



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

(21) PI 1005270-4 A2



(22) Data de Depósito: 08/12/2010
(43) Data da Publicação: 30/04/2013
(RPI 2208)

(51) Int.Cl.:
C07D 209/52
A61K 31/4035
A61K 31/198
A61P 25/28
A61P 25/00
A61P 25/16
A61P 25/22
A61P 25/24
A61P 25/20
A61P 25/18

(54) Título: COMPOSTOS DE AZABICICLO [3.2.0.] HEPT-3-ILA, UM PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS

(57) Resumo: COMPOSTOS DE AZABICICLO[3.2.0.]HEPT-3-ILA, UM PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS. componentes de fórmula (1): em que: ALK representa uma cadeia alquílica, W representa um grupo em que R e R' são como definidos na descrição.

(30) Prioridade Unionista: 09/12/2009 FR 09/05957

(73) Titular(es): Les Laboratoires Servier

(72) Inventor(es): Alain Dhainaut, Anne-Marie Chollet, Fany Panayi, Patrick Casara, Pierre Lestage

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSTOS DE AZABICICLO[3.2.0]HEPT-3-ILA, UM PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS"**.

5 A presente invenção refere-se a novos compostos de azabicyclo[3.2.0]hept-3-ila, a um processo para a sua preparação e a composições farmacêuticas contendo os mesmos.

Os compostos da presente invenção são especialmente valiosos de um ponto de vista farmacológico devido à sua interação com sistemas
10 histaminérgicos centrais *in vivo*.

O envelhecimento da população devido à maior expectativa de vida no nascimento trouxe consigo um grande aumento da incidência de neuropatologias relacionadas à idade, especialmente a doença de Alzheimer. As principais manifestações clínicas do envelhecimento cerebral e especialmente das neuropatologias relacionadas à idade são deficiências da
15 memória e das funções cognitivas, que podem levar à demência.

Estudos neurofarmacológicos mostraram que, no sistema nervoso central, a histamina, através dos sistemas histaminérgicos centrais, tem o papel de um neurotransmissor ou neuromodulador em situações fisiológicas ou fisiopatológicas (Pell and Green, *Annu. Rev. Neurosci.*, 1986, 9, 209-254; Schwartz et al., *Physiol. Rev.*, 1991, 71, 1-51). Assim, foi demonstrado que a histamina está envolvida em vários processos fisiológicos e comportamentais, tais como a termorregulação, a regulação neuroendócrina, a nocicepção, o ritmo circadiano, estados catalépticos, motilidade, agressividade,
20 comportamento alimentar, aprendizado e memorização e plasticidade sináptica (Hass *et al.*, *Histaminergic neurones: morphology and function*, Boca Raton, FL : CRC Press, 1991, pp. 196-208; Brown *et al.*, *Prog. Neurobiology*, 2001, 63, 637-672; Smith *et al.*, *Neuroimmunomodulation* 2007, 14, pp. 317-325).

30 Estudos realizados com animais mostraram que um aumento dos níveis endógenos extrassinápticos de histamina possibilitam a promoção de estados de vigília, aprendizado e processos de memória e a regula-

ção da ingestão de alimentos (Brown *et al.*, Prog. Neurobiol., 2000, 63, 637-672; Passani *et al.*, Neurosci. Biobehav. Rev., 2000, 24, 107-113). Como resultado disso, as indicações terapêuticas potenciais de compostos capazes de aumentar a renovação ou a liberação de histamina no nível central são o tratamento de deficiências cognitivas associadas ao envelhecimento cerebral, a doenças neurodegenerativas agudas e crônicas e à esquizofrenia e também do tratamento de distúrbios do comportamento, da síndrome de Tourette (Gulhan Ercan-Sencicek *et al.*, New England Journal of Medicine, May 20, 2010, 1901-1908), da esquizofrenia, de distúrbios do sono, de distúrbios do ritmo do sono/vigília e o transtorno de déficit de atenção com hiperatividade. Além disso, estudos demonstraram que uma injeção de histamina nos núcleos hipotalâmicos centrais envolvidos na regulação da saciedade atenua a alimentação em ratos. O hipofuncionamento da transmissão histaminérgica foi, além disso, demonstrado em ratos geneticamente obesos (Machidori *et al.*, Brain Research, 1992, 590, 180-186). Consequentemente, distúrbios do comportamento alimentar e a obesidade também são indicações terapêuticas potenciais para os compostos da presente invenção.

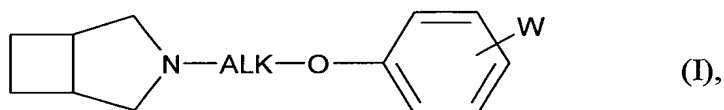
A presente invenção refere-se a novos compostos de azabíciclo distintos dos compostos mencionados em WO2005/089747 pela presença de um sistema anelar de 3-azabíciclo[3.2.0]heptano.

Surpreendentemente, essa diferença estrutural dos compostos de WO2005/089747 proporciona aos compostos da invenção não apenas notáveis propriedades pré-cognitivas, mas também propriedades de promoção da vigilância, antissedativas, anti-hipnóticas e ansiolíticas.

No nível neurológico, essa combinação de atividades abre o caminho não apenas para novos tratamentos de distúrbios cognitivos associados ao envelhecimento cerebral, a doenças neurodegenerativas ou a traumas cranianos, mas também para o tratamento de distúrbios psicocomportamentais associados a estas patologias, tais como distúrbios do sono, apatia e/ou estados depressivos. O perfil farmacológico dos compostos da invenção, ademais, também possibilita visualizar novos tratamentos no campo psiquiátrico, por exemplo para a síndrome de Tourette, esquizofrenia, distúr-

bios do comportamento ou distúrbios do sono.

A presente invenção refere-se, mais especificamente, a compostos de fórmula (I):



em que:

5 ALK representa uma cadeia alquilenos,

• W representa um grupo $\begin{array}{c} \text{---N---R} \\ | \quad || \\ \text{R}' \quad \text{O} \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \text{---C---N---R} \\ || \quad | \\ \text{O} \quad \text{R}' \end{array}$

no qual R e R' representam, cada um independente do outro, um átomo de hidrogênio ou grupo (C1-C6)alquila linear ou ramificado opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de halogênio, hidróxi e alcóxi,

10 sendo entendido que:

- o termo "alquilenos" denota um radical divalente linear ou ramificado contendo de 2 a 6 átomos de carbono,

- o termo "alcóxi" denota um grupo alquil-óxi no qual a cadeia alquila, que é linear ou ramificada, contém de 1 a 6 átomos de carbono,

15 aos seus enantiômeros e diastereoisômeros e também sais de adição dos mesmos com um ácido ou uma base farmacologicamente aceitável.

Entre os ácidos farmacologicamente aceitáveis podem ser mencionados, sem implicação de limitação, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfônico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malônico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido oxálico, ácido metanossulfônico, ácido canfórico, etc.

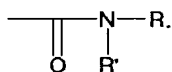
Entre as bases farmacologicamente aceitáveis, três podem ser mencionadas sem implicação de limitação: hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, trietilamina, terc-butilamina etc.

Compostos de fórmula (I), aos quais é dada preferência, são aqueles nos quais o grupo W está localizado na posição p (para).

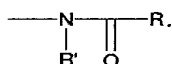
ALK representa preferivelmente um radical divalente linear contendo de 2 a 6 átomos de carbono tais como, por exemplo, um grupo etileno,

propileno ou butileno, mais preferivelmente ainda um grupo propileno.

Uma modalidade particular da invenção refere-se a compostos de fórmula (I) nos quais W representa o grupo



5 Outra modalidade particular da invenção refere-se a compostos de fórmula (I) nos quais W representa o grupo



De maneira vantajosa, R e R', cada um independente do outro, representam um átomo de hidrogênio, um grupo metila ou um grupo etila, sendo esses grupos opcionalmente substituídos por um grupo metóxi.

Mais especialmente, W representa um grupo -CO-NH-CH₃, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NH₂, -CO-N(CH₂CH₃)₂, -NH-CO-CH₃, -N(CH₃)-CO-CH₃ ou -NH-CO-CH₂-OCH₃.

Compostos com configuração m (meso) são mais especialmente preferidos.

De maneira ainda mais especial, a invenção refere-se a compostos de fórmula (I) que são:

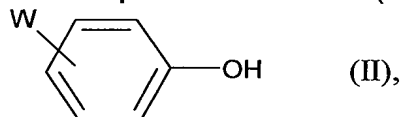
- 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propóxi}benzamida,
- N-(4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propóxi}fenil)acetamida,
- 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propóxi}-N,N-dimetilbenzamida,
- N-(4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propóxi}fenil)-N-metil-acetamida,

25 e sais de adição dos mesmos com um ácido ou uma base farmacologicamente aceitável.

Entre os sais de adição com um ácido farmacologicamente aceitável, preferência é dada mais especialmente para cloridratos, oxalatos e citratos.

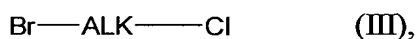
30 A invenção refere-se também a um processo para a preparação de compostos de fórmula (I), um processo caracterizado pelo fato de ser u-

sado como material inicial o composto de fórmula (II):

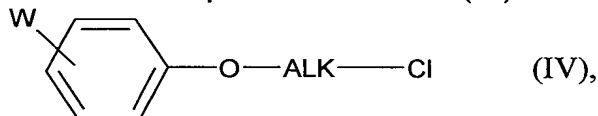


em que W é como definido para a fórmula (I),

composto de fórmula (II) com o qual está condensado, em um meio básico, o composto de fórmula (III):

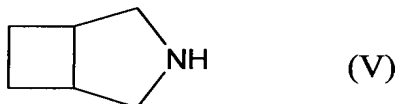


- 5 em que AKL é como definido para a fórmula (I),
para se obter o composto de fórmula (IV):

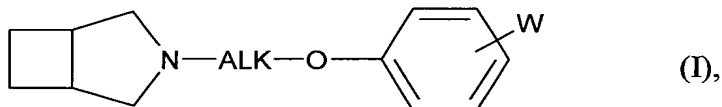


em que W e ALK são como antes definidos,

com o qual está condensado o composto de fórmula (V):



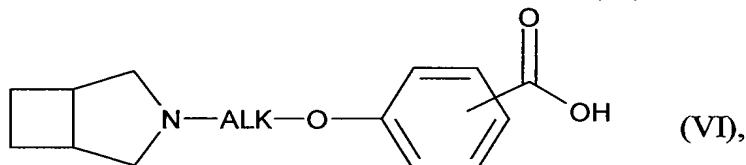
para resultar no composto de fórmula (I) como antes definido:



- 10 que pode ser purificado de acordo com uma técnica de separação convencional, é convertido, se desejado, em seus sais de adição com um ácido ou uma base farmaceuticamente aceitável e separado, quando apropriado, nos seus isômeros ópticos de acordo com uma técnica de separação convencional.

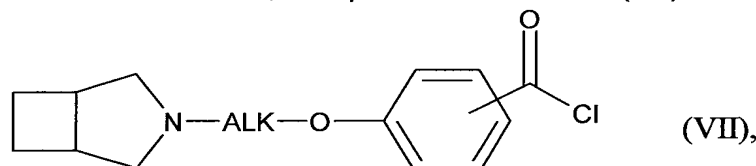
- 15 Os compostos com as fórmulas (II), (III) e (V) são ou comercialmente disponíveis ou podem ser obtidos pela pessoa versada na técnica usando reações químicas convencionais descritas na literatura.

Alternativamente, compostos de fórmula (VI):



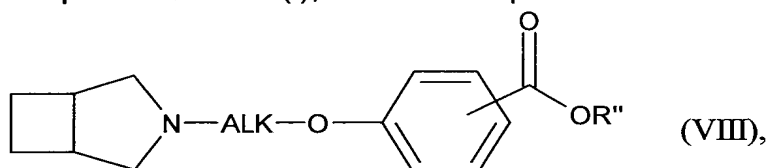
em que o grupo ALK é como definido acima,
 podem ser usados como intermediários de síntese para compos-
 tos de fórmula (I/a), casos particulares de compostos de fórmula (I), em que
 W representa um grupo -CONRR', por acoplamento com uma amina com a
 5 fórmula NHRR', em que R e R' são como definidos na fórmula (I).

De maneira similar, compostos de fórmula (VII):



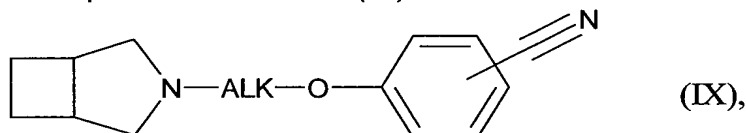
em que o grupo ALK está definido acima,
 podem ser usados como intermediários de síntese para compos-
 tos de fórmula (I/a), casos particulares de compostos de fórmula (I), em que
 10 W representa um grupo -CONRR', por acoplamento com uma amina com a
 fórmula NHRR', em que R e R' são como definidos na fórmula (I).

Além disso, compostos de fórmula (I/a), casos particulares de
 compostos de fórmula (I), em que W representa um grupo -CONRR', podem
 também ser obtidos por condensação da amina NHRR', em que R e R' são
 15 como definidos para a fórmula (I), usando compostos de fórmula (VIII):



em que o grupo AKL é como definido antes e R'' representa um
 grupo (C1-C6)alquila linear ou ramificado ou um grupo benzila,
 os compostos de fórmula (VIII) sendo preparados através do á-
 cido carboxílico correspondente (VI) ou cloreto de acila (VII) como mostrado
 20 antes.

Por fim, também é possível obter compostos de fórmula (I/a) por
 hidrólise dos compostos de fórmula (IX):



em que o grupo ALK é como definido acima.

O estudo farmacológico dos compostos de fórmula (I) mostrou que eles têm propriedades pró-cognitivas por meio da facilitação de processos de memória e aprendizado e também propriedades promoção da vigília, antissedativas, anti-hipnóticas e ansiolíticas.

No nível neurológico, os compostos de acordo com a presente invenção podem ser úteis no tratamento de distúrbios cognitivos associados ao envelhecimento cerebral ou a doenças neurodegenerativas, tais como doença de Alzheimer, mal de Parkinson, doença de Pick, demências com corpos de Lewy, demências frontais e subcorticais, demências frontotemporais, demências vasculares, doença de Huntington e esclerose múltipla, mas também no tratamento de distúrbios psicocomportamentais associados a essas patologias, tais como distúrbios do sono, apatia e estados ansio-depressivos. Distúrbios do sono associados à doença de Alzheimer e ao mal de Parkinson, tais como hipersonolência diurna, são alvos especiais. Além disso, os distúrbios motores associados ao mal de Parkinson podem também ser tratados com compostos da presente invenção.

No nível psiquiátrico, esses compostos podem ser úteis no tratamento de distúrbios do comportamento e mais especialmente no tratamento de estados ansio-depressivos, da síndrome de Tourette, da esquizofrenia e de distúrbios cognitivos associados aos mesmos, e da dor, e também no tratamento de distúrbios do sono, de distúrbios do ritmo de sono/vigília e do transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (ADHD). Entre os distúrbios do sono, podem ser mencionadas mais especialmente a narcolepsia e a apneia noturna. Os distúrbios do sono, tais como a hipersônia que ocorrem na síndrome de apneia noturna obstrutiva ou no transtorno de déficit de atenção com hiperatividade e também a sonolência diurna também são alvos.

A presente invenção refere-se também a composições farmacêuticas compreendendo um composto de fórmula (I) em combinação com um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

Nas composições farmacêuticas de acordo com a invenção, a proporção de peso do ingrediente ativo (peso do ingrediente ativo em rela-

ção ao peso total da composição) é de 1 a 50%.

Entre as composições farmacêuticas de acordo com a invenção, podem ser mencionadas mais especialmente aquelas apropriadas para administração oral, parenteral, nasal, per- ou transcutânea, retal, perlingual, ocular ou respiratória, especialmente comprimidos ou drágeas, comprimidos sublinguais, sachês, "paquets", cápsulas, "glossettes", pastilhas, supositórios, cremes, unguentos, géis dérmicos e ampolas ingeríveis ou injetáveis.

A dosagem útil varia de acordo com o sexo, a idade e o peso do paciente, da via de administração, da natureza da indicação terapêutica e de qualquer tratamento associado e varia entre 0,05 a 500 mg por 24 horas por tratamento em 1 a 3 administrações diárias.

A associação de um composto de fórmula (I) com L-dopa e, mais especialmente, a associação de 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propóxi}benzamida, ou uma adição de um sal do mesmo a um ácido ou uma base farmacêuticamente aceitável, com L-dopa, também é parte integrante desta invenção. Associações deste tipo podem ser usadas no tratamento de distúrbios cognitivos ou motores da doença de Parkinson.

Os exemplos a seguir ilustram a invenção, mas não a limitam de qualquer maneira. As estruturas dos compostos descritos nos exemplos foram determinadas de acordo com as técnicas espectrofotométricas usuais (infravermelho, RMN, espectrometria de massa, etc.).

Para fins de informação, todos os compostos abaixo têm estereoquímica do tipo m (meso).

Exemplo 1, rota de síntese A: cloridrato de 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]-propóxi}benzamida

Etapa 1: 4-(3-cloropropóxi)benzamida

Uma mistura composta por 0,004 mol de 4-hidroxibenzamida, 0,004 mol de 1-bromo-3-cloropropano e 0,006 mol de carbonato de cézio em 10 ml de acetonitrila é aquecida em refluxo por 5 horas.

Etapa 2: 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propóxi} benzamida

À mistura de reação da etapa 1, a temperatura ambiente, é adi-

cionado 0,004 mol de (1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]heptano, cuja síntese é descrita na publicação J. Med. Chem. 1967, 10, 621-623, e 0,002 mol de iodeto de sódio. O aquecimento a refluxo é então retomado por 16 horas. O precipitado é filtrado e enxaguado com acetonitrila. O filtrado é concentrado até secar. O resíduo é absorvido em diclorometano. A solução resultante é extraída com solução de hidróxido de sódio e então com água, antes de ser secada com sulfato de magnésio e concentrada até secar. O resíduo é purificado com uma técnica preparatória de cromatografia em uma fase de Lic-hroprep RP-18.

Espectro de massa: $[M+H]^+$ m/z teórico = 275,1760; m/z de teste = 275,1773

Etapa 3: cloridrato de 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propóxi}benzamida

O produto obtido na etapa 2 é dissolvido em 10 ml de etanol aos quais 2 ml de HCl a 2N etéreo são adicionados. O produto assim obtido é filtrado, enxaguado com etanol e secado a vácuo.

Microanálise elementar:

	% C	% H	% N	% Cl-
Calculado	61,83	7,46	9,01	11,41
Encontrado	61,33	7,37	8,85	11,50

Exemplo 1, rota B: cloridrato de 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propóxi}benzamida

Etapa 1: 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propóxi} benzonitrila

O procedimento de teste é o mesmo que aquele das etapas 1 e 2 do exemplo 1, rota de síntese A, substituindo-se a 4-hidroxibenzamida da etapa 1 por 4-hidroxibenzonitrila.

Etapa 2: cloridrato de 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propóxi}benzamida

O composto obtido na etapa acima (2,2 g) é dissolvido em 90 ml de etanol e aquecido a refluxo na presença de 5,1 g de KOH por 18 horas. A mistura é despejada em 90 ml de água e então concentrada até metade do

volume a vácuo. O sólido obtido é filtrado, enxaguado com isopropil éter e então secado. O cloridrato é preparado de acordo com o procedimento da etapa 3 do exemplo 1, rota de síntese A.

Microanálise elementar:

5		% C	% H	% N	% Cl-
	Calculado	61,83	7,46	9,01	11,41
	Encontrado	61,69	7,39	8,77	11,47

Exemplo 1, rota C: cloridrato de 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il] propóxi}benzamida

10 Etapa 1: 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propóxi} benzoato de metila

O procedimento de teste é o mesmo que aquele das etapas 1 e 2 do exemplo 1, rota de síntese A, substituindo-se a 4-hidroxibenzamida da etapa 1 por 4-hidroxibenzoato de metila.

15 Etapa 2: ácido 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il] propóxi} benzoico

Uma mistura de 3,5 g do composto da etapa 1, de 12,7 ml de solução de hidróxido de sódio a 2N e 8 ml de metanol é aquecida a refluxo por uma hora. À mistura de reação, resfriada em um banho gelado, são adicionados 12,7 ml de HCl a 2N. O precipitado é lavado com água e secado a vácuo.

Microanálise elementar:

		% C	% H	% N
	Calculado	69,79	7,69	5,09
25	Encontrado	69,67	7,73	5,44

Etapa 3: cloridrato de 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il] propóxi}cloreto de benzoíla

Uma mistura de 1,8 g do produto descrito na etapa 2 e 20 ml de cloreto de tionila é aquecida a refluxo por 2 horas. A mistura de reação é concentrada a vácuo e coevaporada duas vezes com tolueno. O resíduo sólido é homogeneizado em etil éter, filtrado e secado a vácuo.

Etapa 4: cloridrato de 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]

propóxi}benzamida

A uma solução de 1 g do produto descrito na etapa 3 em diclorometano a 0°C são adicionados, por conta-gotas, 4 ml de metanol de amônia a 2N. A mistura é então agitada por 1 hora à temperatura ambiente e lavada com solução de hidróxido de sódio a 2N e depois com água. A fase orgânica é secada com sulfato de magnésio e concentrada. O óleo residual é dissolvido em 10 ml de etanol, aos quais 2ml de HCl a 2N etéreo são adicionados. O produto assim obtido é filtrado, enxaguado com etanol e secado a vácuo.

10 Microanálise elementar:

	% C	% H	% N	% Cl-
Calculado	61,83	7,46	9,01	11,41
Encontrado	61,57	7,40	8,71	11,53

Exemplo 2: 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propóxi}

15 benzamida

O procedimento de teste repete as etapas 1 e 2 do exemplo 1, rota de síntese A.

Microanálise elementar:

	% C	% H	% N
20 Calculado	70,04	8,08	10,21
Encontrado	69,24	7,58	9,76

Exemplo 3: 4-{2-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]etóxi} benzamida

25 O procedimento de teste é o mesmo que nas etapas 1 e 2 do exemplo 1, rota de síntese A, substituindo-se o 1-bromo-3-cloropropano da etapa 1 por 1-bromo-2-cloroetano.

Microanálise elementar:

	% C	% H	% N
Calculado	69,21	7,74	10,76
30 Encontrado	69,00	7,72	10,58

Exemplo 4: 4-{4-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]butóxi} benzamida

O procedimento de teste é o mesmo que nas etapas 1 e 2 do exemplo 1, rota de síntese A, substituindo-se o 1-bromo-3-cloropropano da etapa 1 por 1-bromo-4-clorobutano.

Microanálise elementar:

5		% C	% H	% N
	Calculado	70,80	8,39	9,71
	Encontrado	69,18	8,28	9,37

Exemplo 5: N-(4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propóxi} fenil)acetamida

10 O procedimento de teste é o mesmo que aquele das etapas 1 e 2 do exemplo 1, rota de síntese A, substituindo-se a 4-hidroxibenzamida da etapa 1 por N-(4-hidroxifenil)acetamida.

Microanálise elementar:

		% C	% H	% N
15	Calculado	70,80	8,39	9,71
	Encontrado	70,54	8,35	10,22

Exemplo 6: N-(4-{2-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]etóxi} fenil)acetamida

20 O procedimento de teste é o mesmo que no exemplo 3, substituindo-se a 4-hidroxibenzamida por N-(4-hidroxifenil)acetamida.

Microanálise elementar:

		% C	% H	% N
	Calculado	70,04	8,08	10,21
	Encontrado	69,44	7,96	9,96

25 Exemplo 7: N-(4-{4-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]butóxi} fenil) acetamida

O procedimento de teste é o mesmo que no exemplo 4, substituindo-se a 4-hidroxibenzamida por N-(4-hidroxifenil)acetamida.

Microanálise elementar:

30		% C	% H	% N
	Calculado	71,49	8,67	9,26
	Encontrado	71,02	8,58	8,93

Exemplo 8: cloridrato de 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propóxi}-N,N-dimetil-benzamida

O procedimento de teste é o mesmo que aquele do exemplo 1, rota de síntese A, substituindo-se a 4-hidroxibenzamida da etapa 1 por 4-hidróxi-N,N-dimetilbenzamida.

Microanálise elementar:

	% C	% H	% N	% Cl-
Calculado	63,80	8,03	8,27	10,46
Encontrado	63,29	7,95	8,19	10,50

Exemplo 9: cloridrato de 4-{2-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-2-il]etóxi}-N,N-dimetil-benzamida

O procedimento de teste é o mesmo que no exemplo 3, substituindo-se a 4-hidroxibenzamida por 4-hidróxi-N,N-dimetilbenzamida. O composto obtido dessa forma é convertido em um sal de acordo com o procedimento da etapa 3 do exemplo 1, rota de síntese A.

Microanálise elementar:

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl-
Calculado	62,86	7,76	8,62	10,91	10,91
Encontrado	62,54	7,66	8,40	10,66	10,67

Exemplo 10: cloridrato de 4-{4-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]butóxi}-N,N-dimetilbenzamida

O procedimento de teste é o mesmo que no exemplo 4, substituindo-se a 4-hidroxibenzamida por 4-hidróxi-N,N-dimetilbenzamida. Depois, 2 ml de ácido clorídrico a 2N são adicionados ao composto assim obtido em 10 ml de etanol. O produto assim obtido é filtrado, enxaguado com éter etílico e secado a vácuo.

Microanálise elementar:

	% C	% H	% N	% Cl-
Calculado	64,67	8,28	7,94	10,05
Encontrado	64,39	7,76	7,94	10,62

Exemplo 11: cloridrato de 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propóxi}-N,N-diethylbenzamida

O procedimento de teste é o mesmo que aquele do exemplo 1, rota de síntese A, substituindo-se a 4-hidroxibenzamida da etapa 1 por 4-hidróxi-N,N-dietilbenzamida.

Microanálise elementar:

5		% C	% H	% N	% Cl	% Cl-
	Calculado	65,47	8,52	7,63	9,66	9,66
	Encontrado	64,66	8,25	7,59	10,56	10,13

Exemplo 12: cloridrato 4-{2-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]etóxi}-N,N-dietilbenzamida

10 O procedimento de teste é o mesmo que no exemplo 3, substituindo-se a 4-hidroxibenzamida por 4-hidróxi-N,N-dietilbenzamida. O composto obtido dessa forma é convertido em um sal de acordo com o procedimento da etapa 3 do exemplo 1, rota de síntese A.

Microanálise elementar:

15		% C	% H	% N	% Cl-
	Calculado	64,67	8,28	7,94	10,05
	Encontrado	64,57	7,91	8,03	9,65

Exemplo 13: cloridrato de 4-{4-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]butóxi}-N,N-dietilbenzamida

20 O procedimento de teste é o mesmo que no exemplo 4, substituindo-se a 4-hidroxibenzamida por 4-hidróxi-N,N-dietilbenzamida. Depois, 2 ml de ácido clorídrico a 2N são adicionados ao composto assim obtido em 10 ml de etanol. O produto obtido é filtrado, enxaguado com éter etílico e secado a vácuo.

25 Microanálise elementar:

		% C	% H	% N	% Cl-
	Calculado	66,21	8,73	7,35	9,31
	Encontrado	67,41	8,34	7,67	12,01

30 Exemplo 14: cloridrato de 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propóxi}-N-metilbenzamida

O procedimento de teste é o mesmo que aquele do exemplo 1, rota de síntese A, substituindo-se a 4-hidroxibenzamida da etapa 1 por 4-

hidróxi-N-metilbenzamida.

Microanálise elementar:

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl-
Calculado	62,86	7,76	8,62	10,91	10,91
5 Encontrado	62,57	7,68	8,61	11,10	10,99

Exemplo 15: 4-{2-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-2-il]etóxi}-N-metilbenzamida

O procedimento de teste é o mesmo que no exemplo 3, substituindo-se a 4-hidroxibenzamida por 4-hidróxi-N-metilbenzamida.

10 Microanálise elementar:

	% C	% H	% N
Calculado	70,04	8,08	10,21
Encontrado	69,66	7,98	10,12

Exemplo 16: 4-{4-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]butóxi}-N-metilbenzamida

O procedimento de teste é o mesmo que no exemplo 4, substituindo-se a 4-hidroxibenzamida por 4-hidróxi-N-metilbenzamida.

Microanálise elementar:

	% C	% H	% N
20 Calculado	71,49	8,67	9,26
Encontrado	70,99	8,47	8,40

Exemplo 17: cloridrato de N-(4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propóxi}fenil)-N-metilacetamida

O procedimento de teste é o mesmo que aquele do exemplo 1, rota de síntese A, substituindo-se a 4-hidroxibenzamida da etapa 1 por N-(4-hidroxifenil)-N-metilacetamida.

Microanálise elementar:

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl-
Calculado	63,80	8,03	8,27	10,46	10,46
30 Encontrado	64,07	7,97	7,88	10,16	10,30

Exemplo 18: cloridrato de N-(4-{2-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-2-il]etóxi}fenil)-N-metilacetamida

O procedimento de teste é o mesmo que no exemplo 3, substituindo-se a 4-hidroxibenzamida por N-(4-hidroxifenil)-N-metilacetamida. O composto obtido dessa forma é convertido no sal de acordo com o procedimento da etapa 3 do exemplo 1, rota de síntese A.

5 Microanálise elementar:

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl-
Calculado	62,86	7,76	8,62	10,91	10,91
Encontrado	62,14	7,86	8,06	11,32	10,73

10 Exemplo 19: cloridrato de N-(4-{4-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]butóxi}fenil)-N-metilacetamida

O procedimento de teste é o mesmo que o do exemplo 13, substituindo-se a 4-hidróxi-N,N-dietilbenzamida por N-(4-hidroxifenil)-N-metilacetamida.

Microanálise elementar:

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl-
Calculado	64,67	8,28	7,94	10,05	10,05
Encontrado	64,25	7,79	7,89	10,47	10,14

20 Exemplo 20: N-(4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propóxi}fenil)-2-metoxiacetamida

O procedimento de teste é o mesmo que nas etapas 1 e 2 do exemplo 1, rota de síntese A, substituindo-se a 4-hidroxibenzamida da etapa 1 por N-(4-hidroxifenil)-2-metoxiacetamida.

Microanálise elementar:

	% C	% H	% N
Calculado	67,90	8,23	8,80
Encontrado	67,88	8,22	8,97

Exemplo 21: cloridrato de N-(4-{2-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]etóxi}fenil)-2-metoxiacetamida

30 O procedimento de teste é o mesmo que no exemplo 3, substituindo-se a 4-hidroxibenzamida por N-(4-hidroxifenil)-2-metoxiacetamida. Depois, 2 ml de ácido clorídrico a 2N são adicionados ao composto assim obtido em 10 ml de etanol. O produto obtido é filtrado, enxaguado com éter etíli-

co e secado a vácuo.

Microanálise elementar:

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl-
Calculado	59,91	7,39	8,22	10,40	10,40
5 Encontrado	59,76	7,44	8,12	10,66	10,36

Exemplo 22: cloridrato de N-(4-{4-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]butóxi}fenil)-2-metoxiacetamida

O procedimento de teste é o mesmo que no exemplo 13, substituindo-se a 4-hidróxi-N,N-dietilbenzamida por N-(4-hidroxifenil)-2-metoxiacetamida.

Microanálise elementar:

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl-
Calculado	61,86	7,92	7,59	9,61	9,61
Encontrado	61,61	7,83	7,42	9,80	9,41

15 Exemplo 23: oxalato de 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propóxi}benzamida

O procedimento de teste repete as etapas 1 e 2 do exemplo 1, rota de síntese A. Depois, 0,32 g de ácido oxálico é adicionado a 0,38 g do composto assim obtido em 6 ml de etanol. O produto obtido é filtrado, enxaguado com éter etílico e secado a vácuo.

Microanálise elementar:

	% C	% H	% N
Calculado	59,33	6,64	7,69
Encontrado	58,99	6,61	7,49

25 Exemplo 24: citrato de 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propóxi}benzamida

Um equivalente do composto do exemplo 1, rota de síntese A, etapa 2, na presença de 1,2 equivalente de mono-hidrato de ácido cítrico, é dissolvido em água para resultar no produto do título.

30 Microanálise elementar:

	% C	% H	% N
Calculado	56,65	6,48	6,01
Encontrado	56,49	6,60	5,99

ESTUDO FARMACOLÓGICO

5 Exemplo A: Níveis cerebrais de N^ε-metil-histamina no camundongo IRMN

O objetivo deste estudo, que foi realizado de acordo com o método de Taylor *et al.* (Biochem. Pharm., 1992, 44, 1261-1267), é avaliar a atividade *ex vivo* dos compostos da presente invenção como antagonistas dos receptores centrais de histamina do tipo H₃. A atividade é revelada pela
10 medição, após o tratamento com os compostos em teste por via oral, dos níveis centrais de N^ε-metil-histamina, que é o principal metabólito da histamina. Um aumento das concentrações cerebrais de N^ε-metil-histamina indica um aumento da renovação da histamina pelo bloqueio dos receptores cen-
15 trais de histamina do tipo H₃.

Camundongos de RMNI (18-20 g) são tratados com compostos da presente invenção ou com o seu veículo (20 ml/kg) por via oral. Uma hora após o tratamento farmacológico, os animais são sacrificados. Os cérebros são removidos, congelados em nitrogênio líquido, pesados e homogeneiza-
20 dos em HClO₄ a 0,1 N a 4°C. Os produtos homogeneizados são centrifugados (15.000 g, 17 minutos, 4°C). Os sobrenadantes são recuperados e divididos em alíquotas. As alíquotas são congeladas em nitrogênio líquido e armazenadas a -80°C até serem analisadas.

A determinação dos níveis cerebrais de N^ε-metil-histamina é realizada por eletroforese capilar. Os níveis teciduais de N^ε-metil-histamina são expressos em µg/g do cérebro fresco. A comparação dos níveis cerebrais de N^ε-metil-histamina entre os animais tratados com o veículo (controles) e os animais tratados com compostos da presente invenção é realizada por análise de variância de fator único seguida, se necessário, de uma análise com-
30 plementar (teste de Dunnett).

Os resultados mostram que, a uma dose de 3 mg/kg por via oral, os compostos da presente invenção são capazes de aumentar significativa-

mente as concentrações endógenas cerebrais de N^t-metil-histamina. De acordo com isso, os compostos dos exemplos 1, 5, 8 e 17 aumentam as concentrações cerebrais de N^t-metil-histamina em mais de 100%.

Exemplo B: eletroencefalogramas do rato Wistar desperto

5 Eletrodos são cronicamente implantados em ratos Wistar adultos, localizados na superfície dos córtices frontal e parietal. Eletroencefalogramas (EEGs) corticais são feitos com os ratos colocados em gaiolas em um ambiente à prova de som. Os compostos e veículos são administrados de maneira randomizada por via intraperitoneal às 10 horas dos mesmos dias com um mínimo de 3 dias entre cada administração, permitindo que cada rato seja usado como o seu próprio controle. É feita a média da força absoluta das atividades delta lentas (1-4 Hz), que predominam durante o sono profundo e desaparecem durante a vigília e o sono paradoxal, em períodos sucessivos de 30 minutos. Em 30 minutos, os valores alto e baixo da força das atividades delta lentas são sinais de vigília e sono, respectivamente.

Os resultados mostram que os compostos da presente invenção aumentam a vigilância cortical (redução das ondas delta) do rato.

20 Como exemplo, o composto do exemplo 1, administrado a uma dose de 3 mg/kg por via intraperitoneal, causa uma redução significativa da força das ondas delta lentas por 120 minutos, um sinal de ativação cortical e vigilância.

EXEMPLO C: Interação com o barbital no rato Wistar

25 O objetivo deste teste é determinar as propriedades antissedativas, promotoras de vigilância e/ou anti-hipnóticas dos compostos da presente invenção. Os ratos são colocados em gaiolas individuais e recebem uma injeção de barbital (170 mg/kg por via intraperitoneal). A duração do sono é então medida por 4 horas após a injeção de barbital, determinada com base na perda do reflexo de orientação. Os compostos da invenção ou os seus veículos são administrados por via oral 30 minutos após a administração do barbital. Os resultados demonstram que os compostos da presente invenção têm poderosas atividades antissedativas, anti-hipnóticas e/ou de promoção

da vigília.

Por exemplo, a uma dose de 10 mg/kg, o composto do exemplo 1 reduz a duração do sono causado pelo barbitol em -81%.

EXEMPLO D: Reconhecimento de objetos no rato Sprague-Dawley

5 O teste de reconhecimento de objetos com o rato Sprague-Dawley (Behav. Brain Res., 1988, 31, 47-59) se baseia na atividade exploratória espontânea do animal e tem as características da memória episódica dos seres humanos. Esta memória é sensível ao envelhecimento (Eur. J. Pharmacol., 1997, 325, 173-180) e a disfunções colinérgicas (Pharm. Bio-chem. Behav. 1996, 53(2), 277-283) e se baseia nas diferenças na exploração de dois objetos de formatos razoavelmente parecidos – um familiar e o outro novo. Antes do teste, os animais são habituados ao ambiente (um espaço fechado sem um objeto). No curso de uma primeira sessão, os ratos são colocados (3 minutos) no espaço fechado, no qual há 2 objetos idênticos. A duração da exploração é medida para cada objeto. No curso da segunda sessão (3 minutos), 24 horas mais tarde, 1 dos 2 objetos é substituído por um novo objeto. A duração da exploração é medida para cada objeto. O critério de avaliação é a diferença, Delta, expressada em segundos, entre os tempos de exploração para o novo objeto e para o objeto familiar no curso da segunda sessão. Os animais de controle, previamente tratados com o veículo por via oral 60 minutos antes de cada sessão, exploram o objeto familiar e o novo objeto de uma maneira idêntica, o que indica que o objeto introduzido mais cedo foi esquecido. Os animais tratados com um composto que facilita a mnemocognição exploram preferencialmente o objeto novo, o que indica que o objeto introduzido mais cedo foi lembrado.

Por exemplo, os resultados obtidos com o exemplo 1 da presente invenção mostram uma diferença, Delta, da ordem de 8 segundos, a uma dose de 3 mg/kg por via oral, que mostra que os compostos da invenção aumenta grandemente a memorização, mesmo a uma dose baixa.

EXEMPLO E: Reconhecimento social no rato Wistar

Descrito inicialmente em 1982 (J. Comp. Physiol., 1982, 96, 1000-1006), o teste de reconhecimento social foi subsequentemente propos-

to por vários autores (Psychopharmacology, 1987, 91, 363-368; Psychopharmacology, 1989, 97, 262-268) para o estudo dos efeitos mnemocognitivos de novos compostos. O teste se baseia na expressão natural da memória olfativa do rato e da sua tendência natural de esquecer e permite a avaliação da memorização, por reconhecimento de um animal jovem congênere, por um rato adulto. Um rato jovem (21 dias), tomado ao acaso, é colocado por 5 minutos na gaiola que abriga um rato adulto. Com a ajuda de um dispositivo de vídeo, o pesquisador observa o comportamento de reconhecimento social do rato adulto e mede a sua duração total. O rato jovem é então removido da gaiola do rato adulto e colocado na sua própria gaiola até a segunda introdução. O rato adulto recebe o composto em teste por via intraperitoneal e, após 2 horas, é levado novamente à presença (5 minutos) do rato jovem. O comportamento de reconhecimento social é então novamente observado e a sua duração é medida. O critério de avaliação é a diferença (T2 - T1), expressada em segundos, entre os tempos de "reconhecimento" dos 2 encontros.

Os resultados obtidos com o exemplo 1 mostram uma diferença (T2 - T1) de 24 segundos e de 36 segundos para doses de 1 e 3 mg/kg por via intraperitoneal, respectivamente, o que mostra que os compostos da invenção aumentam grandemente a memorização, mesmo a uma dose baixa.

EXEMPLO F: Teste de levantamento da cauda no camundongo de RMNI

O teste de levantamento da cauda no camundongo (Porsolt *et al.*, Arch. Int. Pharmacodyn., 1987, 288, 11) permite a detecção das propriedades psicofarmacológicas dos compostos. Camundongos RMNI são suspensos pela cauda em um gancho, com o auxílio de fita adesiva, por 6 minutos: o tempo de imobilidade é medido automaticamente com a ajuda de sensores de movimento. Os animais são tratados, por via intraperitoneal, com os compostos da invenção ou seus veículos 24 horas e 30 minutos antes de serem suspensos.

Os resultados mostram que o exemplo 1, quando administrado a uma dose de 10 mg/kg por via intraperitoneal, causa um aumento do tempo de imobilidade de 119%. Este resultado indica que os compostos da presen-

te invenção têm propriedades ansiolíticas.

EXEMPLO G: Microdiálise intracerebral no corpo estriado do rato desperto

A microdiálise intracerebral no rato desperto possibilita avaliar a influência de um composto sobre a liberação de neurotransmissores, tais como a dopamina, no espaço extracelular de pequenas estruturas cerebrais, especialmente o corpo estriado.

Esta técnica é realizada em duas etapas: uma etapa cirúrgica (implantação estereotáxica de uma cânula-guia no animal anestesiado) e uma etapa de microdiálise realizada no animal desperto (coleta de amostras do líquido cerebral extracelular).

Ratos do sexo masculino da cepa Wistar (280-320 g) são anestesiados e colocados em um dispositivo estereotáxico. Uma cânula-guia é implantada no corpo estriado dos animais de acordo com as seguintes coordenadas estereotáxicas: antero-posterioridade: -1 mm; lateralidade +2,8 mm; profundidade: -3 mm com relação ao bregma, de acordo com o atlas de Paxinos e Watson (1996).

Uma semana após a cirurgia, uma sonda de microdiálise (CMA11, comprimento 4 mm, Phymep) é inserida na cânula-guia. Os animais são colocados em gaiolas experimentais e a entrada da sonda é conectada a uma bomba que perfunde continuamente fluido cerebrospinal artificial (taxa de fluxo de 1 µl/min). Após um período de estabilização de 2 horas, começa a coleta de microdialisatos. As amostras são coletadas em condições de linha de base (4 amostras) e depois da administração intraperitoneal do composto (6 amostras pós-tratamento).

Os níveis extracelulares de dopamina são avaliados em cada microdialisato usando-se uma técnica de cromatografia líquida junto com detecção eletroquímica. Os valores são expressos como a média $\pm$ DPM relativa aos valores de linha de base (referência 100%).

Os resultados mostram que o Exemplo 1 da presente invenção é capaz de aumentar significativamente as concentrações endógenas cerebrais de dopamina em +123% (em comparação com os valores de base) a uma dose de 10 mg/kg por via intraperitoneal.

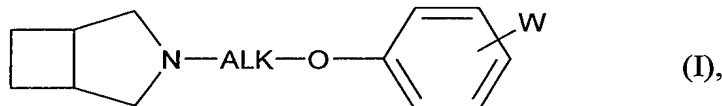
EXEMPLO H: Composições farmacêuticas

Fórmula para a preparação de 1000 comprimidos, cada um contendo 100 mg do ingrediente ativo:

	Composto do exemplo 1	100 g
5	Hidroxipropilcelulose	20 g
	Polivinilpirrolidona	20 g
	Amido de trigo	150 g
	Lactose	900 g
	Estearato de magnésio	30 g

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos de fórmula (I):



em que:

5

- ALK representa uma cadeia alquilenos,

10

- W representa um grupo $\begin{array}{c} \text{---N---R} \\ | \quad || \\ \text{R}' \quad \text{O} \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \text{---C---N---R} \\ || \quad | \\ \text{O} \quad \text{R}' \end{array}$ no qual R e R' representam, cada um independente do outro, um átomo de hidrogênio ou grupo (C1-C6)alquila linear ou ramificado opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de halogênio, hidróxi e alcóxi.

sendo entendido que:

15

- o termo "alquilenos" denota um radical divalente linear ou ramificado contendo de 2 a 6 átomos de carbono,

- o termo "alcóxi" denota um grupo alquil-óxi no qual a cadeia alquila, que é linear ou ramificada, contém de 1 a 6 átomos de carbono,

seus enantiômeros e diastereoisômeros e também sais de adição dos mesmos com um ácido ou uma base farmacologicamente aceitável.

20

2. Compostos de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, em que o grupo W está localizado na posição p (*para*).

25

3. Compostos de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, em que ALK representa um radical divalente contendo de 2 a 4 átomos de carbono, seus enantiômeros e diastereoisômeros e também sais de adição dos mesmos com um ácido ou base farmacologicamente aceitável.

4. Compostos de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, em que ALK representa um grupo propileno, seus enantiômeros e diastereoisômeros e também sais de adição dos mesmos com um ácido ou uma base farmacologicamente aceitável.

5. Compostos de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1,

em que W representa um grupo $\begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{C}=\text{O} \\ | \\ \text{N}-\text{R} \\ | \\ \text{R}' \end{array}$, seus enantiômeros e diastereoisômeros e também sais de adição dos mesmos com um ácido ou base farmacologicamente aceitável.

6. Compostos de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, em que W representa um grupo $\begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{N}-\text{R} \\ | \\ \text{R}' \end{array}$, seus enantiômeros e diastereoisômeros e também sais de adição dos mesmos com um ácido ou base farmacologicamente aceitável.

7. Compostos de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, em que R e R', cada um independente do outro, representam um átomo de hidrogênio, um grupo metila ou um grupo etila, sendo esses grupos opcionalmente substituídos por um grupo metóxi, seus enantiômeros e diastereoisômeros, e também sais de adição dos mesmos com um ácido ou base farmacologicamente aceitável.

8. Compostos de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, em que W representa um grupo -CO-NH₂, -CO-NH-CH₃, -CO-N(CH₃)₂, -CO-N(CH₂CH₃)₂, -NH-CO-CH₃, -N(CH₃)-CO-CH₃ ou -NH-CO-CH₂-OCH₃, seus enantiômeros e diastereoisômeros e também sais de adição dos mesmos com um ácido ou uma base farmacologicamente aceitável.

9. Compostos de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, que são:

- 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propóxi}benzamida,
- N-(4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propóxi}fenil) acetamida,
- 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propóxi}-N,N-dimetilbenzamida,
- N-(4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propóxi}fenil)-N-metil-acetamida,

e sais de adição dos mesmos com um ácido ou uma base farmacologicamente aceitável.

10. Compostos de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, que são:

- cloridrato de 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propóxi}

benzamida,

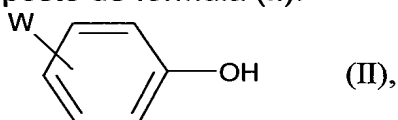
- oxalato de 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propóxi}

benzamida,

- citrato de 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propóxi}

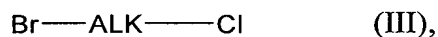
5 benzamida.

11. Processo para a preparação de compostos de fórmula (I) como definidos na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser usado como material inicial o composto de fórmula (II):



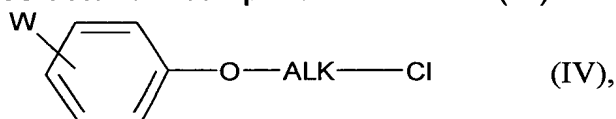
em que W é como definido na reivindicação 1,

10 composto de fórmula (II) no qual está condensado, em um meio básico, o composto de fórmula (III):



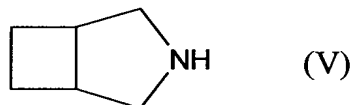
em que ALK é como definido para a fórmula (I),

para se obter um composto de fórmula (IV):

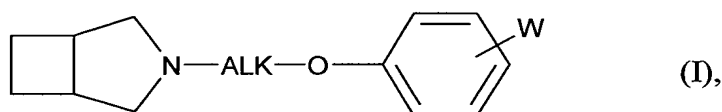


em que W e ALK são como antes definidos,

15 com o qual está condensado o composto de fórmula (V):

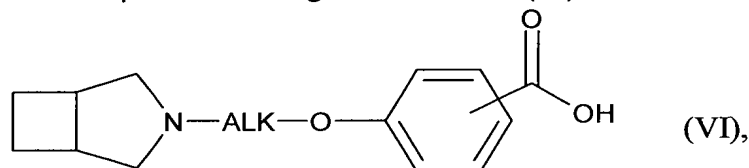


para resultar no composto de fórmula (I) como antes definido:



que pode ser purificado de acordo com uma técnica de separação convencional, é convertido, se desejado, em seus sais de adição com um ácido ou uma base farmaceuticamente aceitável e separado, quando
20 apropriado, nos seus isômeros ópticos de acordo com uma técnica de separação convencional.

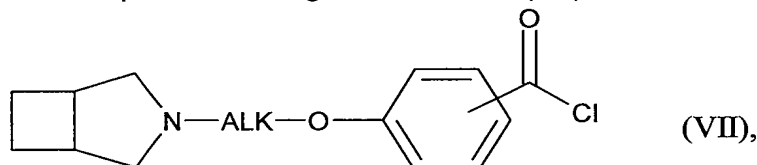
12. Compostos da seguinte fórmula (VI):



em que o grupo ALK é como definido na reivindicação 1,

para uso como intermediários da síntese de compostos de fórmula (I/a), casos particulares de compostos de fórmula (I) como definida na reivindicação 1, em que W representa um grupo -CONRR', sendo entendido que W, R e R' são como definidos na reivindicação 1.

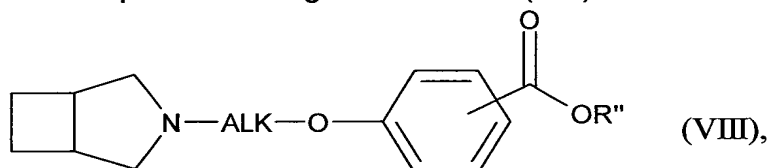
13. Compostos da seguinte fórmula (VII):



em que o grupo ALK é como definido na reivindicação 1,

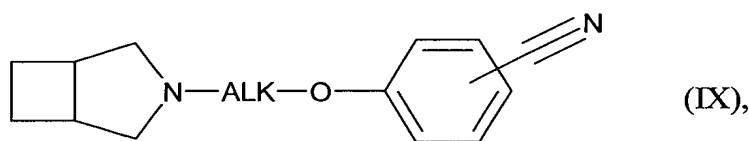
para uso como intermediários da síntese de compostos de fórmula (I/a), casos particulares de compostos de fórmula (I) como definida na reivindicação 1, em que W representa um grupo -CONRR', sendo entendido que W, R e R' são como definidos na reivindicação 1.

14. Compostos da seguinte fórmula (VIII)



em que o grupo AKL é como definido na reivindicação 1 e R'' representa um grupo (C1-C6)alquila linear ou ramificado ou um grupo benzila, para uso como intermediários da síntese de compostos de fórmula (I/a), casos particulares de compostos de fórmula (I) como definida na reivindicação 1, em que W representa um grupo -CONRR', sendo entendido que W, R e R' são como definidos na reivindicação 1.

15. Compostos da seguinte fórmula (IX):



em que o grupo ALK é como definido na reivindicação 1,
para uso como intermediários da síntese de compostos de fórmula (I/a), casos particulares de compostos de fórmula (I) como definida na reivindicação 1, em que W representa um grupo -CONRR', sendo entendido
5 que W, R e R' são como definidos na reivindicação 1.

16. Composições farmacêuticas compreendendo como ingrediente ativo um composto de fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, ou um sal de adição dos mesmos com um ácido ou uma base farmacêuticamente aceitável em combinação com um ou mais
10 excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

17. Composições farmacêuticas de acordo com a reivindicação 16, para uso no tratamento de distúrbios cognitivos e psicocomportamentais associados ao envelhecimento cerebral, a doenças neurodegenerativas ou a traumas cranianos.

15 18. Composições farmacêuticas de acordo com a reivindicação 17, para uso no tratamento de distúrbios cognitivos e psicocomportamentais associados à doença de Alzheimer, à doença de Parkinson, doença de Pick, demências com corpos de Lewy, demências frontais e subcorticais, demências frontotemporais, demências vasculares, doença de Huntington e esclerose múltipla.
20

19. Composições farmacêuticas de acordo com a reivindicação 17, para uso no tratamento de distúrbios psicocomportamentais tais como distúrbios do sono, apatia e estados ansio-depressivos.

20. Composições farmacêuticas de acordo com a reivindicação
25 19, para uso no tratamento de distúrbios do sono associados à doença de Alzheimer e à doença de Parkinson.

21. Composições farmacêuticas de acordo com a reivindicação 16, para uso no tratamento de distúrbios motores associados à doença de Parkinson.

22. Composições farmacêuticas de acordo com a reivindicação 16, para uso no tratamento de distúrbios do humor, de estados ansiodepressivos, da síndrome de Tourette, da esquizofrenia e de distúrbios cognitivos associados aos mesmos, e da dor, e também no tratamento de distúrbios do sono, de distúrbios do ritmo de sono/vigília e do transtorno de déficit de atenção com hiperatividade.

23. Composições farmacêuticas de acordo com a reivindicação 22, para uso no tratamento de distúrbios do sono tais como narcolepsia, hipersônia ocorrendo na síndrome da apneia noturna ou no transtorno de déficit de atenção com hiperatividade assim como na sonolência diurna.

24. Associação de um composto de fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10 com L-dopa.

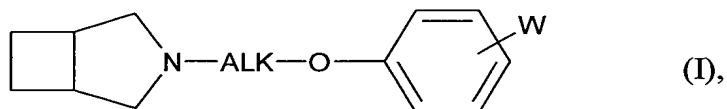
25. Associação de acordo com a reivindicação 24, para uso no tratamento de distúrbios cognitivos e motores da doença de Parkinson.

RESUMO

Patente de Invenção: "COMPOSTOS DE AZABICICLO[3.2.0]HEPT-3-ILA, UM PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS".

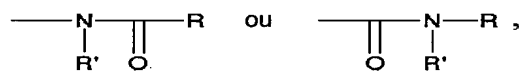
5

componentes de fórmula (I):



em que:

- ALK representa uma cadeia alquilenos,



- W representa um grupo

em que R e R' são como definidos na descrição.