hidroxibenzamida**.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	71,49	8,67	9,26
Determinado:	71,35	8,85	9,18

EXEMPLO 94: Oxalato de 4-[3-(hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]-3-bromobenzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela 4-

hidroxi-3-bromobenzamida.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	63,57	7,89	6,45
Determinado:	63,62	8,11	6,38

IEA⁺: [M+H]⁺ 367,1031 (em teoria: 367,1021)

EXEMPLO 95: Dioxalato de 2-{3-[4-(1H-imidazol-1-il)fenoxi]propil}-octahidrociclopenta[c]pirrole

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pelo 4-(1H-imidazol-1-il)fenol.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	55,68	5,88	8,40
Determinado:	55,81	5,57	8,51

EXEMPLO 96: Oxalato de 2-{3-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenoxi]propil}-octahidrociclopenta[c]pirrole

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pelo 4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenol.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	59,69	6,51	13,92
Determinado:	58,83	6,39	13,35

EXEMPLO 97: Oxalato de N-[4-(3-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilpropoxi)fenil]-N-(2-pirimidil)amina

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pelo 4-(2-pirimidilamino)fenol.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	59,92	6,37	12,42
Determinado:	59,43	6,47	11,67

EXEMPLO 98: Dioxalato de N-[4-(3-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilpropoxi)fenil]-2-quinolilamina

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pelo 4-(2-quinolilamino)fenol.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	61,37	5,86	7,40
Determinado:	61,49	6,02	7,32

EXEMPLO 99: *N*-[4-(3-Hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-ilpropoxi)fenil]-1-isoquinolilamina

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pelo 4-(1-isoquinolilamino)fenol.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	77,49	7,54	10,84
Determinado:	76,81	7,68	10,68

EXEMPLO 100: *N*-[4-(3-Hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-ilpropoxi)fenil]-9*H*-purin-6-ilamina

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pelo 4-(9*H*-purin-6-ilamino)fenol.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	66,64	6,92	22,20
Determinado:	66,84	7,03	21,81

EXEMPLO 101: Oxalato de 4-(3-octahidro-2(1*H*)-isoquinolinilpropoxi)benzonitrilo

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo

1, substituindo no passo 2 o octahidrociclopenta[c]pirrole pela decahidroisoquinolina. A decahidroisoquinolina foi sintetizada segundo o método de Wiktop, B (J. Am. Chem. Soc., 1948, 70, 2617).

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	64,93	7,27	7,21
Determinado:	63,93	7,03	7,01

EXEMPLO 102: Oxalato de 4-(3-octahidro-2H-isoindol-2-ilpropoxi)benzonitrilo

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 2 o octahidrociclopenta[c]pirrole pelo octahidroisoindole. O octahidroisoindole foi sintetizado segundo o método de Matsuki et al. (Chem. Pharm. Bull., 1994, 42 (1), 9-18).

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	64,15	7,00	7,48
Determinado:	63,86	6,89	7,55

EXEMPLO 103: Oxalato de 4-(4-octahidro-2(1H)-isoquinolinilbutoxi)benzonitrilo

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 3, substituindo no passo 2 o octahidrociclopenta[c]pirrole

pela decahidroisoquinolina.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	63,98	7,29	6,66
Determinado:	64,54	7,25	6,73

EXEMPLO 104: 4-(3-Octahidro-2H-isoindol-2-ilpropoxi)benzamida

Passo 1: 4-(3-octahidro-2H-isoindol-2-ilpropoxi)benzonitrilo.

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 2 o octahidrociclopenta[c]pirrole pelo octahidroisoindole.

Passo 2: 4-(3-octahidro-2H-isoindol-2-ilpropoxi)benzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 21, substituindo o composto do Exemplo 18 pelo composto do passo anterior.

IEA⁺: [M+H]⁺ 303,2072 (em teoria: 303,2073)

EXEMPLO 105: N-Metil-4-(3-octahidro-2H-isoindol-2-ilpropoxi)benzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela *N*-metil-4-hidroxibenzamida, e no passo 2 o octahidrociclopenta[*c*]pirrole pelo octahidroisoindole.

IEA+: $[M+H]^+$ 317,2240 (em teoria: 317,2229)

EXEMPLO 106: *N,N*-Dimetil-4-(3-octahidro-2H-isoindol-2-ilpropoxi)benzamida

O processo experimental é idêntico ao do Exemplo 1, substituindo no passo 1 o 4-hidroxibenzonitrilo pela *N,N*-dimetil-4-hidroxibenzamida, e no passo 2 o octahidrociclopenta[*c*]pirrole pelo octahidroisoindole.

Microanálises elementares:

	% de C	% de H	% de N
Calculado:	72,69	9,15	8,48
Determinado:	72,25	9,21	8,37

ESTUDOS FARMACOLÓGICOS DOS COMPOSTOS DA INVENÇÃO

EXEMPLO A: Dosagens cerebrais da *N*^t-Metil-histamina no murganho NMRI

Este estudo realizado de acordo com o método de Taylor et al. (Biochem. Pharm., 1992, 44, 1261-1267) tem como objectivo avaliar a actividade ex vivo dos compostos da invenção presente na qualidade de antagonistas dos

receptores histaminérgicos centrais do tipo H3. Esta actividade é revelada pela medição, após tratamento por via oral com compostos em estudo, dos teores centrais em N^t-Metil-histamina, principal metabolito da histamina. Um aumento das concentrações cerebrais em N^t-Metil-histamina é sinal de um aumento da utilização da histamina devido ao bloqueio dos receptores histaminérgicos centrais do tipo H3.

Tratam-se murganhos NMRI (18 a 20 g) por via oral, com os compostos da invenção presente ou com um veículo (a 20 mg/kg). Duas horas depois do tratamento farmacológico, sacrificam-se os animais, retiram-se os seus cérebros que se congelam em azoto líquido, pesam-se e homogeneizam-se em HClO₄ 0,1 N, a 4°C. Centrifugam-se os homogenados (a 15.000 g, 17 minutos, 4°C). Recuperam-se os sobrenadantes que se dividem em alíquotas. Congelam-se as alíquotas em azoto líquido e armazena-se a -80°C até serem analisadas.

A determinação dos teores cerebrais em N^t-Metil-histamina é levada a cabo por electroforese capilar acoplada com uma detecção por fluorescência induzida por laser (J. Chromatogr. A., 1996, 755, 99-115). Os teores em N^t-Metil-histamina nos tecidos são expressos em ng/g de cérebro em fresco. A comparação entre os teores em N^t-Metil-histamina no cérebro, entre animais tratados com o0 veículo (testemunhos) e os animais tratados (n = 5 por grupo) com os compostos da invenção presente, é levada a cabo por uma análise de variância a um factor, seguida se necessário por uma análise complementar (teste de Dunnett).

Os resultados mostram que os compostos da invenção são capazes, para doses compreendidas entre 3 e 10 mg/kg por via oral, de aumentar em mais do que 50 % as concentrações cerebrais endógenas de N^t-Metil-histamina. A título indicativo, os compostos dos exemplos 4, 22 e 93, a dose de 3 mg/kg por via oral, aumentam respectivamente em 52 %, 33 % e 90 %, as concentrações cerebrais endógenas de N^t-Metil-histamina e os compostos dos exemplos 1 e 22, para uma dose de 10 mg/kg por via oral, aumentam respectivamente em 92 % e em 85 % as concentrações cerebrais endógenas de N^t-Metil-histamina. Estes resultados mostram que os compostos da invenção presente são potentes activadores dos sistemas histaminérgicos centrais, activos pela via oral e com uma duração de actuação que é pelo menos igual a diversas horas.

EXEMPLO B: Composições farmacêuticas

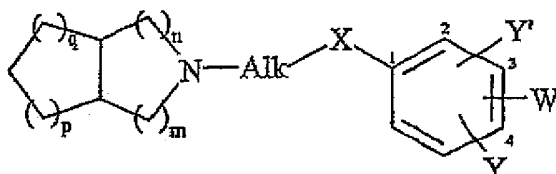
Fórmula de preparação para 1.000 comprimidos doseados a 100 mg:

Composto do exemplo 22	100 g
Hidroxipropilcelulose	20 g
Polivinilpirrolidona	20 g
Amido de trigo	150 g
Lactose	900 g
Estearato de magnésio	30 g

Lisboa, 28 de Abril de 2008

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos com a fórmula (I):



(I)

na qual:

- **m** e **n**, iguais ou diferentes, representem um inteiro compreendido inclusivamente entre 0 e 2, estando a soma dos dois inteiros compreendida inclusivamente entre 2 e 3,
- **p** e **q**, iguais ou diferentes, representem um inteiro compreendido inclusivamente entre 0 e 2,
- **Alk** represente uma cadeia alquilenos, alcenileno ou alcinileno,
- **Y** e **Y'**, iguais ou diferentes, representem um átomo de hidrogénio, de halogéneo, ou um grupo alquilo, alcoxilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, mercapto, hidroxilo, perhalogenoalquilo, nitro, amino (não substituído ou substituído com um ou dois grupos alquilo), acilo, aminocarbonilo (eventualmente substituído no átomo de azoto com um ou dois grupos alquilo), acilamino (eventualmente substituído no átomo de azoto com um grupo alquilo), alcoxycarbonilo, carboxilo, sulfo ou ciano,

- **X** represente um átomo de oxigénio, de enxofre, ou um grupo $-N(R)-$, em que R represente um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo,

- **W** represente um grupo seleccionado de entre ciano (quando X representar um átomo de oxigénio ou um grupo $-N(R)-$, $-N(R_1)-Z_1-R_2$ e $-Z_2-NR_1R_2$, em que:

- **Z₁** representem $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR_4)-$, $*-C(O)-N(R_3)-$, $*-C(S)-N(R_3)-$, $*-C(NR_4)-N(R_3)-$, $*-C(O)-O-$, $*-C(S)-O-$, $-S(O)_r-$, em que $r = 1$ ou 2 , e * correspondam ao ponto de ligação a $N(R_1)$,

- **Z₂** representem $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR_4)-$, $-S(O)_r$, ligação,

- R_1 , R_2 , R_3 e R_4 , iguais ou diferentes, representem um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo eventualmente substituído, alcenilo eventualmente substituído, alcinilo eventualmente substituído, alcoxilo, cicloalquilo eventualmente substituído, um grupo heterocicloalquilo eventualmente substituído, um grupo arilo eventualmente substituído ou heteroarilo eventualmente substituído,

- ou então R_1 e R_2 ou R_2 e R_3 formem em conjunto com o ou com os átomos a que se ligam, um grupo heterocicloalquilo eventualmente substituído, ou heteroarilo eventualmente substituído,

os seus enantiómeros, diastereómeros, bem como os seus sais de adição a um ou a mais ácidos ou a uma ou a mais bases, aceitáveis do ponto de vista farmacêutico,

devendo entender-se que:

- o termo alquilo designa uma cadeia de hidrocarboneto, linear ou ramificado, contendo entre 1 e 6 átomos de carbono,

- o termo alcenilo designa um grupo linear ou ramificado contendo entre 3 e 6 átomos de carbono e entre 1 e 3 ligações duplas,

- o termo alcinilo designa um grupo linear ou ramificado contendo entre 3 e 6 átomos de carbono e entre 1 e 3 ligações triplas,

- o termo alcoxilo designa um grupo alquil-oxilo cuja cadeia alquilo, linear ou ramificada, contenha entre 1 e 6 átomos de carbono,

- o termo ariloxilo eventualmente substituído designa um grupo aril-oxilo cujo grupo arilo seja eventualmente substituído,

- o termo acilo designa um grupo $R_aC(O)-$ em que R_a represente um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo,

- o termo perhalogenoalquilo designa uma cadeia carbonada, linear ou ramificada, contendo entre 1 e 3 átomos de carbono e entre 1 e 7 átomos de halogéneo,

- o termo alquilenos designa um grupo divalente, linear ou

ramificado, contendo entre 1 e 6 átomos de carbono,

- o termo alcenileno designa um grupo divalente, linear ou ramificado, contendo entre 2 e 6 átomos de carbono e entre 1 e 3 ligações duplas,

- o termo alcinileno designe um grupo divalente linear ou ramificado, contendo entre 2 e 6 átomos de carbono e entre 1 e 3 ligações triplas,

- o termo arilo designa um grupo fenilo, naftilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo ou tetrahidronaftilo,

- o termo heteroarilo designa um grupo monocíclico ou bicíclico no qual pelo menos um dos ciclos seja aromático, comportando entre 5 e 11 elementos e entre 1 e 4 heteroátomos, seleccionados de entre azoto, oxigénio e enxofre,

- o termo cicloalquilo designa um composto hidrocarboneto mono ou bicíclico contendo entre 3 e 11 átomos de carbono, e eventualmente insaturado com 1 ou 2 insaturações,

- o termo heterocicloalquilo designa um grupo mono ou bicíclico, saturado ou insaturado com 1 ou 2 insaturações, contendo entre 4 e 11 elementos anelares e possuindo entre 1 e 4 heteroátomos seleccionados de entre azoto, oxigénio e enxofre,

- a expressão "eventualmente substituído" quando qualifica

os termos cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, significa quer i) que estes grupos podem ser substituídos com entre 1 e 3 substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de entre alquilo, alcoxilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, halogéneo, hidroxilo, mercapto, perhalogenoalquilo, nitro, amino (não substituído ou substituído com um ou com dois grupos alquilo), acilo, aminocarbonilo (eventualmente substituído no átomo de azoto com um ou com dois), acilamino (eventualmente substituído no átomo de azoto com um grupo alquilo), alcoxicarbonilo, carboxilo, sulfo e ciano, quer ii) que estes grupos possam ser substituídos com um grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo ou benzilo; estando entendido que os grupos arilo ou heteroarilo podem ser para além disso substituídos com um ou dois grupos oxo sobre a parte não aromática dos grupos que possuam um a parte aromática e uma parte não aromática, e os grupos cicloalquilo ou heterocicloalquilo podendo ser substituídos igualmente com um ou dois grupos oxo,

- a expressão "eventualmente substituído" quando qualifica um termo alquilo, alcenilo, ou alcinilo, significa que estes grupos podem ser substituídos com um ou com dois grupos, iguais ou diferentes, seleccionados de entre alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alcoxilo, halogéneo, hidroxilo, mercapto, nitro, amino, acilo, aminocarbonilo, acilamino, alcoxicarbonilo, carboxilo, sulfo, ciano, arilo eventualmente substituído, heteroarilo eventualmente substituído, cicloalquilo eventualmente

substituído, heterocicloalquilo eventualmente substituído, e ariloxilo eventualmente substituído.

2. Compostos com a fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, para os quais q seja igual a 1, os seus enantiómeros, diastereómeros, bem como os seus sais de adição a um ou a diversos ácidos, ou a uma ou a diversas bases, aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

3. Compostos com a fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2 para os quais n seja igual a 1, os seus enantiómeros, diastereómeros, bem como os seus sais de adição a um ou a diversos ácidos, ou a uma ou a diversas bases, aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

4. Compostos com a fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 para os quais m seja igual a 1, os seus enantiómeros, diastereómeros, bem como os seus sais de adição a um ou a diversos ácidos, ou a uma ou a diversas bases, aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

5. Compostos com a fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 para os quais m seja igual a 2, os seus enantiómeros, diastereómeros, bem como os seus sais de adição a um ou a diversos ácidos, ou a uma ou a diversas bases, aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

6. Compostos com a fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 para os quais p seja igual a 1, os seus enantiómeros, diastereómeros, bem como os seus sais de adição a um ou a diversos ácidos, ou a uma ou a diversas bases, aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

7. Compostos com a fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 para os quais p seja igual a 2, os seus enantiómeros, diastereómeros, bem como os seus sais de adição a um ou a diversos ácidos, ou a uma ou a diversas bases, aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

8. Compostos com a fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 para os quais X represente um átomo de oxigénio ou de enxofre, os seus enantiómeros, diastereómeros, bem como os seus sais de adição a um ou a diversos ácidos, ou a uma ou a diversas bases, aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

9. Compostos com a fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 para os quais X represente um grupo $-N(R)-$, os seus enantiómeros, diastereómeros, bem como os seus sais de adição a um ou a diversos ácidos, ou a uma ou a diversas bases, aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

10. Compostos com a fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9 para os quais Y e Y'

representem cada um deles um átomo de hidrogénio, os seus enantiómeros, diastereómeros, bem como os seus sais de adição a um ou a diversos ácidos, ou a uma ou a diversas bases, aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

11. Compostos com a fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9 para os quais Y represente um átomo de hidrogénio e Y' represente um átomo de halogéneo ou um grupo alquilo, alcoxilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, mercapto, hidroxilo, perhalogenoalquilo, nitro, amino (não substituído ou substituído com um ou dois grupos alquilo), acilo, aminocarbonilo (eventualmente substituído no átomo de azoto com um ou dois grupos alquilo), acilamino (eventualmente substituído no átomo de azoto com um grupo alquilo), alcoxicarbonilo, carboxilo, sulfo ou ciano,, os seus enantiómeros, diastereómeros, bem como os seus sais de adição a um ou a diversos ácidos, ou a uma ou a diversas bases, aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

12. Compostos com a fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11 para os quais Alk represente uma cadeia alquilenos, os seus enantiómeros, diastereómeros, bem como os seus sais de adição a um ou a diversos ácidos, ou a uma ou a diversas bases, aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

13. Compostos com a fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12 para os quais W esteja situado no grupo fenilo em posição 4, os seus

enantiómeros, diastereómeros, bem como os seus sais de adição a um ou a diversos ácidos, ou a uma ou a diversas bases, aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

14. Compostos com a fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13 para os quais W represente um grupo ciano, os seus enantiómeros, diastereómeros, bem como os seus sais de adição a um ou a diversos ácidos, ou a uma ou a diversas bases, aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

15. Compostos com a fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13 para os quais W represente um grupo $-N(R_1)-Z_1-R_2$, os seus enantiómeros, diastereómeros, bem como os seus sais de adição a um ou a diversos ácidos, ou a uma ou a diversas bases, aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

16. Compostos com a fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13 para os quais W represente um grupo $-Z_2-NZ_1R_2$, os seus enantiómeros, diastereómeros, bem como os seus sais de adição a um ou a diversos ácidos, ou a uma ou a diversas bases, aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

17. Compostos com a fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13 ou 16, para os quais Z_2 represente um grupo seleccionado de entre $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR_4)-$ e $-S(O)_r-$, os seus enantiómeros, diastereómeros, bem como os seus sais de adição a um ou a diversos ácidos,

ou a uma ou a diversas bases, aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

18. Compostos com a fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13 ou 16, para os quais Z_2 represente uma ligação, os seus enantiómeros, diastereómeros, bem como os seus sais de adição a um ou a diversos ácidos, ou a uma ou a diversas bases, aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

19. Compostos com a fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13 ou 15, para os quais Z_1 represente um grupo seleccionado de entre $-C(O)-$, $-C(S)-$, $*-C(O)-N(R_3)-$, $*-C(S)-N(R_3)-$, $*-C(O)-O-$, e $-S(O)_2-$, os seus enantiómeros, diastereómeros, bem como os seus sais de adição a um ou a diversos ácidos, ou a uma ou a diversas bases, aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

20. Compostos com a fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13 ou 15 a 19, para os quais R_1 , R_2 , R_3 e R_4 , idênticos ou diferentes, representem um átomo de hidrogénio ou um grupo seleccionado de entre cicloalquilo; alcoxilo; fenilo eventualmente substituído; naftilo; um grupo heteroarilo; e um grupo alquilo eventualmente substituído

seja com um grupo fenilo eventualmente substituído,

seja com um grupo cicloalquilo,

seja com um grupo heterocicloalquilo;

seja com um ou dois grupos alcoxilo, ou

seja com um grupo fenoxilo,

os seus enantiómeros, diastereómeros, bem como os seus sais de adição a um ou a diversos ácidos, ou a uma ou a diversas bases, aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

21. Compostos com a fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, 15 a 17, ou 19 para os quais W represente um grupo seleccionado de entre $-N(R_1)-C(O)-NR_2R_3$; $-N(R_1)-C(S)-NR_2R_3$; $-C(O)-NR_1R_2$ e $-C(S)NR_1R_2$; em que R_1 e R_2 ou R_2 e R_3 formem em conjunto com o ou os átomos de azoto a que se ligam um grupo heterocicloalquilo ou um grupo piperidinopiperidinilo, os seus enantiómeros, diastereómeros, bem como os seus sais de adição a um ou a diversos ácidos, ou a uma ou a diversas bases, aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

22. Compostos com a fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, ou 16 a 18 para os quais W represente um grupo $-Z_2-NR_1R_2$ em que Z_2 represente uma ligação; R_1 e R_2 formem em conjunto com o átomo de azoto a que ambos se ligam um grupo heteroarilo, ou então R_1 represente um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo, e R_2 um grupo arilo ou heteroarilo, os seus enantiómeros, diastereómeros, bem como os seus sais de adição a um ou a diversos ácidos, ou a uma ou a diversas bases, aceitáveis

do ponto de vista farmacêutico.

23. Compostos com a fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, 16, 17 ou 21 para os quais W represente um grupo $-C(O)-NR_1R_2$ em que R_1 , R_2 formem em conjunto com o átomo de azoto a que ambos se ligam um grupo seleccionado de entre piperazinilo eventualmente substituído com um grupo alquilo ou benzilo; piperidinilo eventualmente substituído com um grupo alquilo ou benzilo; morfolinilo; azepanilo; tiomorfolinilo; octahidrociclopentapirrolilo; dihidroquinolinilo; e tetrahydro-quinolinilo, os seus enantiómeros, diastereómeros, bem como os seus sais de adição a um ou a diversos ácidos, ou a uma ou a diversas bases, aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

24. Compostos com a fórmula (1) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, 16, 17 ou 20 para os quais W represente um grupo $-C(O)-NR_1R_2$ em que R_1 , R_2 representem independentemente um grupo alquilo ou um átomo de hidrogénio, os seus enantiómeros, diastereómeros, bem como os seus sais de adição a um ou a diversos ácidos, ou a uma ou a diversas bases, aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

25. Compostos com a fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, 15, 19 ou 20 para os quais W represente um grupo $-N-(R_1)-C(O)-R_2$ em que R_1 , R_2 representem independentemente um grupo alquilo ou um átomo de hidrogénio, os seus enantiómeros, diastereómeros, bem

como os seus sais de adição a um ou a diversos ácidos, ou a uma ou a diversas bases, aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

26. Composto com a fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14 que seja o 4-(3-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilpropoxi)benzonitrilo, os seus enantiómeros, diastereómeros, bem como os seus sais de adição a um ou a diversos ácidos, ou a uma ou a diversas bases, aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

27. Composto com a fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, 16, 17, 20 ou 24 que seja a 4-(3-hexahidrociclopenta[c]-pirrol-2(1H)-ilpropoxi)benzamida, os seus enantiómeros, diastereómeros, bem como os seus sais de adição a um ou a diversos ácidos, ou a uma ou a diversas bases, aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

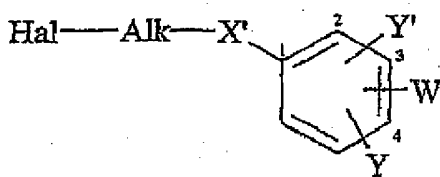
28. Composto com a fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, 16, 17, 20 ou 24 que seja a 4-[3-(hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]-N-metil-benzamida, os seus enantiómeros, diastereómeros, bem como os seus sais de adição a um ou a diversos ácidos, ou a uma ou a diversas bases, aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

29. Composto com a fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, 16, 17, 20 ou 24 que seja a 4-[3-(hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)propoxi]-N,N-

dimetil-benzamida, os seus enantiómeros, diastereómeros, bem como os seus sais de adição a um ou a diversos ácidos, ou a uma ou a diversas bases, aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

30. Composto com a fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, 15, 19, 20 ou 25 que seja a N-[4-(3-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-ilpropoxi)fenil]acetamida, os seus enantiómeros, diastereómeros, bem como os seus sais de adição a um ou a diversos ácidos, ou a uma ou a diversas bases, aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

31. Processo de preparação dos compostos com a fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1 **caracterizado por** se utilizar como matéria-prima um composto com a fórmula (II):



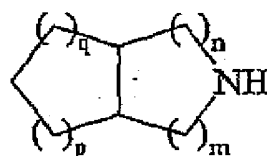
(II)

na qual:

Alk seja tal como foi definido para a fórmula (I), Hal represente um átomo de halogéneo, X' represente um átomo de oxigénio, se enxofre, ou um grupo $-\text{N}(\text{p})-$, em que (p) represente um átomo de hidrogénio, um grupo protector convencional para o átomo de azoto ou um grupo alquilo, W,

Y e Y' sejam tais como foram definidos para a fórmula (I),

composto com a fórmula (II) este que após desprotecção eventual, é condensado em meio básico com um composto bicíclico com a fórmula (III):

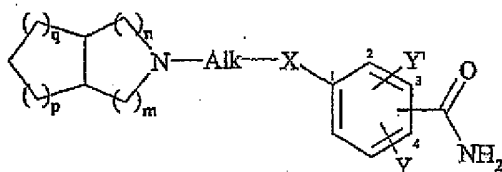


(III)

na qual:

n, m, p e q sejam tais como se definiram para a fórmula (I), para se obter o composto com a fórmula (I),

■ composto com a fórmula (I) este que, quando W representar um grupo ciano, reage eventualmente com soda ou potassa cáustica, para se obter o composto com a fórmula (I/b) :



(I/b)

caso particular dos compostos com a fórmula (I) para o qual Alk, n, m, p, q, X, Y e Y' são tais como se definiram para a fórmula (I),

compostos com a fórmula (I) estes,

- que podem ser, caso tal se pretenda, purificados de acordo com uma técnica clássica de purificação,

- de que se separam, caso tal se pretenda, os estereoisómeros, de acordo com uma técnica clássica de separação,

- que se transformam, caso tal se pretenda, nos seus sais de adição a um ou a diversos ácidos ou a uma ou a diversas bases, aceitáveis do ponto de vista farmacêutico,

devendo entender-se:

- que em qualquer momento que se considere oportuno no decurso do processo descrito acima, o ou os grupos carbonilo, tiocarbonilo, amino, alquilamino da matéria-prima (II) possam ser protegidos e em seguida, depois da condensação, desprotegidos de acordo com as necessidades da síntese,

- que os reagentes (II), e (III) sejam preparados de acordo com modos operatórios conhecidos, descritos na literatura.

32. Composições farmacêuticas contendo a título de princípio activo pelo menos um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, por si só ou em combinação com um ou diversos excipientes ou veículos inertes, não tóxicos, aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

33. Composições farmacêuticas de acordo com a reivindicação 32 contendo pelo menos um princípio activo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, úteis, na qualidade de medicamentos, no tratamento dos défices de conhecimento associados ao envelhecimento cerebral e à doenças neurodegenerescentes, bem como no tratamento das perturbações do comportamento, das crises convulsivas, do síndrome de hiperactividade com défices de atenção, da obesidade e da dor.

34. Composições farmacêuticas de acordo com a reivindicação 32 contendo pelo menos um princípio activo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, úteis, a título de medicamentos, no tratamento de défices do conhecimento associados à doença de Alzheimer, à doença de Parkinson, à doença de Pick, à doença Korsakoff, e as demências frontais e sub-corticais com origens vasculares ou outras.

35. Utilização de uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 32 contendo pelo menos um princípio activo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, para o fabrico de medicamentos úteis no tratamento dos défices do conhecimento associados ao envelhecimento cerebral e às doenças neurodegenerescentes, bem como no tratamento das perturbações do comportamento, das crises convulsivas, do síndrome de hiperactividade com défices de atenção, da obesidade e da dor.

36. Utilização de uma composição farmacêutica de acordo

com a reivindicação 32 contendo pelo menos um princípio activo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, para o fabrico de medicamentos úteis no tratamento dos défices do conhecimento associados à doença de Alzheimer, à doença de Parkinson, à doença de Pick, à doença Korsakoff, e as demências frontais e sub-corticais com origens vasculares ou outras.

Lisboa, 28 de Abril de 2008