



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

(11) PI 0314325-2 B1

(22) Data do Depósito: 03/09/2003

(45) Data de Concessão: 17/04/2018



(54) Título: DERIVADOS DE AZA-BICICLOALQUILA, SEU USO, SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE

(51) Int.Cl.: C07D 453/02; A61K 31/439; A61P 25/28; C07D 487/08

(30) Prioridade Unionista: 04/09/2002 GB 02 20581.3

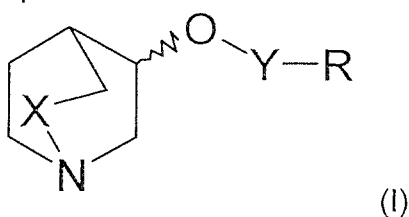
(73) Titular(es): NOVARTIS AG

(72) Inventor(es): DOMINIK FEUERBACH; KONSTANZE HURTH; TIMOTHY JOHN RITCHIE

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "DERIVADOS DE AZA-BICICLOALQUILA, SEU USO, SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE".

A presente invenção refere-se a novos derivados de 1-azabicycloalquila, a processos para sua produção, seu uso como produtos farmacêuticos e a composições farmacêuticas compreendendo os mesmos.

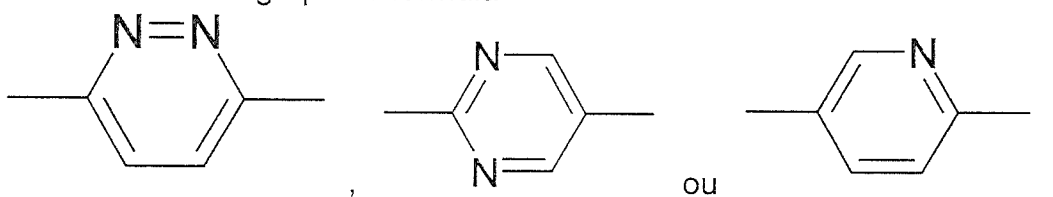
Mais particularmente, a presente invenção proporciona, em um primeiro aspecto, um composto de fórmula I



em que

X é CH₂ ou uma ligação simples;

Y é um grupo de fórmula



R é uma C₅-C₁₀ arila substituída ou não substituída ou hetero-C₅-C₁₀ arila substituída ou não substituída, N(R¹)(R⁴), ou N(R²)(CHR³R⁴);

cada um de R¹, R² e R³ é de modo independente H, C₁-C₄ alquila, ou CF₃;

R⁴ é uma C₅-C₁₀ arila substituída ou não substituída ou hetero-C₅-C₁₀ arila substituída ou não substituída;

em forma de sal de adição ácido ou base livre.

C₅-C₁₀ arila e hetero-C₅-C₁₀ arila conforme usados neste relatório significam especialmente resíduos parcialmente ou totalmente insaturados, por exemplo, aromáticos, opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, preferencialmente até três substituintes, selecionados entre halogênio, por exemplo, F, Cl, Br, I; CN; C₁-C₄ alquila, tal como metila, etila ou propila, C₂-C₄ alquenila, tal como vinila, C₂-C₄ alquinila, cujos radicais podem ser eles mesmos não substituídos ou substituídos por halogênio, por

exemplo, difluorometila ou trifluorometila; C₁-C₄ alcóxi, cujo radical pode ser ele mesmo não substituído ou substituído por halogênio, por exemplo, trifluorometóxi; formila, acetila; C₁-C₃ alcóxicarbonila; N,N-di-(C₁-C₃ alquila) carbamoila; fenila, fenóxi; ou cujos substituintes podem ser condensados, por exemplo, para um benzo[1,3]dioxol ou 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina e/ou para um anel heterocíclico adicional. Hetero-C₅-C₁₀ arila é um sistema heterocíclico aromático compreendendo um, dois ou três heteroátomos selecionados entre N, O, S, por exemplo, um resíduo heterocíclico aromático de 5 ou 7 membros opcionalmente condensado, por exemplo, para 1 ou 2 anéis fenila e/ou para um anel heterocíclico adicional. Exemplos de resíduos C₅-C₁₀ arila ou hetero-C₅-C₁₀ arila, conforme mencionados acima incluem fenila, naftila, tetrahidronaftila tal como tetralinila, indanila, tienila, benzotienila, furanila, benzofuranila e isobenzofuranila.

Preferencialmente, C₅-C₁₀ arila e hetero-C₅-C₁₀ arila, conforme usados neste relatório, significam resíduos parcialmente ou totalmente insaturados, por exemplo, aromáticos, opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, preferencialmente até três substituintes, selecionados entre halogênio, por exemplo, F, Cl, Br, I; CN; C₁-C₄ alquila, tal como metila, etila ou propila, cujo radical pode ser ele mesmo não substituído ou substituído por halogênio, por exemplo, difluorometila ou trifluorometila; C₁-C₄ alcóxi, cujo radical pode ser ele mesmo não substituído ou substituído por halogênio, por exemplo, trifluorometóxi; ou cujos substituintes podem ser condensados, por exemplo, para um benzo[1,3]dioxol ou 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina e/ou para um anel heterocíclico adicional. Hetero-C₅-C₁₀ arila é um sistema heterocíclico aromático compreendendo um, dois ou três heteroátomos selecionados entre N, O, S, por exemplo, um resíduo heterocíclico aromático de 5 ou 7 membros opcionalmente condensado, por exemplo, para 1 ou 2 anéis fenila e/ou para um anel heterocíclico adicional. Exemplos de resíduos C₅-C₁₀ arila ou hetero-C₅-C₁₀ arila, conforme mencionados acima, incluem fenila, naftila, indanila, tetralinila, tienila, benzotienila, furanila, benzofuranila e isobenzofuranila.

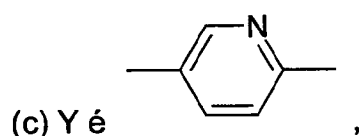
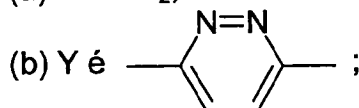
Sais de adição de ácido são, especialmente, sais farmaceu-

ticamente aceitáveis de compostos de fórmula I. Para fins de isolamento ou purificação, também é possível usar sais farmacologicamente inaceitáveis, por exemplo, picratos ou percloratos. Para fins terapêuticos, somente são empregados sais farmacologicamente aceitáveis ou compostos livres (onde aplicável, sob a forma de preparações farmacêuticas), e estes são portanto preferidos.

Por conta do átomo ou átomos de carbono assimétricos presentes nos compostos de fórmula I e seus sais, os compostos podem existir em forma opticamente ativa ou em forma de misturas de isômeros óticos, por exemplo, sob a forma de misturas racêmicas. Todos os isômeros óticos e suas misturas, inclusive as misturas racêmicas, são parte da presente invenção.

Na fórmula I são preferidos os seguintes significados, de modo independente, coletivamente ou em qualquer combinação ou subcombinação, caso aplicável:

(a) X é CH₂;

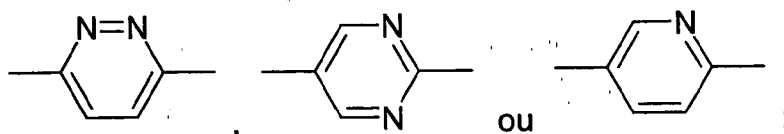


(d) R é 1-isobenzofuranila ou fenila substituída ou não substituída, por exemplo, monossubstituída por um cloro ou flúor na posição 2, 3 ou 4, CF₃ na posição 2 ou 3, metóxi na posição 2; trifluorometóxi na posição 3; benzo[1,3]-dioxol; 2,3-dihidrobenzo[1,4]-dioxina; ciano; ou dissubstituído, por exemplo, por um flúor na posição 2 e 5, 3 e 5, ou cloro na posição 2 e flúor na posição 6.

São preferidos os derivados de aza-bicicloalquila de fórmula I em que

X é CH₂ ou uma ligação simples;

Y é um grupo de fórmula



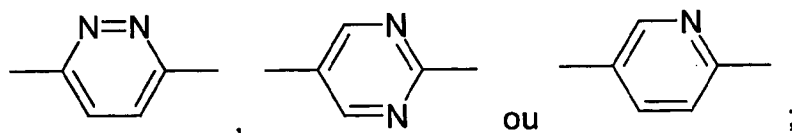
e

- R é fenila, naftila, tetraidronaftila, indanila, tienila, benzotienila, furanila, benzofuranila e isobenzofuranila, os quais, em cada caso, podem ser não substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos por halogênio, ciano, formila, acetila, C₁-C₃ alcóxicarbonila, N,N-di-(C₁-C₃ alquila) carbamóila, fenila, fenóxi, metilendióxi, etilendióxi; ou C₁-C₄ alquila, C₂-C₄ alquenila, C₂-C₄ alquinila ou C₁-C₄ alcóxi, cujos radicais podem ser eles mesmos não substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos por halogênio.

- Mais preferidos são aqueles, derivados de aza-bicicloalquila de fórmula I em que

X é CH₂ ou uma ligação simples;

Y é um grupo de fórmula



e

R é

- (a) fenila, a qual é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por halogênio, ciano, metilendióxi, C₁-C₄ alquila, a qual é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por halogênio, ou C₁-C₄ alcóxi, o qual é não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído por halogênio,
- (b) naftila, indanila, tetralinila ou
- (c) furanila, benzofuranila, isobenzofuranila, benzotienila ou tienila,

25

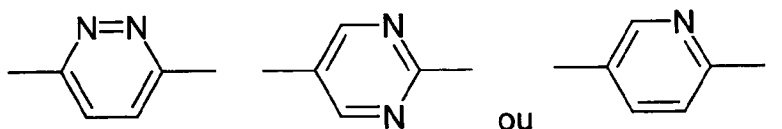
em forma de sal de adição de ácido ou base livre.

Ainda mais preferidos são os derivados de aza-bicicloalquila de

fórmula I em que

X é CH₂ ou uma ligação simples;

Y é um grupo de fórmula



5

e

R é

(a) fenila a qual é não substituída ou mono-, di- ou tri-substituída por

halogênio, ciano, metilendióxi,

10

C₁-C₄ alquila, a qual é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por halogênio, ou

C₁-C₄ alcóxi, o qual é não substituído ou mono-, di- ou tris-substituído por halogênio,

(b) naftila, ou

15

(c) furanila, benzofuranila, isobenzofuranila, ou tienila, em forma de sal de adição de ácido ou base livre.

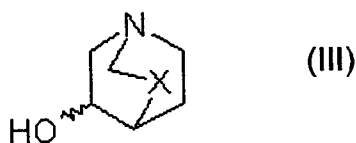
Além do precedente, a presente invenção também proporciona um processo para a produção de um composto de fórmula I, cujo processo compreende a etapa de reagir um composto de fórmula II



20

em que Y e R são como definidos acima e z é um grupo de partida, por exemplo, F, Cl, Br, I ou OSO₂CF₃, com um composto de fórmula

III



(III)

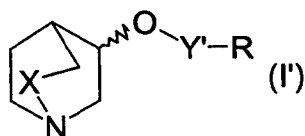
em que X é conforme definido acima para um composto de fórmula I,

e recuperar o composto de fórmula I obtido desta forma, em forma de sal de adição de ácido ou base livre.

A reação pode ser realizada de acordo com procedimentos de rotina, por exemplo, conforme ilustrado nos Exemplos.

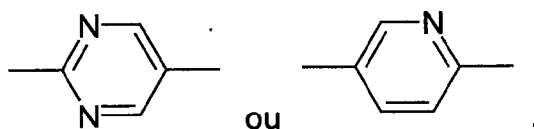
- 5 Compostos de fórmula II são conhecidos ou podem ser preparados a partir de compostos conhecidos correspondentes, por exemplo, conforme descrito nos Exemplos, por exemplo, em analogia a Coates WJ, McKillop A (1992) Synthesis 334-342. Os compostos de fórmula III são conhecidos.

- 10 Alternativamente, os compostos de fórmula I'

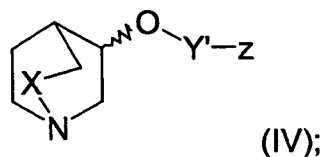


em que

X e R são como definidos acima e Y' é

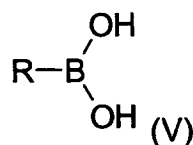


- 15 podem ser produzidos por um processo compreendendo a etapa de reagir um composto de fórmula IV



em que Y', z e X são como definidos acima,

com um composto de fórmula V



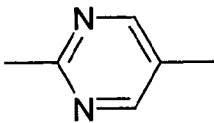
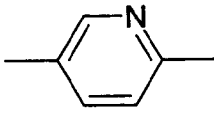
em que R é conforme definido acima para um composto de fórmula I,

- 20 e recuperar o composto de fórmula I' obtido deste modo, em

forma de sal de adição de ácido ou base livre.

Compostos de fórmula IV são conhecidos ou podem ser preparados a partir de compostos conhecidos correspondentes, por exemplo, conforme descrito no Exemplo 17, por exemplo, reagindo
5 compostos de fórmula III com compostos de fórmula II';



em que Y' é  ou  e z é conforme descrito acima.

Compostos de fórmula V (por exemplo, ácidos fenilborônicos não substituídos ou substituídos) são conhecidos ou podem ser preparados
10 a partir de compostos conhecidos correspondentes. Por exemplo, um composto de fórmula VI,



em que R tem o significado conforme proporcionado para um composto de fórmula I, podem ser reagidos com um triálquila borato em um solvente inerte, tal como benzeno, tolueno, tetrahidrofurano, ou misturas dos
15 mesmos, por meio da adição de butila lítio, a uma temperatura dentre cerca de -78°C e -25°C , por exemplo, cerca de -40°C , por um período de cerca de 1 hora a 6 horas, fornecendo um composto de fórmula V.

A elaboração das misturas da reação de acordo com os processos acima e a purificação dos compostos obtidos deste modo podem
20 ser realizadas de acordo com procedimentos conhecidos.

Sais de adição de ácido podem ser produzidos a partir das bases livres, de maneira conhecida, e vice versa. Sais de adição de ácido adequados para uso de acordo com a presente invenção incluem, por exemplo, o cloridrato e o formato.

25 Compostos de fórmula I em forma opticamente pura podem ser

obtidos a partir dos racematos correspondentes, de acordo com procedimentos de conhecimento geral, por exemplo, HPLC com matriz quiral. Alternativamente, podem ser usados materiais de partida opticamente puros.

5 Misturas estereoisoméricas, por exemplo, misturas de diastereômeros, podem ser separadas em seus isômeros correspondentes em uma maneira conhecida "*per se*" por meio de métodos de separação adequados. Misturas diastereoméricas, por exemplo, podem ser separadas em seus diastereômeros individuais por meio de cristalização fracionada, cromatografia, distribuição de solvente, e procedimentos similares. Esta
10 separação pode ocorrer ou no nível de um composto de partida ou em um próprio composto de fórmula I. Enantiômeros podem ser separados através da formação de sais diastereoméricos, por exemplo, por formação de sal com um ácido quiral enantiomericamente puro, ou por meio de cromatografia, por exemplo, por HPLC, usando substratos cromatográficos
15 com ligantes quirais.

Nas etapas adicionais do processo, realizadas conforme desejado, grupos funcionais dos compostos de partida, os quais não deveriam tomar parte na reação, podem estar presentes sob forma não protegida ou podem ser protegidos, por exemplo, por um ou mais dos grupos
20 protetores mencionados abaixo. Os grupos protetores são, em seguida, total ou parcialmente removidos, de acordo com um dos métodos descritos aí.

Os grupos protetores podem já estar presentes em precursores e devem proteger os grupos funcionais em questão contra reações secundárias indesejadas. É uma característica dos grupos protetores que
25 eles se combinem prontamente, isto é, sem reações secundárias indesejadas, para remoção, tipicamente por solvólise, redução, fotólise ou também por atividade enzimática, por exemplo, sob condições análogas para condições fisiológicas, e que eles não estejam presentes nos produtos finais. O versado na técnica sabe, ou pode determinar facilmente, quais
30 grupos protetores são adequados com as reações mencionadas anteriormente neste relatório e nas partes que se seguem.

A proteção de semelhantes grupos funcionais por grupos

protetores, os próprios grupos protetores, e suas reações de remoção, são descritos, por exemplo, em trabalhos de referência de rotina, tais como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, em T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York 1981, em "The Peptides"; Volume 3 (editores: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, em "Methoden der organischen Chemie", Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, em H.-D. Jakubke and H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine", Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, e em Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

Todas as etapas do processo descritas aqui podem ser realizadas sob condições de reação conhecidas, preferencialmente sob as especificamente mencionadas, na ausência de ou geralmente na presença de solventes ou diluentes, preferencialmente tais como são inertes aos reagentes usados e capazes de dissolver estes, na ausência de ou na presença de catalisadores, agentes de condensação ou agentes neutralizantes, por exemplo, agentes de troca iônica, tipicamente agentes de troca catiônica, por exemplo, sob a forma de H^+ , dependendo do tipo de reação e/ou reagentes, em temperatura reduzida, normal, ou elevada, por exemplo, na faixa de $-100^{\circ}C$ a cerca de $190^{\circ}C$, preferencialmente de cerca de $-80^{\circ}C$ a cerca de $150^{\circ}C$, por exemplo, a -80 até $-60^{\circ}C$, a temperatura ambiente, a -20 até $40^{\circ}C$, ou no ponto de ebulição do solvente usado, sob pressão atmosférica ou dentro de um vaso fechado, quando apropriado sob pressão, e/ou em uma atmosfera inerte, por exemplo, sob argônio ou nitrogênio.

Os compostos da invenção e seus sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis, nas partes que se seguem referidos como agentes da invenção, apresentam valiosas propriedades farmacológicas quando testadas "in vitro" e em animais, e portanto são úteis como fármacos.

Em particular, os agentes da invenção são agonistas de receptores de acetilcolina $\alpha 7$ nicotínico (nAChR).

Em ensaios funcionais, os agentes da invenção apresentam alta afinidade ao $\alpha 7$ nAChR, conforme demonstrado nos testes seguintes:

5 a) Um ensaio funcional para afinidade ao $\alpha 7$ nAChR é realizado com uma linhagem de células de pituitária de rato estavelmente expressando o $\alpha 7$ nAChR. Como uma leitura, se usa o influxo de cálcio na estimulação do receptor. Neste ensaio, os agentes da invenção apresentam valores de pEC_{50} de cerca de 5 a cerca de 8.

10 b) Para avaliar a atividade dos agentes da invenção sobre o nAChR $\alpha 4\beta 2$ neuronal humano, um ensaio funcional semelhante é realizado, usando uma linhagem de células epiteliais humanas estável expressando o subtipo humano $\alpha 4\beta 2$. Neste ensaio, os agentes da invenção apresentam seletividade para os subtipos $\alpha 7$ nAChR.

15 c) Para avaliar a atividade dos compostos da invenção sobre o "subtipo gangliônico" e o tipo muscular de receptor nicotínico, ensaios funcionais similares, conforme descrito em a), são realizados com uma linhagem de células epiteliais humanas estavelmente expressando o subtipo gangliônico humano, ou uma linhagem de células endogenamente
20 expressando o tipo muscular humano de receptores nicotínicos. Nestes ensaios, os agentes da invenção apresentam pouca ou nenhuma atividade sobre o tipo gangliônico e muscular de subtipos de receptores nicotínicos.

No modelo de camundongos apresentando déficit na passagem de controle sensorial (camundongos DBA/2), descrito por S. Leonard et al.
25 no Schizophrenia Bulletin 22, 431-445 (1996), os agentes da invenção induzem importante passagem de controle sensorial em concentrações de cerca de 10 a cerca de 40 μM .

Os agentes da invenção são portanto úteis para a prevenção e o tratamento de distúrbios psicóticos, tais como esquizofrenia, mania,
30 depressão e ansiedade, e para a prevenção e o tratamento de distúrbios neurodegenerativos, tais como demência senil, mal de Alzheimer e outros distúrbios de diminuição intelectual, tais como distúrbios de hiperatividade

por déficit de atenção (ADHD); mal de Parkinson, coreia de Huntington, esclerose lateral amiotrófica, esclerose múltipla, epilepsia, convulsões, síndrome de Tourette, TOC (transtorno obsessivo compulsivo), dor neuropática, pós-operatória e inflamatória, dor de membro fantasma, cognição, cessação do fumo, déficits e disfunção da memória, déficit de aprendizado, distúrbios de pânico, narcolepsia, nocicepção, demência por AIDS, demência senil, autismo, discinesia tardia, fobia social, pseudodemência. A utilidade de agonistas $\alpha 7$ nAChR em neurodegeneração está documentada na literatura, por exemplo, em Wang et al., J. Biol. Chem. 275, 5626-5632 (2000).

Para as indicações acima a dosagem apropriada dos agentes da invenção, logicamente, variará, dependendo, por exemplo, do hospedeiro, do modo de administração e da natureza e da gravidade da condição que estiver sendo tratada, bem como da potência relativa do agente em particular da invenção empregado. Por exemplo, a quantidade de agente ativo necessária pode ser determinada com base em técnicas conhecidas "*in vitro*" e "*in vivo*", determinando por quanto tempo uma concentração de agente ativo em particular permanece no plasma sanguíneo em um nível aceitável para um efeito terapêutico. Em geral, são indicados para serem obtidos resultados satisfatórios em animais em dosagens diárias de a partir de cerca de 0,01 a cerca de 20,0 mg/kg por via oral. Em seres humanos, uma dosagem diária indicada está na faixa de cerca de 0,7 a cerca de 1400 mg/dia por via oral, por exemplo, de cerca de 50 a 200 mg (homem de 70 kg), convenientemente administrada uma vez ou em doses divididas até 4 x por dia, ou em forma de liberação gradual. Formas de dosagem oral, por conseguinte, compreendem adequadamente de cerca de 1,75 ou 2,0 a cerca de 700 ou 1400 mg de um agente da invenção misturado com um diluente ou veículo apropriado para o mesmo, farmacologicamente aceitável.

Exemplos para composições compreendendo um agente da invenção incluem, por exemplo, uma dispersão sólida, uma solução aquosa, por exemplo, contendo um agente solubilizante, uma microemulsão e uma suspensão de, por exemplo, um sal de cloridrato de um composto de fórmula

I na faixa de 0,1 a 1%, por exemplo, 0,5%. A composição pode ser tamponada para um pH na faixa de, por exemplo, 3,5 a 9,5, por exemplo, para pH 4,5, por um tampão adequado.

Os agentes da invenção também são úteis como produtos químicos de pesquisa.

Para uso de acordo com a invenção, o agente da invenção pode ser administrado como agente ativo único ou em combinação com outros agentes ativos empregados comumente para o tratamento dos distúrbios mencionados neste relatório, em qualquer maneira usual, por exemplo, por via oral, por exemplo, sob a forma de comprimidos ou cápsulas, ou por via parenteral, por exemplo, sob a forma de suspensões ou soluções para injeção.

As composições farmacêuticas para administração separada dos parceiros da combinação e para a administração em uma combinação fixa, isto é, uma única composição galênica compreendendo no mínimo dois parceiros da combinação, de acordo com a invenção, podem ser preparadas em uma maneira conhecida "per se" e são as adequadas para administração enteral, tal como oral ou retal, e parenteral a mamíferos, inclusive o homem, compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de no mínimo um parceiro da combinação farmacologicamente ativo sozinho ou em combinação com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis, especialmente adequados para uso enteral ou parenteral.

Composições farmacêuticas contêm, por exemplo, de cerca de 0,1% a cerca de 99,9%, preferencialmente de cerca de 20% a cerca de 60%, dos ingredientes ativos. Preparações farmacêuticas para a terapia de combinação para administração enteral ou parenteral são, por exemplo, aquelas em formas de unidade de dosagem, tais como comprimidos revestidos com açúcar, comprimidos, cápsulas ou supositórios, e, além disso, ampolas. Caso não indicado de outro modo, estas são preparadas em uma maneira conhecida "per se", por exemplo, por meio de processos convencionais de misturação, granulação, revestimento com açúcar, dissolução ou liofilização. Será reconhecido que o teor unitário de um

parceiro da combinação contido em uma dose individual de cada forma de dosagem não precisa constituir ele mesmo uma quantidade eficaz contanto que possa ser atingida a quantidade eficaz, necessária por meio da administração de uma pluralidade de unidades de dosagens.

5 Em particular, uma quantidade terapeuticamente eficaz de cada um dos parceiros da combinação pode ser administrada simultaneamente ou seqüencialmente e em qualquer ordem, e os componentes podem ser administrados separadamente ou como uma combinação fixa. Por exemplo, o método de retardo da progressão ou tratamento de uma doença proliferativa de acordo com a invenção pode compreender (i) administração do parceiro da combinação (a) em forma livre ou de sal farmaceuticamente aceitável e (ii) administração de um parceiro da combinação (b) em forma livre ou de sal farmaceuticamente aceitável, simultaneamente ou seqüencialmente em qualquer ordem, em quantidades conjuntamente terapeuticamente eficazes, preferencialmente em quantidades sinergicamente eficazes, por exemplo, em dosagens diárias correspondentes às quantidades descritas neste relatório. Os parceiros individuais da combinação podem ser administrados separadamente em diferentes momentos durante o curso da terapia ou simultaneamente em formas de combinação dividida ou única.

10

15

20 Além disso, o termo administrar também engloba o uso de uma pró-droga de um parceiro da combinação que converte "*in vivo*" para o parceiro da combinação como tal. A presente invenção, portanto, deve ser entendida como englobando todos os regimes referidos de tratamento simultâneo ou alternado e o termo "administrar" deve ser interpretado de acordo.

25 A dosagem eficaz de cada um dos parceiros da combinação empregados pode variar dependendo do composto ou composição farmacêutica em particular empregados, o modo de administração, a condição sendo tratada, a gravidade da condição sendo tratada. Portanto, o regime de dosagem é selecionado de acordo com uma variedade de fatores, inclusive a via de administração e a função renal e hepática do paciente. Um médico, clínico ou veterinário, normal, podem prontamente determinar e prescrever a quantidade eficaz dos ingredientes ativos únicos requeridos

30

para prevenir, neutralizar ou deter o progresso da condição. A ótima precisão para atingir a concentração dos ingredientes ativos dentro da faixa que produz eficácia sem toxicidade requer um regime com base na cinética da disponibilidade dos ingredientes ativos para os sítios alvo.

5 De acordo com o precedente, a presente invenção também proporciona:

(1) Um agente da invenção para uso como um agonista de receptor alfa-7, por exemplo, para uso em qualquer uma das indicações em particular determinadas anteriormente neste relatório.

10 (2) Uma composição farmacêutica compreendendo um agente da invenção como ingrediente ativo junto com um diluente ou veículo para o mesmo farmacêuticamente aceitável.

15 (2') Uma composição farmacêutica para o tratamento ou a prevenção de uma doença ou condição na qual a ativação do receptor alfa-7 desempenha uma função, ou está implicada, compreendendo um agente da invenção e um veículo.

(3) Um método para o tratamento de qualquer indicação particular determinada anteriormente neste relatório em um paciente que necessite do mesmo, o qual compreende administrar uma quantidade eficaz de um agente da invenção.

20 (3') Um método para tratar ou prevenir uma doença ou condição na qual a ativação do receptor alfa-7 desempenha uma função, ou está implicada, compreendendo administrar a um mamífero que necessite do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente da invenção.

25 (4) O uso de um agente da invenção para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de uma doença ou condição na qual a ativação do receptor alfa-7 desempenha uma função, ou está implicada.

1
30 (5) Um método conforme definido acima compreendendo co-administração, por exemplo, concomitantemente ou em seqüência, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agonista de alfa-7, por exemplo, um agente da invenção e uma segunda substância de droga, a referida

segunda substância de droga sendo, por exemplo, para uso em qualquer uma das indicações em particular determinadas anteriormente neste relatório.

5 (6) Uma combinação compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agonista de alfa-7, por exemplo, um agente da invenção e uma segunda substância de droga, a referida segunda substância de droga sendo por exemplo, para uso em qualquer uma das indicações em particular determinadas anteriormente neste relatório.

Os Exemplos seguintes ilustram a invenção.

10

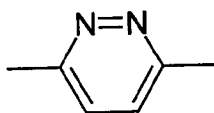
Abreviações usadas nos Exemplos:

AcOEt	acetato de etila
aq.	aquosa
DEAD	dietilazodicarboxilato
DMF	dimetilaformamida
15 EtOH	etanol
FC	cromatografia flash
h	hora
HV	alto vácuo
MeOH	MeOH
20 RP-HPLC	cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa
ta	temperatura ambiente
rac.	racemato
soln.	solução
TFA	ácido trifluoroacético
25 THF	tetrahidrofurano

Exemplo 1: Preparação de (rac.)-3-[6-(4-fluorofenil)-piridazin-3-ilóxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

Uma solução de (rac.)-3-quinuclidinol (0,007 mol) em THF seco sob nitrogênio, é tratada com hidreto de sódio (60% em óleo mineral ; 1,1 30 equiv.). Depois de uma hora à temperatura ambiente, uma solução de 3-cloro-6-(4-flúor-fenil)piridazina (1,0 equiv.) em THF (30 ml) é adicionada, e a mistura da reação é aquecida até o refluxo durante 6 horas. Depois de

resfriar até a temperatura ambiente, a THF é evaporada e o resíduo é dissolvido em acetato de etila (100 ml) e em seguida lavado com água (3 x 20 ml), seguida por solução de cloreto de sódio (20 ml). O acetato de etila é seco sobre sulfato de magnésio anídrico, filtrado e evaporado até a secagem, e o óleo residual purificado por cromatografia de coluna de sílica-gel (eluente: acetato de etil-metanol-trietilamina (50:10:2)) para proporcionar (rac.)-3-[6-(4-fluorofenil)-piridazin-3-ilóxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano como um sólido incolor. 1H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,00 (*m*, 2H), 7,75 (*d*, 1H), 7,17 (*m*, 2H), 7,1 (*d*, 1H), 5,35 (*m*, 1H), 3,5 (*m*, 1H), 2,99-2,83 (*m*, 5H), 2,32 (*m*, 1H), 1,98 (*m*, 1H), 1,76-1,68 (*m*, 2H), 1,46 (*m*, 1H).



Os compostos seguintes de fórmula I, em que Y é

podem ser preparados em analogia ao Exemplo 1:

Ex	estereo- quím.	X	R	HPLC ta (min)	$[\alpha]_D^{25}$	ponto de fusão °C (sal)	M+H ⁺
2	(3R,4S)	ligação	fenila	5,7	-23,5° (0,1% MeOH)	143-145 (nenhum sal)	268
3	(3S,4R)	ligação	fenila	5,7	-26,5° (0,1% MeOH)	145-147 (nenhum sal)	268
4	(S)	CH ₂	fenila	5,2	-32,5° (0,5% MeOH)	128-130 (nenhum sal)	282,2
5	(R)	CH ₂	4-cloro-fenila	6,2	+29,0° (0,1% MeOH)	175-177 (nenhum sal)	316,2
6	(R)	CH ₂	3-cloro-fenila	6,2	+38,5° (0,1% MeOH)	98-100 (nenhum sal)	316,2
7	rac.	CH ₂	2-metóxi-fenila	5,5	N/A	125-128 (nenhum sal)	312,4
8	(R)	CH ₂	4-trifluorometil-fenila	7,0	+28 (0,1% MeOH)	172-175 (nenhum sal)	350,5
9	(R)	CH ₂	2-flúor-fenila	5,6	+23,5° (0,1% MeOH)	110-113 (nenhum sal)	300,2
10	(R)	CH ₂	2-cloro-fenila	5,7	+29,5° (0,1% MeOH)	85-87 (nenhum sal)	316,2
11	(R)	CH ₂	4-flúor-fenila	5,7	+39,5° (0,1% MeOH)	146-149 (nenhum sal)	300,2
12	(R)	CH ₂	3-flúor-fenila	5,5	+31,5° (0,1% MeOH)	118-121 (nenhum sal)	300,2
13	(R)	CH ₂	3,4-dicloro-fenila	7,3	+29,5° (0,1% MeOH)	173-175 (nenhum sal)	350,2
14	(R)	CH ₂	3-trifluorometil-fenila	6,9	+23,0° (0,1% MeOH)	112-115 (nenhum sal)	350,3
15	(R)	CH ₂	3,5-dicloro-fenila	7,3	+31,0° (0,1% MeOH)	127-130 (nenhum sal)	350,2
16	(R)	CH ₂	1-isobenzofuranila	6,8	+29,0 (0,1% MeOH)	193-195° (nenhum sal)	321,38

Exemplo 17: Preparação de (rac.)-3-(5-fenil-pirimidin-2-ilóxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

5-Bromo-2-hidróxi-pirimidina (400 mg, 2,29 mmoles), (rac.)-3-quinuclidinol (432 mg, 3,36 mmoles) e trifenilafosfina (890 mg, 3,40 mmoles) são dissolvidos em THF (25 ml). Depois de agitar durante 10' a -10°C , uma solução de DEAD (522 μl , 3,36 mmoles) em THF (20 ml) é adicionada, gota a gota. A mistura da reação é deixada aquecer até a temperatura ambiente e é agitada durante 16 horas, à temperatura ambiente. A mistura da reação é evaporada para dar um semi-sólido laranja (2,50 g), o qual é triturado com AcOEt e filtrado para dar (rac.)-3-(5-bromo-pirimidin-2-ilóxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, como um sólido branco. O filtrado é purificado por FC (gel de sílica, eluentes: AcOEt/MeOH a 9:1, em seguida AcOEt/MeOH/NEt₃ a 70:27:3). (rac.)-3-(5-Bromo-pirimidin-2-ilóxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano (150 mg, 0,53 mmol), ácido fenilborônico (66 mg, 0,54 mmol) e tetracis(trifenilfosfina)paládio são dissolvidos em tolueno:EtOH a 9:1 (15 ml). Na₂CO₃ (225 mg, 2,12 mmoles) é dissolvido em água (1,5 ml) e adicionado à mistura da reação, a qual é aquecida a 90°C durante 20 horas. Depois de resfriar até a temperatura ambiente, é filtrada sobre celite; a camada de tolueno é separada e lavada com salmoura. As camadas aquosas são reextraídas com AcOEt, os extratos orgânicos combinados são secos sobre MgSO₄, filtrados, e o filtrado é evaporado para dar uma goma amarela clara (195 mg), que é purificada por FC (gel de sílica, eluentes: AcOEt/MeOH a 9:1, em seguida AcOEt/MeOH/NEt₃ a 70:27:3) para dar um sólido branco, o qual ainda contém material de partida. É feita uma segunda purificação por RP-HPLC (coluna Phenomenex RP18, gradiente 0,08% HCOOH aq. /CH₃CN a 95:5 \rightarrow CH₃CN, em 20') para dar (rac.)-3-(5-fenil-pirimidin-2-ilóxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano como seu sal de formato; HPLC ta (min): 5,4; ponto de fusão $^{\circ}\text{C}$: 108-114; M+H⁺ 282,2.

Exemplo 18: Preparação de (R)-3-(5-fenil-pirimidin-2-ilóxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

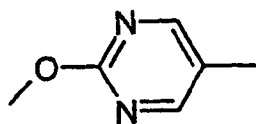
5-Bromo-2-cloro-pirimidina (400 mg, 2,03 mmoles), ácido fenilborônico (253 mg, 2,07 mmoles) e tetracis(trifenilfosfina)paládio (118

mg, 0,102 mmol) são dissolvidos em tolueno/EtOH a 9:1 (50 ml). Na_2CO_3 (861 mg, 8,12 mmoles) é dissolvido em água (4 ml) e adicionado à mistura da reação. A mistura é agitada a 90°C durante 19 horas, resfriada até a temperatura ambiente e filtrada sobre celite. A camada de tolueno é separada e lavada com salmoura. As camadas aquosas são reextraídas com AcOEt; os extratos orgânicos combinados são secos sobre MgSO_4 e filtrados. O filtrado é evaporado para dar um sólido amarelo (503 mg), o qual é purificado por FC (sílica-gel, eluentes ciclohexano e AcOEt/ciclohexano a 1:9), para dar 2-cloro-5-fenil-pirimidina.

10 (R) -3-quinuclidinol (478 mg, 3,76 mmoles) é adicionado a uma suspensão de NaH (164 mg de uma dispersão a 60% em óleo mineral, 4,09 mmoles) em DMF (10 ml). A mistura é agitada durante uma hora, à temperatura ambiente. 2-Cloro-5-fenil-pirimidina (177 mg, 0,93 mmol) é adicionado e a mistura é aquecida durante 3,5 horas a 90°C . A mistura da reação é diluída com tolueno e lavada com solução aquosa 1M de NaOH e salmoura. As camadas aquosas são reextraídas com tolueno (3x). Os extratos orgânicos combinados são secos sobre MgSO_4 e filtrados. O filtrado é evaporado para dar um sólido amarelo (310 mg), o qual é purificado por FC (sílica-gel, eluentes: AcOEt, em seguida AcOEt/MeOH/ NEt_3 a 80:18:2).

15 Uma segunda purificação é feita por RP-HPLC (coluna Phenomenex RP18, gradiente HCOOH aq. a 0,08% \rightarrow HCOOH aq. a 0,08% / CH_3CN a 80:20, em 10', \rightarrow CH_3CN , em 15'), para dar (R) -3-(5-fenil-pirimidin-2-ilóxi)-1-azabicyclo[2.2.2]-octano como seu sal de formato, HPLC ta (min): 5,4; ponto de fusão $^\circ\text{C}$: 108-110; $[\alpha]_D^{25}$ +8,6 (1,03, MeOH), $\text{M}+\text{H}^+$ 282,2.

25 Os compostos seguintes de fórmula I, em que -O-Y- é



, podem ser preparados em analogia ao Exemplo 17 ou

Ex.	estereo- quím.	X	R	HPLC ta (min)	$[\alpha]_D^{25}$	ponto de fusão °C (sal)	M+H ⁺
19	(S)	CH ₂	fenila	5,6	-31,0° (0,95% MeOH)	126-129 (nenhum sal)	282,2
20	rac.	CH ₂	2-flúor-fenila	5,9	N/A	87-93 (nenhum sal)	300,2
21	rac.	CH ₂	3-cloro-fenila	6,6	N/A	163-165 (nenhum sal)	316,2
22	rac.	CH ₂	3,4-dicloro-fenila	3,6	N/A	182-184 (nenhum sal)	350,1
23	rac.	CH ₂	2,4-dicloro-fenila	3,6	N/A	N/A (oila) (sal de HCl)	350,1
24	rac.	CH ₂	3,5-dicloro-fenila	3,7	N/A	183-184 (nenhum sal)	350,1
25	rac.	CH ₂	3-ciano-fenila	3,5	N/A	189 (nenhum sal)	307,2
26	rac.	CH ₂	3-trifluorometil-fenila	3,5	N/A	158-159 (nenhum sal)	350,2
27	rac.	CH ₂	benzo[1,3]dioxol-5-ila	5,9	N/A	nd (nenhum sal)	326,2
28	(R)	CH ₂	2-flúor-fenila	5,7	nd	nd (nenhum sal)	300,2
29	rac.	CH ₂	3,5-bis-trifluorometil-fenila	7,6	N/A	nd (nenhum sal)	418,2
30	(R)	CH ₂	2-cloro-fenila	3,4	+29,6° (0,50% EtOH)	nd (nenhum sal)	316,2
31	(R)	CH ₂	3-cloro-fenila	3,4	nd	160-163 (nenhum sal)	316,2
32	(R)	CH ₂	tiofen-2-ila	5,2	nd	nd (nenhum sal)	288,1
33	(R)	CH ₂	naftalen-1-ila	6,8	nd	nd (nenhum sal)	332,2
34	rac.	CH ₂	4-cloro-fenila	3,5	N/A	170-173 (nenhum sal)	316,2
35	(R)	CH ₂	benzofuran-2-ila	6,9	+33,8° (0,97% MeOH)	183-186 (nenhum sal)	322,2
36	(R)	CH ₂	tiofen-3-ila	5,3	+26,2° (0,99% MeOH)	167-174 (nenhum sal)	288,1
37	(R)	CH ₂	naftalen-2-ila	7,0	+27,0° (0,1% MeOH)	170-190 (nenhum sal)	332,2

Ex.	estereo- quím.	X	R	HPLC ta (min)	[α] _D ^{ta}	ponto de fusão °C (sal)	M+H ⁺
38	(R)	CH ₂	2,3-dicloro-fenila	6,9	nd	nd (nenhum sal)	350,1
39	(R)	CH ₂	2,3-difluor-fenila	3,3	+33,7° (0,5% MeOH)	135-136 (nenhum sal)	318,2
40	rac	CH ₂	2-metóxi-fenila	3,4	N/A	160-163 (nenhum sal)	312,2
41	(R)	CH ₂	2,6-dicloro-fenila	nd	nd	nd (nenhum sal)	350
42	(R)	CH ₂	3-fluor-fenila	nd	nd	nd (nenhum sal)	300
43	(R)	CH ₂	furan-3-ila	nd	nd	nd (nenhum sal)	272
44	(R)	CH ₂	furan-2-ila	3,2	nd	nd (nenhum sal)	272,2
45	(R)	CH ₂	2,5-difluor-fenila	4,1	+24,7° (0,525% MeOH)	nd (nenhum sal)	318,3
46	(R)	CH ₂	2,5-dicloro-fenila	5,3	+19,9° (0,525% MeOH)	nd (nenhum sal)	350,2
47	(R)	CH ₂	2-trifluorometil-fenila	3,5	nd	187-207 (nenhum sal)	350,2
48	(R)	CH ₂	o-tolila	4,4	nd	85-94 (nenhum sal)	296,2
49	(R)	CH ₂	m-tolila	3,4	+33,1° (0,52% MeOH)	139-140 (nenhum sal)	296,2
50	(R)	CH ₂	p-tolila	4,7	+28,6° (0,54% MeOH)	158-164 (nenhum sal)	296,2
51	(R)	CH ₂	5-fluor-2-metóxi-fenila	4,5	+25,5° (0,55% MeOH)	115-118 (nenhum sal)	330,2
52	(R)	CH ₂	2-fluor-4-metil-fenila	4,9	+30,2° (0,54% MeOH)	130-132 (nenhum sal)	314,2
53	(R)	CH ₂	2-fluor-5-metil-fenila	4,8	+30,3° (0,53% MeOH)	135-145 (nenhum sal)	314,2
54	(R)	CH ₂	3,4-dimetil-fenila	3,5	+31,5° (0,50% MeOH)	154-156 (nenhum sal)	310,2
55	(R)	CH ₂	2-cloro-4-metil-fenila	3,5	+29,6° (0,52% MeOH)	114-116 (nenhum sal)	330,0
56	(R)	ligação única	2-fluor-4-metil-fenila	3,4	nd	126-130 (nenhum sal)	300,2
57	(R)	CH ₂	2-cloro-5-metil-fenila	3,5	nd	Nd (nenhum sal)	330,3

Exemplo 58: Preparação de (R)-3-(6-*p*-Tolil-piridin-3-ilóxi)-1-azabicyclo[2.2.2]octano

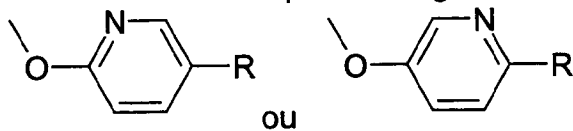
Bromo (18,0 ml, 353,7 mmoles) é lentamente adicionado a uma solução de 2-amino-5-cloropiridina (15,0 g, 116,7 mmoles) em HBr aq. a 5 47% (75,0 ml), a -10°C. Uma solução aquosa de NaNO₂ (28,1 g, 407,3 mmoles) é lentamente adicionada. A mistura é agitada durante uma hora a -10 para -5°C, em seguida, durante uma hora, a 5°C. A mistura é neutralizada com solução aquosa 5M de NaOH, mantendo a temperatura abaixo de 25°C. O precipitado é filtrado e recristalizado a partir de pentano, 10 para dar 2-bromo-5-cloropiridina.

2-Bromo-5-cloropiridina (5,0 g, 26,0 mmoles), ácido *p*-tolilbórico (4,0 g, 29,4 mmoles) e tetracis(trifenilafosfina)paládio (1,44 g, 1,2 mmol) são dissolvidos em tolueno:EtOH, a 9:1 (1375 ml). Uma solução 15 é agitada a 90°C durante 24 horas, resfriada até a temperatura ambiente e filtrada sobre celite. A camada de tolueno é separada e lavada com salmoura. As camadas aquosas são extraídas com AcOEt. Os extratos orgânicos combinados são secos sobre MgSO₄ e filtrados. O filtrado é evaporado para dar um sólido marrom, o qual é purificado por FC (sílica-gel, 20 eluente: tolueno) para dar 5-cloro-2-*p*-tolil-piridina.

(*R*)-3-Quinuclidinol (2,97 g, 23,4 mmoles) é adicionado a uma suspensão de NaH (0,96 g de uma dispersão a 60% em óleo mineral, 22,8 mmoles) em DMF (90 ml). A mistura é agitada durante uma hora, à temperatura ambiente. 5-Cloro-2-*p*-tolil-piridina (4,00 g, 19,6 mmoles) é 25 adicionada e a mistura é aquecida durante 135 horas, a 135°C. A mistura da reação é diluída com tolueno e lavada com solução aquosa 1M de NaOH e salmoura. As camadas aquosas são reextraídas com tolueno (3x). Os extratos orgânicos combinados são secos sobre MgSO₄ e filtrados. O filtrado é evaporado para dar um óleo marrom, o qual é purificado por FC (sílica-gel, 30 eluentes: AcOEt, em seguida AcOEt/MeOH/NEt₃ a 87:10:3) e recristalizado a partir de CH₃CN para dar (*R*)-3-(6-*p*-tolil-piridin-3-ilóxi)-1-azabicyclo[2.2.2]octano; ponto de fusão °C: 110-112; [α]_D²⁰ = +21,2° (0,50,

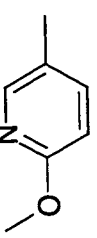
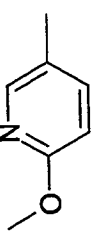
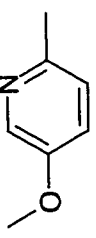
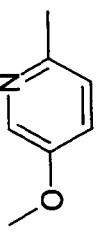
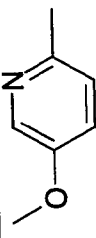
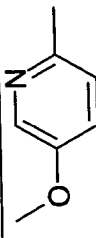
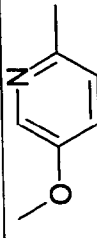
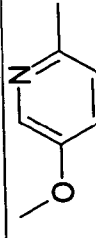
MeOH), $M+H^+$ 295,2.

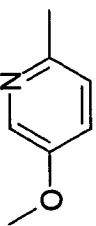
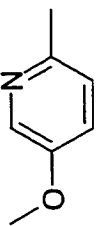
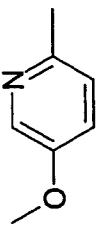
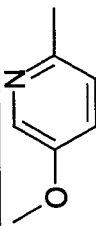
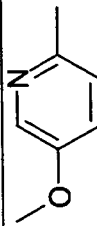
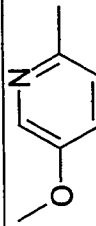
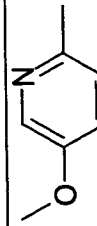
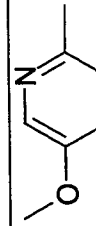
Os compostos seguintes de fórmula I, em que $-O-Y-R$ é



ou podem ser preparados em

analogia ao Exemplo 58:

Ex.	estereo- quím.	X	-O-Y-	R	HPLC ta (min)	[α] _D ²⁰	ponto de fusão °C (sal)	M+H ⁺
59	rac.	CH ₂		fenila	6,8	N/A	75-80 (nenhum sal)	281,2
60	(R)	CH ₂		fenila	5,4	+34,6° (1,0% MeOH)	78-81 (nenhum sal)	281,2
61	(R)	CH ₂		fenila	4,2	-19,1 (0,5% MeOH)	226-236 (sal de HCl)	281,2
62	(R)	CH ₂		3-trifluor-metil- fenila	3,7	nd	nd (nenhum sal)	349,2
63	(R)	CH ₂		2-cloro-fenila	3,3	-18,7 (0,5% MeOH)	nd (sal de HCl)	315,2
64	(R)	CH ₂		tiofen-2-ila	4,3	nd	220-237 (sal de fosfato)	287,2
65	(R)	CH ₂		o-tolila	nd	-22,0 (0,5% MeOH)	200-250 (sal de HCl)	295,2
66	(R)	CH ₂		m-tolila	3,2	-11,2 (0,5% MeOH)	204-211 (sal de fosfato)	295,2

Ex.	estereo- quím.	X	-O-Y-	R	HPLC ta (min)	$[\alpha]_D^{25}$	ponto de fusão °C (sal)	M+H ⁺
67	(R)	CH ₂		2,3-dimetil- fenila	3,1	nd	nd (nenhum sal)	309,2
68	(R)	CH ₂		4-etil-fenila	3,4	nd	178-200 (sal de fosfato)	309,3
69	(R)	CH ₂		3,4-dimetil- fenila	3,3	nd	nd (nenhum sal)	309,2
70	(R)	CH ₂		2-cloro-4-metil- fenila	3,5	+13,0 (0,52% MeOH)	94-99 (nenhum sal)	329,0
71	(R)	ligação simples		p-tollia	3,0	nd	125-127 (nenhum sal)	281,0
72	(R)	CH ₂		1-naftila	3,4	nd	146-151 (nenhum sal)	331,0
73	(R)	CH ₂		2-naftila	3,5	nd	nd (nenhum sal)	331,0
74	(R)	CH ₂		2-cloro-5-metil- fenila	3,4	nd	nd (nenhum sal)	329,3

Condições da HPLC:

para os Exemplos 1-21, 27-29, 32, 33, 35-38, 41-46, 48-53: Coluna Phenomenex Luna ou Kingsorb C18, 30x4,6 mm, 3 μ M. Gradiente (A {H₂O+0,08% HCOOH} B CH₃CN): 0 a 5 min: A:B a 100:0 para 80:20, 5 a 10 min: 80:20 para 0:100, fluxo 3,0 ml/min.

para os Exemplos 22-26: Coluna Waters Xterra MS C18, 50x2,1 mm, 2,5 μ M. Gradiente (A:{H₂O+0,02%TFA}, B:{CH₃CN+0,02%TFA}): 0 a 2 min: A:B 90:10 para 5:95; 2 a 4 min: 5:95, 4 a 5,5 min 5:95 para 10:90, 5,5 a 6 min: 10:90 para 90:10, 6 a 7 min: 90:10, fluxo 0,35 ml/min.

para os Exemplos 30, 31, 34, 39, 40, 47, 54-74: Coluna Waters Xterra MS C18, 150x2,1 mm, 3,5 μ M. Gradiente (A:{H₂O+0,02%TFA}, B:{CH₃CN+0,02%TFA}): 0 a 3 min: A:B 90:10 para 10:90; 3 a 8 min: 10:90, 8 a 9 min: 10:90 para 90:10, 9 a 15 min: 90:10, fluxo 0,35 ml/min.

Exemplo 75: Preparação de R-3-(6-(2-flúor-4-metil-fenil)-piridazin-3-ilóxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

Uma solução de (R)-(-)-3-quinuclidinol (0,742g, 5,84 mmoles) em DMF seco (5 ml) é adicionado lentamente a uma suspensão de hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 0,234 g, 5,84 mmoles) em DMF (5 ml) e agitado a 50°C, durante duas horas. A mistura da reação é resfriada para a temperatura ambiente e uma solução de 3-cloro-6-(2-flúor-4-metil-fenil)-piridazina (1,05g, 4,49 mmoles) em DMF (10 ml) é adicionada. A mistura da reação resultante é agitada durante 24 horas, resfriada bruscamente pela adição de H₂O e evaporada em alto vácuo, para dar um resíduo laranja. Ao resíduo é adicionada H₂O (100 ml) e extraído com EtOAc (3 x 50 ml). Os extratos orgânicos são combinados, lavados com H₂O (100 ml), secos sobre MgSO₄ (anídrico) e evaporados sob pressão reduzida, para dar um sólido amarelo, o qual é purificado por cromatografia, proporcionando o produto do título, HPLC ta (min): 4,7; ponto de fusão °C: 128-130; $[\alpha]_D^{25} = +37^\circ$ (0,1%, MeOH).

Etapa 75.1: Preparação de ácido 2-flúor-4-metilbenzeno borônico

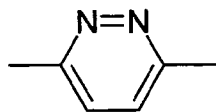
A uma mistura de tolueno (160 ml) e THF (40 ml) são adicionados triisopropila borato (13,56 ml, 58,42 mmoles) e 3-flúor-4-

bromotolueno (10,0 g, 48,69 mmoles). A mistura é resfriada até -40°C e n-Butillítio (2,5M em hexano) (23,4 ml, 58,42 mmoles) é lentamente adicionado durante uma hora e a mistura é agitada durante uma hora adicional, enquanto a temperatura é mantida a -40°C . O banho de acetona/gelo seco é removido e a mistura da reação é deixada aquecer para -20°C , antes de uma solução 2,5 M de HCl (20 ml) ser adicionada. Quando a mistura atingiu a temperatura ambiente, a camada aquosa é extraída com EtOAc(3 x 50 ml), os extratos orgânicos são combinados, secos sobre MgSO_4 (anídrico) e evaporados sob pressão reduzida, para dar um sólido amarelo, o qual é recristalizado de acetonitrila, proporcionando o produto do título.

Etapa 75.2: Preparação de 3-Cloro-6-(2-flúor-4-metil-fenil)- piridazina

A uma solução de 3,6-dicloropiridazina (2,0g, 13,42 mmoles) em 1,4-dioxana (20ml) são adicionados $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,21 g, 0,2 mmol), $\text{P}(\text{tBu})_3$ (0,122 g, 0,6 mmol) em 1,4-dioxana (1 ml), KF (2,57 g, 44,3 mmoles) e ácido 2-flúor-4-metilbenzenoborônico (etapa 31,1, 2,68 g, 17,45 mmoles). A mistura resultante é aquecida a 120°C durante 48 horas. A mistura da reação é filtrada através de celite e a almofada lavada com EtOAc. O filtrado é lavado com H_2O , seco sobre MgSO_4 (anídrico) e evaporado sob pressão reduzida, para dar um sólido marrom, o qual é purificado por cromatografia, proporcionando o produto do título.

Os compostos seguintes de fórmula I em que Y é



podem ser preparados em analogia ao Exemplo 75:

Ex.	estereo- quím.	X	R	HPLC ta (min)	$[\alpha]_D^{25}$	ponto de fusão °C	M+H ⁺
76	(R)	CH ₂	4,5-dimetil-2-flúor-fenila	5,5	+36° (0,1% MeOH)	108-110	328,3
77	(R)	CH ₂	4-etilfenila	5,7	+25° (0,1% MeOH)	148-150	310,2
78	(R)	CH ₂	2-flúor-5-trifluorometil-fenila	6,9	+37° (0,5% MeOH)	138-140	368,2
79	(R)	CH ₂	3,4-OCH ₂ O-fenila	5,6	+49° (0,1% MeOH)	180-182	326,2
80	(R)	CH ₂	3-metóxi-fenila	5,8	+36° (0,1% MeOH)	142-144	312,2
81	(R)	CH ₂	2-flúor-4-metóxi-fenila	4,4	+28° (0,1% MeOH)	118-120	330,3
82	(R)	CH ₂	4-difluorometóxi-fenila	4,8	+27° (0,1% MeOH)	153-155	348,3
83	(R)	CH ₂	4-metóxi-fenila	5,8	+58° (0,1% MeOH)	154-156	312,2
84	(R)	CH ₂	4-isopropil-fenila	5,7	+53° (0,1% MeOH)	164-166	324,29

Exemplo 85:

Os compostos seguintes de fórmula I em que Y é podem ser preparados em analogia ao Exemplo 75:

Ex.	estereo-quím.	X	R
85a	(R)	CH ₂	3,4-dimetil-fenila
85b	(R)	CH ₂	4-metil-fenila
85c	(R)	CH ₂	3-metil-fenila
85d	(R)	CH ₂	2,5-difluor-4-metil-fenila
85e	(R)	CH ₂	2-flúor-5-metil-fenila
85f	(R)	CH ₂	3-trifluorometóxi-fenila
85g	(3R, 4S)	ligação	2-flúor-4-metil-fenila
85h	(3S,4R)	ligação	2-flúor-4-metil-fenila
85i	(R)	CH ₂	2,5-difluor-fenila
85j	(R)	CH ₂	4-n-propil-fenila
85k	(R)	CH ₂	2-cloro-4-metil-fenila
85l	(R)	CH ₂	indan-5-ila
85m	(R)	CH ₂	2-tienila
85n	(R)	CH ₂	6-tetralinila
85o	(R)	CH ₂	2-naftila
85p	(R)	CH ₂	2-benzotienila
85q	(R)	CH ₂	3-tienila
85r	(R)	CH ₂	1-naftila

Exemplo 86: Cápsulas Moles

- 5 5000 cápsulas de gelatina mole, cada uma compreendendo, como ingrediente ativo, 0,05 g de um dos compostos de fórmula I mencionados nos Exemplos precedentes, são preparadas como se segue:

Composição

Ingrediente ativo 250 g

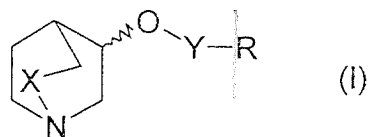
- 10 Lauroglicol 2 litros

Processo de preparação: O ingrediente ativo pulverizado é suspenso em Lauroglykol® (laurato de propileno glicol, Gattefossé S.A.,

Saint Priest, França) e moído em um pulverizador a úmido, para produzir uma medida de pataícula de cerca de 1 a 3 μm . Porções de 0,419 g da mistura são em seguida introduzidas em cápsulas de gelatina mole, usando uma máquina de preenchimento de cápsulas.

REIVINDICAÇÕES

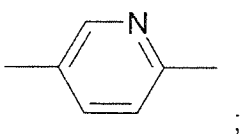
1. Derivado de aza-bicicloalquila, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula I:



em que

5 X é CH₂ ou uma ligação simples;

Y é um grupo de fórmula



e

10 R é fenila, naftila, tetraidronaftila, indanila, tienila, benzotienila, furanila, benzofuranila e isobenzofuranila, o qual em cada caso, pode ser não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído com halogênio, ciano, formila, acetila, C₁-C₃ alcoxicarbonila, N,N-di-(C₁-C₃ alquila) carbamoila, fenila, fenóxi, metilendióxi, etilendióxi; ou

15 C₁-C₄ alquila, C₂-C₄ alquenila, C₂-C₄ alquinila ou C₁-C₄ alcóxi, cujos radicais podem ser eles mesmos não substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos com halogênio;

na forma de sal de adição de ácido ou base livre.

2. Derivado de aza-bicicloalquila de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

X e Y são como definidos na reivindicação 1;

20 e

R é

(a) fenila que é não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído com halogênio, ciano, metilendióxi;

25 C₁-C₄ alquila que é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída com halogênio; ou

C₁-C₄ alcóxi que é não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído com halogênio,

(b) naftila, indanila, tetralinila ou

(c) furanila, benzofuranila, isobenzofuranila, benzotienila ou tienila,

na forma de sal de adição de ácido ou base livre.

5 3. Derivado de aza-bicicloalquila de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

X e Y são como definidos na reivindicação 1; e

R é

10 (a) fenila que é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída com halogênio, ciano, metilendióxi,

C₁-C₄alquila, que é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída com halogênio, ou

C₁-C₄alcóxi, que é não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído com halogênio,

15 (b) naftila, ou

(c) furanila, benzofuranila, isobenzofuranila, ou tienila, na forma de sal de adição de ácido ou base livre.

20 4. Derivado de aza-bicicloalquila de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo consistindo em:

(R)-3-(6-p-tolil-piridin-3-ilóxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

(rac.)-3-(5-fenil-piridin-2-ilóxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

(R)-3-(5-fenil-piridin-2-ilóxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

(R)-3-(6-fenil-piridin-3-ilóxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

25 (R)-3-(6-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-3-ilóxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

(R)-3-(6-(2-cloro-fenil)-piridin-3-ilóxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

(R)-3-(6-tiofen-2-il)-piridin-3-ilóxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

(R)-3-(6-o-tolil)-piridin-3-ilóxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

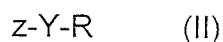
30 (R)-3-(6-m-tolil)-piridin-3-ilóxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

(R)-3-(6-(2,3-dimetil-fenil)-piridin-3-ilóxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

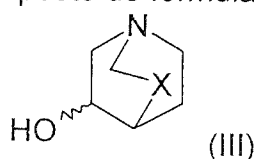
- (R)-3-(6-(4-etil-fenil)-piridin-3-ilóxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano
 (R)-3-(6-(3,4-dimetil-fenil)-piridin-3-ilóxi)-1-aza-
 biciclo[2.2.2]octano
- 5 (R)-3-(6-(2-cloro-4-metil-fenil)-piridin-3-ilóxi)-1-aza-
 biciclo[2.2.2]octano
 (R)-3-(6-p-tolil-piridin-3-ilóxi)-1-aza-biciclo[2.2.1]heptano
 (R)-3-(6-(1-naftilil)-piridin-3-ilóxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano
 (R)-3-(6-(2-naftil)-piridin-3-ilóxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, e
 (R)-3-(6-(2-cloro-5-metil-fenil)-piridin-3-ilóxi)-1-aza-
 10 biciclo[2.2.2]octano,
 na forma de sal de adição de ácido ou base livre.
5. Derivado de aza-bicicloalquila de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo consistindo em:
- 15 (R)-3-(6-p-tolil-piridin-3-ilóxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
 (R)-3-(6-fenil-piridin-3-ilóxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano,
 (R)-3-(6-(4-etil-fenil)-piridin-3-ilóxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, e
 (R)-3-(6-(3,4-dimetil-fenil)-piridin-3-ilóxi)-1-aza-
 biciclo[2.2.2]octano,
 20 na forma de sal de adição de ácido ou base livre.
6. Derivado de aza-bicicloalquila de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é (R)-3-(6-p-tolil-piridin-3-ilóxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano na forma de sal de adição de ácido ou base livre.
7. Derivado de aza-bicicloalquila de fórmula I de acordo com a
 25 reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é (R)-3-(6-fenil-piridin-3-ilóxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano na forma de sal de adição de ácido ou base livre.
8. Derivado de aza-bicicloalquila de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é (R)-3-(6-(4-etil-fenil)-piridin-3-ilóxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano na forma de sal de adição de ácido ou base livre.
- 30 9. Derivado de aza-bicicloalquila de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é (R)-3-(6-(3,4-dimetil-fenil)-piridin-3-ilóxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano na forma de sal de adição de ácido

ou base livre.

10. Processo para a preparação de um derivado de aza-bicicloalquila de fórmula I, como definido na reivindicação 1, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de reagir um
5 composto de fórmula II



em que Y e R são como definidos na reivindicação 1 e z é um grupo de partida, com um composto de fórmula III



em que X é como definido na reivindicação 1,
10 e recuperar o composto de fórmula I obtido deste modo na forma de sal de adição de ácido ou base livre.

11. Derivado de aza-bicicloalquila de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, na forma de base livre ou sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável, caracterizado pelo fato de ser para uso como
15 um fármaco.

12. Derivado de aza-bicicloalquila de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, na forma de base livre ou sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável, caracterizado pelo fato de ser para uso na prevenção e no tratamento de distúrbios psicóticos e neurodegenerativos.

20 13. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um derivado de aza-bicicloalquila, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, na forma de base livre ou sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável, em associação com um veículo ou diluente farmacêutico.

25 14. Uso de um derivado de aza-bicicloalquila, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, na forma de base livre ou sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para a prevenção e o tratamento de distúrbios psicóticos e neurodegenerativos.