



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

(21) PI 0719950-3 A2



(22) Data de Depósito: 05/10/2007
(43) Data da Publicação: 22/04/2014
(RPI 2259)

(51) Int.Cl.:
C07D 209/04
C07D 209/08
C07D 231/56
C07D 235/04
C07D 235/06
A61K 31/404
A61K 31/416
A61K 31/4184
A61P 25/00
A61P 25/18
A61P 25/28

(54) Título: AZACICLILAMINAS N-SUBSTITUÍDAS
COMO ANTAGONISTAS DE HISTAMINA-3

(57) Resumo:

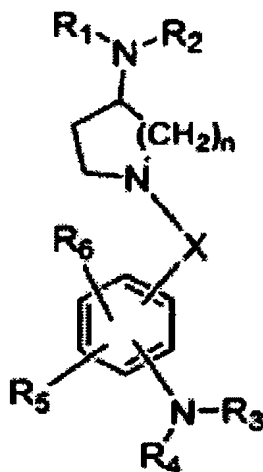
(30) Prioridade Unionista: 06/10/2006 US 850,143

(73) Titular(es): Wyeth

(72) Inventor(es): Albert Jean Robichaud, Ji-In Kim, Jonathan Laird Gross, Marla Jean Williams, William Ronald Solvibile

(86) Pedido Internacional: PCT US2007021474 de 05/10/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/045371 de 17/04/2008



"AZACICLILAMINAS N-SUBSTITUÍDAS COMO ANTAGONISTAS
DE HISTAMINA-3"

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

Este Pedido reivindica benefício nos termos do
5 Título 35, Artigo 119(e) do U.S. Code, para o pedido
provisório número de Série U.S. 60/850.143, depositado em 06
de outubro de 2006, o qual está ora incorporado ao presente,
na íntegra, a título de referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

10 A presente invenção refere-se a compostos que
inibem o receptor de H3, úteis como agentes terapêuticos, no
tratamento de uma série de distúrbios do sistema nervoso
central relacionados ao receptor de H3 ou afetados por este.
A presente invenção proporciona ainda, métodos terapêuticos
15 e composições farmacêuticas úteis para o tratamento de
distúrbio do sistema nervoso central relacionados ao
receptor de H3 ou afetados pelo mesmo.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O receptor de histamina-3 (H3) é um de quatro
20 subtipos do receptor de histamina (H1-H4) todos os quais se
tratam de membros da maior superfamília de receptores do
receptor acoplado à proteína G (GPCR). O receptor de H3 é
predominantemente expressado no sistema nervoso central. No
cérebro, ele está localizado em regiões associadas com o
25 aprendizado e a memória tais como córtex cerebral, hipocampo
e estriado. O receptor de H3 age como auto- e hétero-
receptor na regulação da liberação de histamina e de outros
neurotransmissores. No interior do córtex, o receptor de H3

parece modificar diretamente a liberação de GABA dos interneurônios corticais. O antagonismo do receptor de H3 produz uma redução na liberação de GABA e a desinibição do sistema cortical colinérgico, resultando em níveis de acetilcolina aumentados (Bacciottini, L. et al., Behavioral Brain Research, 14 2001, 183 a 194). Além da regulação direta da neurotransmissão colinérgica, o receptor de H3 demonstrou modular a liberação de dopamina, serotonina e norepinefrina (Leurs, R., et al., Trends in Pharmacologica Sciences, 19, 1998, 177 a 183) Um teste pós-morte em humanos sugere que, uma redução nos níveis de histamina no cérebro podem contribuir para o declínio cognitivo que ocorre na doença de Alzheimer, diretamente ou através do sistema colinérgico (Panuta, P., et al., Neuroscience, 82 1998, 993-997). Os agonistas de H3 foram descritos como prejudiciais à memória em várias tarefas, como reconhecimento de um objeto, abstenção passiva (Blandina P., et al., British Journal of Pharmacology, 119(8), 1996, 1656 a 1664) e memória olfativa social (Prast, H., et al., 734, 1996, 316 a 318), enquanto que, os antagonistas de H3 foram descritos por resgatarem os danos produzidos farmacologicamente ou geneticamente, ou seja, Miyazaki S et al., Life Sciences 61, 1997, 355-361; Meguro K. et al., Pharmacology, Biochemistry and Behavior 50, 1995, 321 a 325; Fox, G.B. et al, Behavioral Brain Research, 131, 2002, 151 a 161; e Komater, V.A. et al., Psychopharmacology, 167, 2003, 363 a 372.

O acúmulo de dados neuroanatômicos, neuroquímicos, farmacológicos e comportamentais apóiam o conceito de que os

antagonistas do receptor de H3 podem melhorar o desempenho cognitivo em estados doentes tais como dano cognitivo branco e doença de Alzheimer e podem ter valor terapêutico no tratamento do distúrbio da hiperatividade com déficit de atenção (ADHD), esquizofrenia, obesidade e distúrbios do sono.

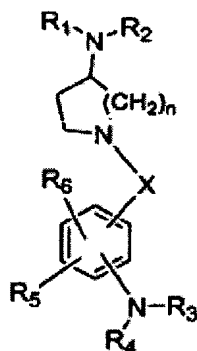
Portanto, consiste um objeto desta invenção em propiciar compostos que são inibidores do receptor de H3 sendo úteis como agentes terapêuticos no tratamento de uma série de distúrbios do sistema nervoso central relacionados ao receptor de H3 ou afetados por este.

Constitui outro objeto desta invenção proporcionar métodos terapêuticos e composições farmacêuticas úteis para o tratamento de distúrbios do sistema nervoso central relacionados ao receptor de H3 ou afetados por este.

Constitui um aspecto característico desta invenção o fato dos compostos propiciados poderem ser utilizados também para outros testes e compreensão do receptor de H3

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona um composto azaciclilamina N-substituído de fórmula I:



em que:

X é CO, CH₂ ou SO_m,

n é um número inteiro de 1, 2 ou 3,

m é 0 ou um n° inteiro de 1 ou 2,

5 R₁ e R₂ são cada qual, independentemente, H ou um grupo alquila opcionalmente substituído ou R₁ e R₂ podem ser considerados juntos com o átomo ao qual eles estão ligados para formar um anel de 4 a 7 membros opcionalmente substituído, contendo opcionalmente um ou dois heteroátomos
10 adicionais selecionados dentre N, O ou S,

R₃ e R₄ são considerados junto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar um sistema de anel de 9 a 15 membros, policíclico fundido opcionalmente substituído, contendo opcionalmente, um a três heteroátomos adicionais
15 selecionados dentre N, O ou S,

R₅ e R₆ são cada qual, independentemente, H, halogênio, OR₈ ou um grupo alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, ciclo-heteroalquila, arila, ou heteroarila, sendo cada qual, opcionalmente substituído,

R_8 é H ou um grupo alquila opcionalmente substituído ou

um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

5 A presente invenção também proporciona métodos e composições úteis para o tratamento terapêutico de distúrbios do sistema nervoso central relacionados ao receptor de Histamina-3 ou afetados por este.

10 Outra modalidade da presente invenção obtém o uso de uma composição de qualquer uma das modalidades aqui descritas para o tratamento de um distúrbio do sistema nervoso central, relacionado ou afetado pelo receptor de Histamina-3. Mais particularmente, a presente invenção proporciona o uso de um composto de quaisquer modalidades
15 aqui descritas para a manufatura de um medicamento no tratamento de um distúrbio do sistema nervoso central relacionado ao receptor de Histamina-3 ou afetado por este.

20 Outra modalidade da presente invenção proporciona o uso de um composto de fórmula I ou qualquer outra modalidade aqui descrita para o tratamento de uma doença ou distúrbio fornecido na descrição detalhada. Mais particularmente, a presente invenção propicia o uso de um composto de fórmula I ou qualquer outra modalidade para a manufatura de um medicamento no tratamento de uma doença ou
25 distúrbio aqui descritos. Outra modalidade propicia o uso de um composto de fórmula I ou qualquer outra modalidade proporcionada na descrição detalhada para a inibição do receptor de H3. Mais particularmente, a invenção propicia o

uso de um composto de fórmula I ou qualquer outra modalidade proporcionada na descrição detalhada na produção de um medicamento para inibição do receptor de H3.

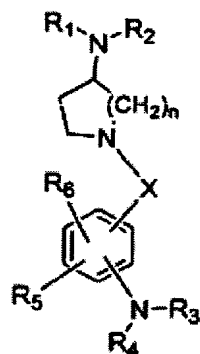
Outros objetos, aspectos característicos e vantagens da presente invenção tornar-se-ão evidentes a partir da descrição detalhada a seguir. Deve ficar entendido, contudo, que a descrição detalhada e os exemplos específicos, conquanto indiquem modalidades preferidas da invenção, são dados à guisa de ilustração apenas, visto várias alterações e modificações que se enquadrem no espírito e escopo da invenção tornar-se-ão evidentes aos versados na técnica com a leitura da descrição detalhada.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A doença de Alzheimer (AD) é caracterizada por uma perda progressiva da memória e função cognitiva, sendo a causa mais comum de demência nos idosos. Acredita-se que, AD afete aproximadamente 15 a 20 milhões de pessoas mundialmente. O objetivo do tratamento de AD, além de reverter o processo da doença é melhorar, ou pelo menos retardar a perda da memória e cognição e a manter a função independente em pacientes com doença branda a moderada. AD é caracterizado por numerosos déficits na função neurotransmissora (Möller, H-J., European Neuropsychopharmacology, 9 1999, S3-S59), além disso, um teste pós-morte em humanos sugere que, uma diminuição nos níveis de histamina cerebral pode contribuir para o declínio cognitivo associado com AD, diretamente, ou através do sistema colinérgico (Panula, P et al., Neuroscience, 82,

1998, 993-997). Antagonistas do receptor de histamina-3 (H3) foram descritos por resgatarem os danos produzidos por meios farmacológicos ou genéticos (Miyazaki, S., et al., Life Sciences, 61, 1997, 355-361, Meguro K. et al., Pharmacology, Biochemistry and Behavior 50, 1995, 321-325; Fox, G.B. et al., Behavioral Brain Research, 131, 2002, 151-161; e Komater, V.A. et al., Psychopharmacology, 167, 2003, 363-372. Os dados neuroanatômicos, neuroquímicos, farmacológicos e comportamentais apóiam a crença de que os antagonistas do receptor de H3 podem melhorar o desempenho cognitivo em estados doentios tais como dano cognitivo brando e doença de Alzheimer podendo ter valor terapêutico no tratamento do distúrbio da hiperatividade com déficit de atenção (ADHD), esquizofrenia obesidade e distúrbios do sono. Para esse fim, os compostos que inibem o receptor de H3 e agem como antagonistas de H3 são primeiramente pensados.

Descobriu-se agora, surpreendentemente que, os compostos azaciclilamina N-substituídos de fórmula I demonstram afinidade H3 junto com seletividade de subtipo significativa e funcionam como antagonistas de H3. Com vantagem, os compostos de fórmula I são agentes terapêuticos eficazes para o tratamento de distúrbios do sistema nervoso central (SNC) associados com o receptor de H3 ou afetados por este. Portanto, a presente invenção proporciona um composto pirrolidin-3-ilamina N-substituído de fórmula I



(I)

em que:

X é CO, CH₂ ou SO_m,

n é um número inteiro de 1, 2 ou 3,

m é 0 ou um n° inteiro de 1 ou 2,

5 R₁ e R₂ são cada qual, independentemente, H ou um grupo alquila opcionalmente substituído ou R₁ e R₂ podem ser considerados juntos com o átomo ao qual eles estão ligados para formar um anel de 4 a 7 membros opcionalmente substituído, contendo opcionalmente um ou dois heteroátomos
10 adicionais selecionados dentre N, O ou S,

R₃ e R₄ são considerados junto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar um sistema de anel de 9 a 15 membros, policíclico fundido opcionalmente substituído, contendo opcionalmente, um a três heteroátomos adicionais
15 selecionados dentre N, O ou S,

R₅ e R₆ são cada qual, independentemente, H, halogênio, OR₈ ou um grupo alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, ciclo-heteroa-alquila, arila, ou heteroarila, sendo cada qual, opcionalmente substituído,

R_8 é H ou um grupo alquila opcionalmente substituído ou

um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

5 Numa outra modalidade da mesma, R_3 e R_4 são considerados juntos com o átomo ao qual eles estão ligados para formar um sistema de anel de 9 a 11 membros bicíclico, fundido, opcionalmente substituído, contendo opcionalmente, um a três heteroátomos adicionais selecionados de N, O ou S.

10 Numa outra modalidade da mesma, R_3 e R_4 são considerados junto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar um sistema de anel de 9 a 15 membros policíclico fundido, opcionalmente substituído, contendo, opcionalmente um a três heteroátomos adicionais selecionados de N, O ou S,
15 sendo que o sistema de anel é bicíclico (por exemplo, benzimidazol) ou tricíclico, tal como carbazol.

 Numa outra modalidade, X é CO ou CH₂. Mais particularmente, n é 1. Numa outra modalidade R_5 e R_6 são cada qual, independentemente, H ou halogênio. Numa outra
20 modalidade R_1 e R_2 são considerados juntos com o átomo ao qual eles estão ligados, para formar um anel de 5, 6 ou 7 membros opcionalmente substituído. Numa outra modalidade R_3 e R_4 são considerados junto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar um sistema de anel de 9 a 11 membros
25 bicíclico, fundido. Numa outra modalidade R_3 e R_4 são considerados junto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar um anel indol, indazol, benzimidazol ou carbazol opcionalmente substituído. Numa outra modalidade, X é CO e

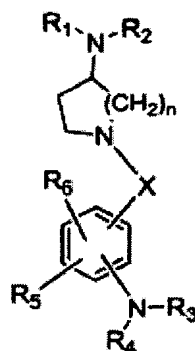
R₁ e R₂ são considerados junto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar um anel de 5 membros opcionalmente substituído. Mais particularmente, R₃ e R₄ são considerados junto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar um
5 anel indol, indazol ou benzimidazol opcionalmente substituído.

Outra modalidade propicia um método para o tratamento de um distúrbio do sistema nervoso central relacionado com o receptor de Histamina-3 ou afetado por
10 este, em um paciente em necessidade do mesmo, compreendendo propiciar o referido paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto conforme aqui descrito. Numa modalidade mais particular, o referido distúrbio é um distúrbio cognitivo, um distúrbio de
15 desenvolvimento, ou um distúrbio do sono. Numa outra modalidade, o referido distúrbio é selecionado dentre o grupo consistindo de: doença de Alzheimer, um distúrbio do aprendizado, distúrbio de déficit da atenção, e esquizofrenia.

20 As modalidades adicionais da presente invenção incluem um método para inibição do receptor de H3 compreendendo o contato do referido receptor com uma quantidade eficaz de um composto aqui descrito.

Além disso, é proporcionada uma composição
25 farmacêutica compreendendo um veículo farmacêuticamente aceitável e uma quantidade eficaz de um composto conforme aqui descrito.

Um aspecto ulterior da invenção propicia um processo para preparação de um composto de fórmula I



(I)

em que:

X é CO, CH₂ ou SO_m,

5 n é um número inteiro de 1, 2 ou 3,

m é 0 ou um n° inteiro de 1 ou 2,

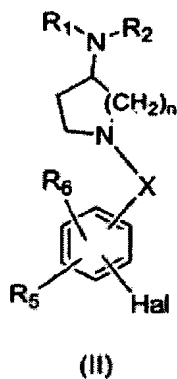
R₁ e R₂ são cada qual, independentemente, H ou um grupo alquila opcionalmente substituído ou R₁ e R₂ podem ser considerados junto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar um anel de 4 a 7 membros opcionalmente substituído, contendo opcionalmente um ou dois heteroátomos adicionais selecionados dentre N, O ou S,

R₃ e R₄ são considerados junto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar um sistema de anel de 9 a 15 membros, policíclico, fundido, opcionalmente substituído, contendo opcionalmente, um a três heteroátomos adicionais selecionados dentre N, O ou S,

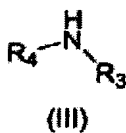
R_5 e R_6 são cada qual, independentemente, H, halogênio, OR_8 ou um grupo alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, ciclo-heteroalquila, arila, ou heteroarila, sendo cada qual, opcionalmente substituído,

5 R_8 é H ou um grupo alquila opcionalmente substituído.

cujo processo compreende reagir um composto de fórmula II



em que X, n, R_1 , R_2 , R_5 e R_6 são como descritos
 10 para a fórmula I e Hal representa F, Cl, Br ou I com uma amina cíclica de fórmula III



em que R_3 e R_3 são como descrito para a fórmula I na presença de uma base.

Entende-se que, as reivindicações abrangem todas
 15 as formas estereoisoméricas e pró-fármacos possíveis. Além

disso, a menos que especificado em contrário, cada grupo alquila, alquênica, alquinila, cicloalquila, cicloheteroalquila, arila ou heteroarila é considerado opcionalmente substituído.

5 Uma fração opcionalmente substituída pode ser substituída com um ou mais substituintes, por exemplo, 1 a 5 ou 1 a 3 substituintes. Os grupos substituintes que estão opcionalmente presentes, podem ser um ou mais dos costumeiramente empregados no desenvolvimento de compostos
10 farmacêuticos ou a modificação desses compostos para influenciar sua estrutura/atividade, persistência, absorção, estabilidade ou outra propriedade benéfica. Exemplos específicos desses substituintes incluem átomos de
15 halogênio, nitro, ciano, tiocianato, cianato, hidroxila, alquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, formila, alcoxicarbonila, carboxila, alcanoíla, alquiltio, alquilsulfinila, alquilsulfonila, carbamoíla, alquilamido, fenila, fenóxi, benzila, benzilóxi, heterociclila (por exemplo, heteroarila
20 ou ciclo-heteroalquila) ou grupos cicloalquila, preferivelmente átomos de halogênio ou alquila inferior ou grupos alcóxi inferiores. A menos que, de outro modo indicado, podem estar presente, 0 a 4 substituintes. Quando quaisquer dos substituintes precedentes representarem ou
25 contiverem um grupo alquil substituinte, este pode ser linear ou ramificado e pode conter até 12 átomos de carbono, preferivelmente até 6 átomos de carbono, mais preferivelmente até 4 átomos de carbono.

Conforme aqui empregado, o termo alquila inclui fração hidrocarboneto monovalente, saturada, tanto linear como ramificada (a menos que indicado em contrário), de 1 a 12 átomos de carbono, preferivelmente 1 a 6 átomos de carbono, mais preferivelmente alquila inferior de 1 a 4 átomos de carbono. Os exemplos de frações alquila hidrocarboneto saturado, incluem, sem limitação, a grupos químicos como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, terc-butila, isobutila, sec-butila, homólogos superiores, tais como n-pentila, n-hexila e similares. Grupos alquila podem ser opcionalmente substituídos. Substituições alquila adequada incluem, sem limitação, a CN, OH, NR_1R_2 , halogênio, fenila, carbamoíla, carbonila, alcóxi ou arilóxi.

Conforme aqui empregado, o termo haloalquila, indica um grupo C_nH_{2n+1} tendo de um a $2n+1$ átomos de halogênio que podem ser iguais ou diferentes. Exemplos de grupos haloalquila, incluem, CF_3 , CH_2Cl , C_2H_3BrCl , $C_3H_5F_2$ e outros similares.

O termo halogênio, conforme aqui empregado, indica flúor, cloro, bromo e iodo.

O termo alquenila, conforme aqui empregado, refere-se a uma fração hidrocarboneto monovalente de cadeia linear ou ramificada, contendo pelo menos uma dupla ligação, dotada de 2 a 12 átomos de carbono, preferivelmente 2 a 6 átomos de carbono, mais preferivelmente 2 a 4 átomos de carbono. Tais frações alquenila de hidrocarboneto podem existir na configuração E ou Z. Os compostos desta invenção

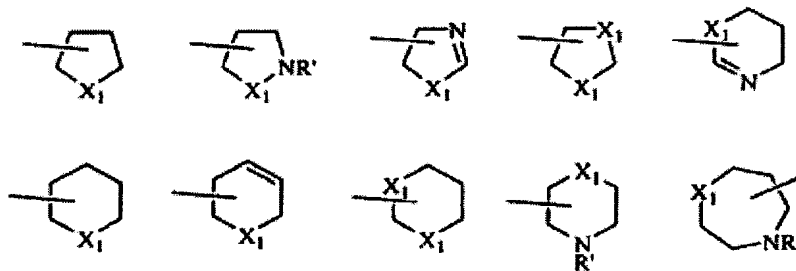
pretendem incluir todas as configurações E e Z possíveis. Exemplos de frações hidrocarboneto alquênica incluem, sem limitação, grupos químicos tais como vinila, 2-propênica, isopropênica, crotila, 2-isopentênica, butadiênica, 2-
5 (butadiênica), 2,4-pentadiênica, 3-(1,4-pentadiênica, e homólogos superiores, isômeros ou similar.

O termo alquínica, conforme aqui empregado, no relatório descritivo e nas reivindicações, indica uma fração hidrocarboneto monovalente de cadeia linear ou ramificada
10 contendo pelo menos uma tripla ligação dotada de 2 a 12 átomos de carbono, preferivelmente 2 a 6 átomos de carbono, mais preferivelmente 2 a 4 átomos de carbono. Exemplos de frações hidrocarboneto alquínica incluem, sem limitação, a propínica, butínica, 1,3-butadiínica, pentínica, hexínica ou
15 semelhante.

O termo cicloalquínica, conforme aqui empregado, refere-se a uma fração hidrocarboneto monovalente saturada monocíclica, bicíclica, tricíclica, fundida, ligada por ponte ou espiro de 3 a 10 átomos de carbono. Exemplos de
20 frações cicloalquínica incluem, sem limitação, a grupo químicos tais como ciclopropílica, ciclobutílica, ciclopentílica, ciclo-hexílica, ciclo-heptílica, norbomílica, adamantílica, espiro[4.5]decanílica, ou semelhantes.

O termo ciclo-heteroalquínica, conforme aqui
25 empregado, indica um sistema de anel de 5 a 7 membros, contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos, os quais podem ser iguais ou diferentes, selecionados dentre N, O ou S, contendo, opcionalmente uma dupla ligação. Exemplos de sistemas de

anel ciclo-heteroalquila exemplares incluídos no termo conforme aqui indicado são os seguintes anéis em que X_1 é NR', O ou S e R' é H ou um substituinte opcional conforme indicado acima.



5 O termo arila, conforme aqui empregado, refere-se a uma fração carbocíclica aromática de até 20 átomos de carbono, por exemplo, 6 a 14 átomos de carbono, os quais podem ser um único anel (monocíclico) ou múltiplos anéis (bicíclicos até três anéis) fundidos junto ou covalentemente

10 ligados. Exemplos de frações arila, incluem, sem limitação, a grupo químicos tais como fenila, 1-naftila, 2-naftila, bifenila, antrila, fenantrila, fluorenila, indanila, acenaftenila, ou similares.

O termo heteroarila conforme aqui empregado, 15 indica um sistema de anel heterocíclico aromático, por exemplo, de 5 a 20 átomos no anel, os quais podem ser um único anel (monocíclico) ou múltiplos anéis (bicíclico, até três anéis) fundidos junto ou covalentemente ligados. De preferência, heteroarila é um anel de 5 a 6 membros. Os

20 anéis podem conter de um a quatro heteroátomos selecionado dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre, em que os átomos de

nitrogênio ou enxofre soa opcionalmente oxidados, ou o átomo de nitrogênio é opcionalmente quaternizado. Exemplos de frações heteroarila incluem, sem limitação, a heterociclos tais como furano, tiofeno, pirrol, pirazol, imidazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, oxadiazol, triazol, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, benzimidazol, benzoxazol, benzisoxazol, benzotiazol, benzofurano, benzotiofeno, tiantreno, dibenzofurano, dibenzotiofeno, indol, indazol, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, purina e outros.

Exemplos de sistema de anal de 9 a 15 membros fundido, policíclico formado quando R_3 e R_4 são considerados junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados são indolila, indazolila, benzimidazolila, tetra-hidrocarbazolila, carbazolila, hexa-hidroindolizinoindolonila, tetra-hidropiranoindolila, azaindolila, imidazopiridinila, indolinila, tetra-hidroquinolinlila, piridoindolila, diidrobenzoazepinila ou similar. De preferência, os sistemas de anel policíclico compreende dois ou três anéis fundidos. Numa modalidade preferida os sistemas de anel policíclicos fundidos são sistemas de anel bicíclico, de 9 a 11 membros .

A menos que, de outro modo indicado, as estruturas aqui ilustradas também pretendem incluir todas as formas estereoquímicas da estrutura ou seja, a configuração estereoquímica absoluta (R)- e (S) absoluta para cada centro assimétrico. Portanto, estereoisômeros simples bem como misturas enantioméricas e diastereoméricas dos presente s

compostos encontram-se no escopo da invenção. A menos que, de outro modo indicado, as estruturas aqui ilustrada também pretendem incluir compostos que diferem apenas na presença de um ou mais átomos isotopicamente enriquecidos. Por exemplo, os compostos com as presentes estruturas, exceto pela substituição de um átomo de hidrogênio por um deutério ou trítio, ou a substituição de um átomo de carbono com carbono C¹³ ou C¹⁴ enriquecido, situam-se no escopo desta invenção.

Os compostos da presente invenção podem ser convertidos em sais, em sais farmacologicamente aceitáveis particulares usando procedimentos reconhecidos na técnica. Sais adequados com bases, são, por exemplo, sais metálicos, tais como de metal alcalino ou sais de metal alcalino terroso, por exemplo, sais de sódio potássio ou magnésio ou os sais com amônia ou uma amina orgânica, tal como morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, uma mono-, di- ou tri-alquilamina inferior em que "inferior" indica 1 a 6 por exemplo, 1 a 4 átomos de carbono, por exemplo, etil-terc-butila, dietil-, diisopropil-, trietil-, tributil- ou dimetilpropilamina, ou uma mono-, di- ou tri-hidróxi-alquilamina inferior, por exemplo, mono-, di- ou trietanolamina. Sais internos podem, adicionalmente, ser formados. Os sais que não são adequados para usos farmacêuticos porém, que podem ser empregados, por exemplo, no isolamento ou purificação dos compostos livres, ou seus sais farmacologicamente aceitáveis também estão incluídos. O termo "sal farmacologicamente aceitável" conforme aqui

empregado, refere-se a sais derivados de ácidos orgânicos e inorgânicos tais como por exemplo, ácido acético, propiônico, láctico, cítrico, tartárico, succínico, fumárico, maléico, malônico, mandélico, málico, ftálico, 5 clorídrico, bromídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metanossulfônico, naftalenossulfônico, benzenossulfônico, toluenossulfônico, canforsulfônico e ácidos similarmente conhecidos e aceitáveis, quando um composto desta invenção contém uma fração básica. Também podem ser formados sais de 10 bases orgânicas e inorgânicas preferivelmente, sais de metal alcalino, por exemplo, de sódio, lítio ou potássio, quando um composto desta invenção contém uma fração carboxilato ou fenólica, ou fração similar capaz de formar sais de adição de base.

15 Os compostos da invenção incluem ésteres, carbamatos ou outras formas de pró-fármaco convencionais, que, em geral, são derivados funcionais dos compostos da invenção sendo prontamente convertidos na fração ativa inventiva *in vivo*.

20 Correspondentemente, o método da invenção abrange o tratamento de várias condições descritas acima com um composto de fórmula I ou com um composto que não é revelado, especificamente, mas que, com a administração, converte-se em um composto de fórmula I *in vivo*. Também estão incluídos 25 os metabólitos dos compostos da presente invenção indicados como espécies ativas produzidas com a introdução desses compostos em um sistema biológico.

Os compostos preferidos da invenção são aqueles compostos de fórmula I em que X é CO ou CH_2 . Outro grupo de compostos preferidos são os compostos de fórmula I em que n é 1. Também são preferidos os compostos de fórmula I em que R_5 e R_6 são cada qual, independentemente, H ou halogênio.

Os compostos mais preferidos da invenção são aqueles compostos de fórmula I em que X é CO ou CH_2 e R_1 e R_2 são considerados junto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar um anel de 5 membros opcionalmente substituído. Outro grupo de compostos mais preferidos são aqueles compostos de fórmula I em que X é CO ou CH_2 e R_3 e R_4 são considerados junto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar um anel indol, indazol, benzimidazol ou carbazol opcionalmente substituído. Outro grupo de compostos mais preferidos são aqueles compostos de fórmula I em que X é CO, n é 1, R_1 e R_2 são considerados junto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar um anel de 5 membros opcionalmente substituído; e R_3 e R_4 são considerados junto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar um anel indol, indazol, benzimidazol ou carbazol opcionalmente substituído.

O grupo NR^3R^4 pode estar na posição para- ao grupo -X- no anel fenila ao qual eles estão ligados.

Numa modalidade, o composto é selecionado dos seguintes:

N,N-dimetil-1-[4-(2-fenil-1H-benzimidazol-1-il)benzoil]pirrolidin-3-ilamina;

- (3-S)-N,N-dimetil-1-[4-(2-fenil-1-H-benzimidazol-1-il)benzoil]pirrolidin-3-ilamina;
- (3-R)-N,N-dimetil-1-[4-(2-fenil-1-H-benzimidazol-1-il)benzoil]pirrolidin-3-ilamina;
- 5 N,N-dimetil-1-[4-(6-flúor-1H-benzimidazol-1-il)benzoil]pirrolidin-3-ilamina;
- N,N-dimetil-1-[4-(6-metil-1H-benzimidazol-1-il)benzoil]pirrolidin-3-ilamina;
- N,N-dimetil-1-[4-(5-flúor-1H-benzimidazol-1-il)benzoil]pirrolidin-3-ilamina;
- 10 N,N-dimetil-1-[4-(4-flúor-1H-benzimidazol-1-il)benzoil]pirrolidin-3-ilamina;
- N,N-dimetil-1-[3-(1H-benzimidazol-1-il)benzoil]pirrolidin-3-ilamina;
- 15 N,N-dimetil-1-[4-(1H-indol-1-il)benzoil]pirrolidin-3-ilamina;
- N,N-dimetil-1-[4-(2,3,4,9-tetraidro-1H-carbazol)benzoil]pirrolidin-3-ilamina;
- N,N-dimetil-1-[4-(2-metil-1H-indol-1-il)benzoil]pirrolidin-3-ilamina;
- 20 N,N-dimetil-1-[4-(2-fenil-1H-indol-1-il)benzoil]pirrolidin-3-ilamina;
- N,N-dimetil-1-[4-(5-metóxi-1H-indol-1-il)benzoil]pirrolidin-3-ilamina;
- 25 N,N-dimetil-1-[4-(5-metóxi-2-fenil-1H-indol-1-il)benzoil]pirrolidin-3-ilamina;
- N,N-dimetil-1-[4-(7-aza-1H-indol-1-il)benzoil]pirrolidin-3-ilamina;

- N,N-dimetil-1-[4-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)benzoil]pirrolidin-3-ilamina;
- N,N-dimetil-1-[4-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)benzoil]pirrolidin-3-ilamina;
- 5 N,N-dimetil-1-[4-(5-hidróxi-1H-indol-1-il)benzoil]pirrolidin-3-ilamina;
- N,N-dimetil-1-[4-(1,2,3,4-tetraidroquinolin-1-il)benzoil]pirrolidin-3-ilamina;
- N,N-dimetil-1-[4-(5-flúor-1H-indol-1-il)benzoil]pirrolidin-3-ilamina;
- 10 N,N-dimetil-1-[4-(3-ciano-1H-indol-1-il)benzoil]pirrolidin-3-ilamina;
- N,N-dimetil-1-[4-(2-fenil-1H-imidazol-1-il)benzoil]pirrolidin-3-ilamina;
- 15 1'[4-(2-fenil-1-H-benzimidzol-1-il)benzoil]-1,3'-bipirrolidina;
- 1'[4-(5-cloro-2-metil-1-H-benzimidzol-1-il)benzoil]-1,3'-bipirrolidina;
- 1'[4-(6-cloro-2-metil-1-H-benzimidzol-1-il)metil]benzoil]-1,3'-bipirrolidina;
- 20 1'[4-(6-metil-1-H-benzimidzol-1-il)benzoil]-1,3'-bipirrolidina;
- 1'[4-(5-flúor-1-H-benzimidzol-1-il)benzoil]-1,3'-bipirrolidina;
- 25 (2-R)-1'[4-(1-H-benzimidzol-1-il)benzoil]-2-metil-1,3'-bipirrolidina;
- (3'-R)-1'[4-[(2-metil-1H-benzimidzol-1-il)benzoil]]-1,3'-bipirrolidina;

- (3'-S)-[4-(1-H-indol-1-il)benzoil]-1,3'-
bipirrolidina;
- (3'-S)-[4-(1-H-indazol-1-il)benzoil]-1,3'-
bipirrolidina;
- 5 (3'-S)-1'-[4-[(5-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)benzoil]-1,3'-bipirrolidina;
- (3'-S)-1'-[4-[(6-cloro-2-metil-1H-benzimidazol-1-il)benzoil]-1,3'-bipirrolidina;
- (3'-S)-1'-[4-[(7-cloro-1H-indol-1-il)benzoil]-
10 1,3'-bipirrolidina;
- 9-{4-[(3'S)-1,3'-bipirrolidin-1-ilcarbonil]fenil}-
9H-carbazol;
- (3'-S)-1'-[4-(1S)-1-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)benzoil]-1,3'-bipirrolidina;
- 15 (3'-S)-1'-[4-(1R)-1-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)benzoil]-1,3'-bipirrolidina;
- (3'-S)-1'-[4-(1H-benzimidazol-1-il)benzoil]-2-metil-1,3'-bipirrolidina;
- N,N-dimetil-1-[4-(2-fenil-1H-benzimidazol-1-il)benzil]pirrolidin-3-ilamina;
- 20 (3-S)-N,N-dimetil-1-[4-(2-fenil-1H-benzimidazol-1-il)benzil]pirrolidin-3-ilamina;
- (3-R)-N,N-dimetil-1-[4-(2-fenil-1H-benzimidazol-1-il)benzil]pirrolidin-3-ilamina;
- 25 N,N-dimetil-1-[4-(6-flúor-1H-benzimidazol-1-il)benzil]pirrolidin-3-ilamina;
- N,N-dimetil-1-[4-(6-metil-1H-benzimidazol-1-il)benzil]pirrolidin-3-ilamina;

N,N-dimetil-1-[4-(5-flúor-1H-benzimidazol-1-il)benzil]pirrolidin-3-ilamina;

N,N-dimetil-1-[4-[(4-flúor-1H-benzimidazol-1-il)benzil]pirrolidin-3-ilamina;

5 N,N-dimetil-1-[3-(1H-benzimidazol-1-il)benzil]pirrolidin-3-ilamina;

N,N-dimetil-1-[4-(1H-indol-1-il)benzil]pirrolidin-3-ilamina;

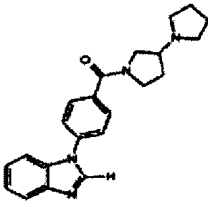
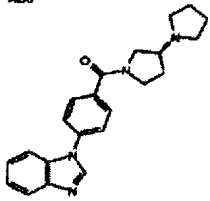
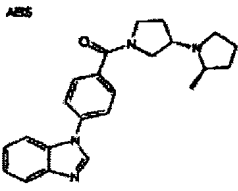
10 N,N-dimetil-1-[4-(2,3,4,9-tetraidro-1H-carbazol)benzil]pirrolidin-3-ilamina;

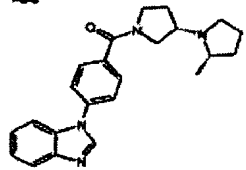
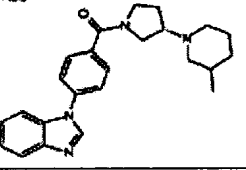
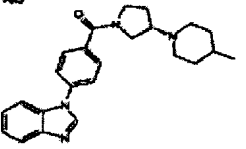
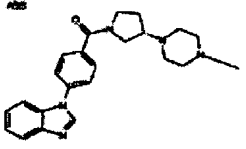
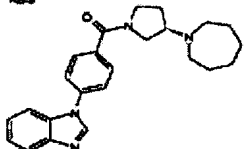
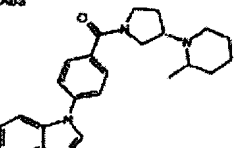
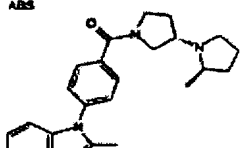
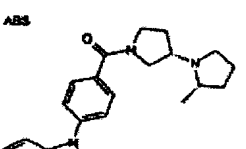
um estereoisômero destes, ou um sal farmacêuticamente aceitável destes.

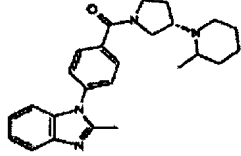
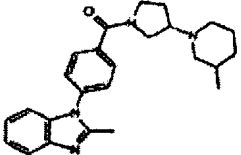
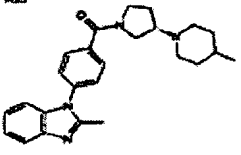
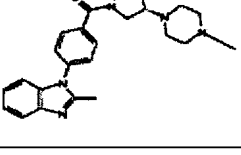
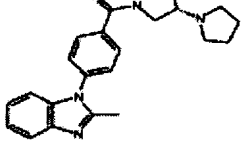
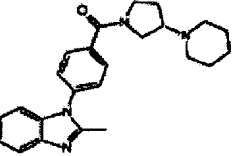
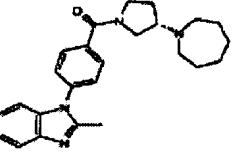
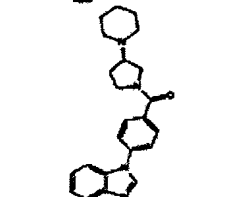
Compostos exemplares da invenção demonstram-se na tabela de compostos a seguir:

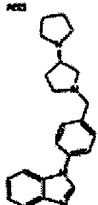
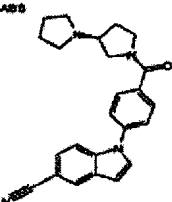
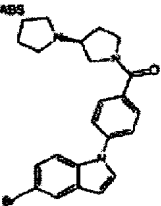
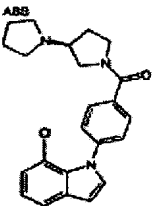
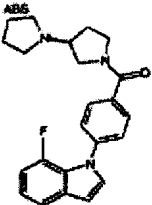
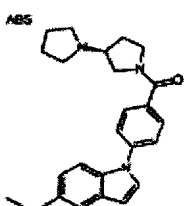
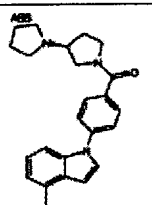
15

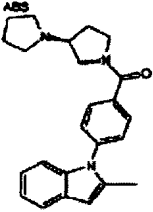
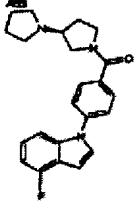
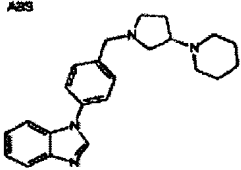
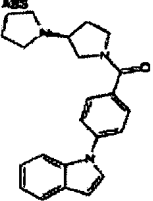
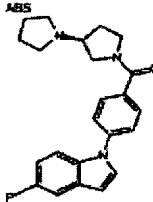
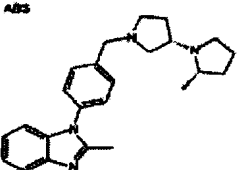
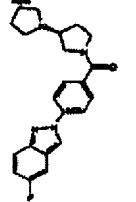
TABELA DE COMPOSTOS

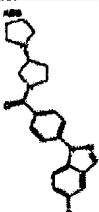
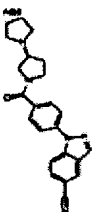
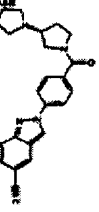
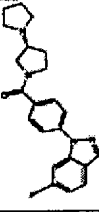
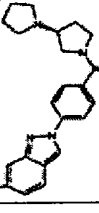
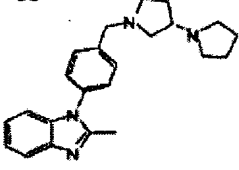
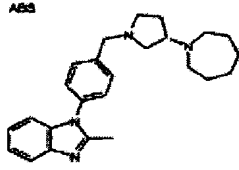
Composto	Nomenclatura IUPAC
	1'-[4-(1H-benzimidazol-1-il)benzoil]-1,3'-bipirrolidina
	(3'S)-1'-[4-(1H-benzimidazol-1-il)benzoil]-1,3'-bipirrolidina
	(2R,3'S)-1'-[4-(1H-benzimidazol-1-il)benzoil]-2-metil-1,3'-bipirrolidina

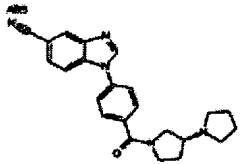
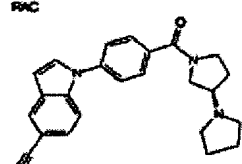
 <p>ABS</p>	<p>(2S,3'S)-1'-[4-(1H-benzimidazol-1-yl)benzoyl]-2-metil-1,3'-bipirrolidina</p>
 <p>ABS</p>	<p>1-[4-[[3-(3-metilpiperidin-1-il)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-1H-benzimidazol</p>
 <p>ABS</p>	<p>1-[4-[[3-(4-metilpiperidin-1-il)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-1H-benzimidazol</p>
 <p>ABS</p>	<p>1-[4-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-1H-benzimidazol</p>
 <p>ABS</p>	<p>1-[4-[[3-(azepan-1-il)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-1H-benzimidazol</p>
 <p>ABS</p>	<p>1-[4-[[3-(2-metilpiperidin-1-il)pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-1H-benzimidazol</p>
 <p>ABS</p>	<p>(2R,3'S)-2-metil-1'-[4-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)benzoyl]-1,3'-bipirrolidina</p>
 <p>ABS</p>	<p>(2R,3'S)-2-metil-1'-[4-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)benzoyl]-1,3'-bipirrolidina</p>

<p>ABS</p> 	<p>2-metil-1-(4-([(3S)-3-(2-metilpiperidin-1-il)pirrolidin-1-il]carbonil)fenil)-1H-benzimidazol</p>
<p>ABS</p> 	<p>2-metil-1-(4-([(3S)-3-(3-metilpiperidin-1-il)pirrolidin-1-il]carbonil)fenil)-1H-benzimidazol</p>
<p>ABS</p> 	<p>2-metil-1-(4-([(3S)-3-(4-metilpiperidin-1-il)pirrolidin-1-il]carbonil)fenil)-1H-benzimidazol</p>
<p>ABS</p> 	<p>2-metil-1-(4-([(3S)-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirrolidin-1-il]carbonil)fenil)-1H-benzimidazol</p>
<p>ABS</p> 	<p>(3'S)-1'-[4-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)benzoil]-1,3'-bipirrolidina</p>
<p>ABS</p> 	<p>2-metil-1-(4-([(3S)-3-piperidin-1-il]pirrolidin-1-il]carbonil)fenil)-1H-benzimidazol</p>
<p>ABS</p> 	<p>1-(4-([(3S)-3-azepan-1-il]pirrolidin-1-il]carbonil)fenil)-2-metil-1H-benzimidazol</p>
<p>ABS</p> 	<p>1-(4-([(3S)-3-piperidin-1-il]pirrolidin-1-il]carbonil)fenil)-1H-benzimidazol</p>

	<p>(3'S)-1'-[4-(1H-benzimidazol-1-yl)benzyl]-1,3'-bipirrolidina</p>
	<p>1-(4-([(3'S)-1,3'-bipirrolidin-1'-il]carbonil]fenil)-1H-indol-5-carbonitrila</p>
	<p>(3'S)-1'[4-(5-bromo-1H-indol-1-yl)benzoil]-1,3'-bipirrolidina</p>
	<p>(3'S)-1'[4-(7-cloro-1H-indol-1-yl)benzoil]-1,3'-bipirrolidina</p>
	<p>(3'S)-1'[4-(7-flúor-1H-indol-1-yl)benzoil]-1,3'-bipirrolidina</p>
	<p>(3'S)-1'[4-(5-metóxi-1H-indol-1-yl)benzoil]-1,3'-bipirrolidina</p>
	<p>(3'S)-1'[4-(4-cloro-1H-indol-1-yl)benzoil]-1,3'-bipirrolidina</p>

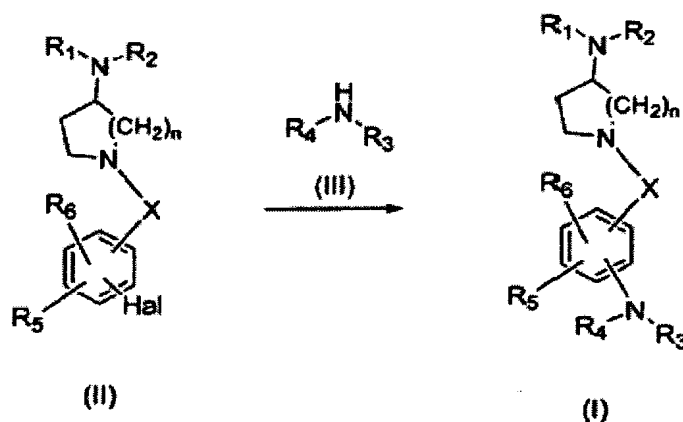
	(3'S)-1'[4-(2-metil-1H-indol-1-il)benzoil]-1,3'-bipirrolidina
	(3'S)-1'[4-(4-flúor-1H-indol-1-il)benzoil]-1,3'-bipirrolidina
	1[4-{(3S)-3-piperidin-1-ilpirrolidin-1-il}metil}fenil)-1H-benzimidazol
	(3'S)-1'[4-(1H-indol-1-il)benzoil]-1,3'-bipirrolidina
	(3'S)-1'[4-(5-flúor-1H-indol-1-il)benzoil]-1,3'-bipirrolidina
	(2S,3'S)-2-metil-1'[4-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)benzil]-1,3'-bipirrolidina
	(3'S)-1'[4-(5-flúor-2H-indazol-2-il)benzoil]-1,3'-bipirrolidina

	(3'S)-1'-[4-(5-flúor-2H-indazol-1-il)benzoil]-1,3'-bipirrolidina
	1-{4-[(3'S)-1,3'-bipirrolidin-1-ilcarbonil]fenil}-1H-indazol-5-carbonitrila
	2-{4-[(3'S)-1,3'-bipirrolidin-1-ilcarbonil]fenil}-2H-indazol-5-carbonitrila
	(3'S)-1'-[4-(6-flúor-1H-indazol-1-il)benzoil]-1,3'-bipirrolidina
	(3'S)-1'-[4-(6-flúor-2H-indazol-2-il)benzoil]-1,3'-bipirrolidina
 ABS	(3'S)-1'-[4-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)benzil]-1,3'-bipirrolidina
 ABS	1-(4-[(3S)-3-azepan-1-ilpirrolidin-1-il]metil}fenil)-2-metil-1H-benzimidazol

	<p>1-(4-{[(3'S)-1,3'-bipirrolidin-1'-ilcarbonil}fenil]-1H-benzimidazol-5-carbonitrila</p>
	<p>1-(4-{[(3'R)-1,3'-bipirrolidin-1'-ilcarbonil}fenil]-1H-indol-5-carbonitrila</p>

Vantajosamente, a presente invenção proporciona um método para a preparação de um composto de formula I, compreendendo reagir um composto de fórmula II com uma amina cíclica de fórmula III na presença de uma base, 5 opcionalmente na presença de um solvente. O processo demonstra-se no Esquema I, em que Hal representa F, Cl, Br ou I.

ESQUEMA I



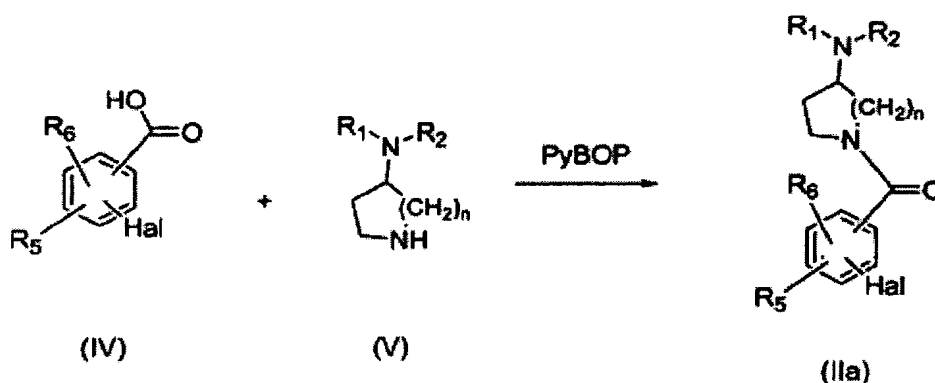
Bases adequadas para emprego no método da invenção 10 incluem CS_2CO_3 , K_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaH , ou qualquer base

convencional, capaz de remover um próton de um átomo de nitrogênio da amina cíclica básica.

Solventes adequados para emprego no método da invenção incluem, tetraidrofurano, dimetilformamida, 5 dimetilsulfóxido, acetonitrila ou similares.

Os compostos de fórmula II podem ser preparados usando métodos sintéticos convencionais, e, caso exigido, técnicas de isolamento ou separação padrão. Por exemplo, os compostos de fórmula II em que X é CO (IIa) podem ser 10 preparados reagindo-se um ácido halobenzóico de fórmula IV com uma aminopirrolidina, piperidina ou azepina de fórmula V na presença de um reagente de acoplamento de amida tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidino- 15 fosfônio (PyBOP), para conferir o desejado composto de fórmula IIa. A reação demonstra-se no Esquema II em que Hal é F, C, Br ou I.

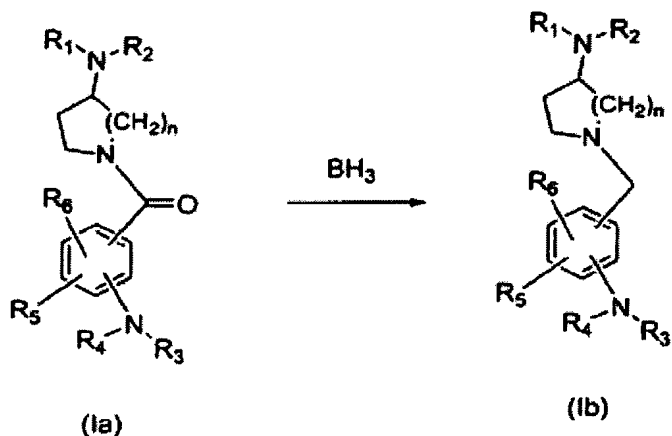
ESQUEMA II



Os compostos de fórmula I, em que X é CH₂ (Ib) podem ser prontamente preparados reduzindo-se os compostos

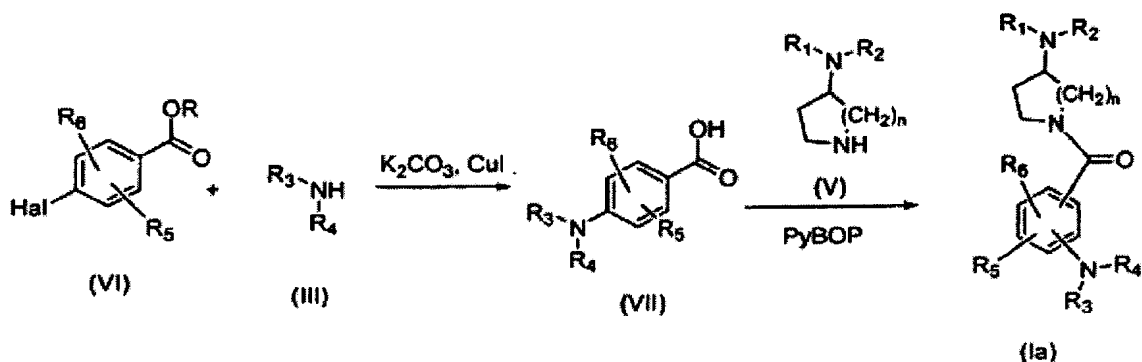
de fórmula Ia em que X é CO (Ia) com um agente redutor adequado tal como BH_3 ou LiAlH_4 conferindo os compostos desejados. A reação demonstram-se no Esquema III

ESQUEMA III



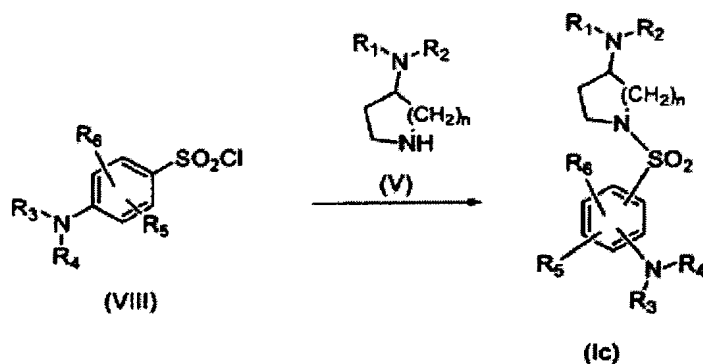
5 Alternativamente, os compostos de fórmula I em que X é CO (Ia) podem ser preparados reagindo-se um 4-halobenzoato de fórmula VI com uma amina cíclica de fórmula III via reação de aminação com catalisador de metal de transição, ou de modo inverso, por meio de substituição
 10 aromática nucleofílica, para dar o ácido benzóico de fórmula VIII, seguido por reação do ácido benzóico da fórmula VII com uma amina apropriada de fórmula V para dar o desejado composto de fórmula Ia. A reação demonstra-se no Esquema IV em que R é alquila inferior.

ESQUEMA IV



Os compostos de fórmula I em que X é SO_2 (Ic) podem ser preparados de uma maneira similar à descrita no Esquema IV substituindo-se o ácido benzóico da fórmula VII pelo cloreto de sulfonila fenila. Por exemplo, o cloreto de 5 fenilsufonila da fórmula VIII pode ser reagido com aminoazina da fórmula V para fornecer o composto desejado da fórmula Ic. A reação é mostrada no Esquema V.

ESQUEMA V



Os compostos de fórmula I em que X é S ou SO podem ser preparados por redução do composto de fórmula Ic com um

agente redutor adequado para dar o correspondente sulfinila ou compostos tio da fórmula I.

Vantajosamente, os compostos de fórmula I da invenção são úteis para o tratamento de distúrbio do SNC relacionados ao receptor de Histamina-3 ou afetados por este, incluindo distúrbios cognitivos, por exemplo, doença de Alzheimer, dano cognitivo brando, distúrbio da hiperatividade com déficit de atenção, esquizofrenia, perda de memória, distúrbios do sono, obesidade ou semelhantes.

Portanto, a presente invenção propicia um método para o tratamento de um distúrbio do sistema nervoso central relacionado com o receptor de histamina 3 ou afetado por este, em um paciente em necessidade do mesmo, compreendendo fornecer ao referido paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula I conforme descrito supra. Os compostos podem ser fornecidos por administração oral ou parenteral ou em qualquer modo costumeiro conhecido por ser uma administração eficaz de um agente terapêutico a um paciente em necessidade deste.

O termo "proporcionar" conforme aqui empregado, com relação a proporcionar um composto ou substância abrangida pela invenção, indica administração ou direta como um composto ou substância, ou administração de uma pró-fármaco, derivado ou análogo que formam uma quantidade equivalente do composto ou substância dentro do corpo.

O método inventivo inclui: um método para o tratamento da esquizofrenia, um método para o tratamento de uma doença associada com um déficit de memória, cognição ou

aprendizado ou u distúrbio cognitivo tal como doença de Alzheimer ou distúrbio da hiperatividade com déficit da atenção, um método para o tratamento de um distúrbio cognitivo brando, um método para o tratamento de um 5 distúrbio do desenvolvimento tal como esquizofrenia e/ou como um anti-psicótico, um método para o tratamento de um distúrbio do sono tal como narcolepsia, ou qualquer outra doença ou distúrbio do SNC associado com o receptor de H3 ou relacionado a este. Além disso, os compostos podem ser 10 empregados para reduzir a hiperatividade de metanfetamina (MAMPH) intensificar inibição de pré-pulso (PPI), melhorar ou aumentar: consolidação da memória, orientação espacial, reconhecimento social, memória operante, atenção e impulsividade, perspectiva sensorial e/ou psicose, ou fuga 15 por inibição.

Numa modalidade, a presente invenção propicia um método para o tratamento de distúrbios da hiperatividade por déficit de atenção (ADHD, também conhecido como Distúrbio do Déficit de Atenção ou ADD) tanto em crianças como em 20 adultos. Assim, nesta modalidade, a presente invenção propicia um método para o tratamento de distúrbios do déficit de atenção em um paciente pediátrico.

A presente invenção proporciona, portanto, um método para o tratamento de cada uma das condições 25 relacionadas acima em um paciente, de preferência, em um humano compreendendo o referido método proporcionar ao paciente, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula I conforme descrito acima. Os compostos

podem ser fornecidos por administração oral ou parenteral, ou em qualquer modo costumeiro conhecido como uma administração eficaz de um agente terapêutico a um paciente em necessidade do mesmo.

5 A quantidade terapêuticamente eficaz propiciada no tratamento de um distúrbio do SNC específico pode variar, de acordo com condições específicas sendo tratadas, do tamanho, idade e padrão de resposta do paciente, da gravidade do distúrbio, do julgamento do médico atendente e
10 semelhante. Em geral, quantidades eficazes para administração oral diária podem ser de cerca de 0,01 a 1.000 mg/kg, preferivelmente cerca de 0,5 a 500 mg/kg e quantidades eficazes para administração parenteral podem ser de cerca de 0,1 a 100 mg/kg, de preferência cerca de 0,5 a
15 50 mg/kg.

Na prática, os compostos da invenção são fornecidos por administração do composto ou um precursor deste em uma forma sólida ou líquida, seja puro ou em combinação com um ou mais veículos ou excipientes
20 farmacêuticos convencionais. Portanto, a presente invenção propicia uma composição farmacêutica compreendendo um veículo farmacêuticamente aceitável e uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I como descrito supra.

Numa modalidade, a invenção refere-se a
25 composições compreendendo pelo menos um composto de fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, e um ou mais veículos, excipientes, ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis. Essas composições incluem composições

farmacêuticas para o tratamento ou controle de estados doentios ou condições do sistema nervoso central. Em algumas modalidades, as composições compreendem misturas de u ou mais compostos de fórmula I.

5 Em algumas modalidades, a invenção refere-se a composições compreendendo pelo menos um composto de fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável deste e um ou mais veículos, excipiente ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis. Essas composições são preparada de acordo com
10 procedimentos farmacêuticamente aceitáveis. Os veículos farmacêuticamente aceitáveis são os veículos compatíveis com os outros ingredientes na formulação, sendo biologicamente aceitáveis.

Os compostos de fórmula I podem ser administrados
15 oralmente ou parenteralmente, puros, ou em combinação com veículos farmacêuticos convencionais. Veículos sólidos aplicáveis podem incluir uma ou mais substâncias que também podem atuar como agentes aromatizantes, lubrificantes, solubilizantes, agentes de suspensão, cargas, deslizantes,
20 auxiliares de compressão, aglutinantes, agentes de desintegração de comprimido, ou materiais encapsulantes. Na forma de pó, o veículo é um sólido finamente dividido em mistura com o ingrediente ativo finamente dividido. Na forma de comprimidos o ingrediente ativo é misturado com um
25 veículo dotado de propriedades de compressão necessárias em proporções adequadas e compactado no formato e tamanho desejados. Os pós e os comprimidos de preferência, contém até 99% do ingrediente ativo. Veículos sólidos adequados

incluem por exemplo, fosfato de cálcio, estearato de magnésio, talco, açúcares, lactose, dextrina, amido, gelatina, celulose, metil celulose, carboximetil celulose de sódio, polivinilpirrolidona, ceras de baixa fusão e resinas de troca iônica.

Em algumas modalidades, é proporcionado um composto de fórmula I em uma formulação de desintegração de comprimido adequada para administração pediátrica.

Os veículos líquidos podem ser usados para preparar soluções, suspensões emulsões, xaropes e elixires. O ingrediente ativo pode ser dissolvido ou suspenso em um veículo líquido farmacologicamente aceitável como água, um solvente orgânico, uma mistura de ambos, ou um óleo ou gordura farmacologicamente aceitável. O veículo líquido pode conter outros aditivos farmacêuticos adequados tais como por exemplo, solubilizantes, emulsificantes, tampões, conservadores, adoçantes, agentes aromatizantes, agente de suspensão, agentes espessantes, colorantes, reguladores da viscosidade, estabilizantes ou osmo-reguladores.

Os exemplos adequados de veículos sólidos para administração oral e parenteral, incluem, água, (particularmente contendo aditivos como acima, por exemplo, derivados de celulose, preferivelmente solução de carboximetil celulose de sódio) alcoóis (incluído alcoóis monoídricos e alcoóis poliídricos, por exemplo, glicóis) e seus derivados e óleos (por exemplo, óleo de coco fracionado e óleo de amendoim) Para administração parenteral, o veículo também pode ser um éster oleoso tal como oleato de etila e

miristato de isopropila. Veículos líquidos estéreis são usados na forma líquida estéril de composições para administração parenteral. O veículo líquido para composições pressurizadas pode ser hidrocarboneto halogenado ou outros propelentes farmacêuticamente aceitáveis.

Em algumas modalidades, é proporcionada uma composição farmacêutica líquida, tratando-se de uma composição adequada para administração pediátrica. Em outras modalidades, a composição líquida é um xarope ou suspensão.

As composições farmacêuticas líquidas tratando-se de soluções ou suspensões estéreis podem ser administradas por exemplo, por injeção intramuscular, intraperitoneal, ou subcutânea. Soluções estéreis também podem ser administradas intravenosamente. As composições para administração oral podem estar na forma, tanto líquida como sólida.

Os compostos de fórmula I podem ser administrados por inalação ou insuflação intranasal ou intrabronquial., por exemplo, os compostos de fórmula I podem ser formulados em uma solução aquosa ou parcialmente aquosa, que pode a seguir ser utilizada na forma de um aerossol. Os compostos de fórmula I também podem ser administrados transdermicamente, mediante uso de um emplastro transdérmico contendo o composto ativo e um veículo que seja inerte ao composto ativo, seja não tóxico para a pele e permite a liberação do agente para absorção sistêmica à corrente sanguínea através da pele. O veículo pode tomar quaisquer

de inúmeras formas tais como cremes e unguentos, pasta, geles e dispositivos oclusivos. Os cremes e unguentos podem ser emulsões viscosas líquidas ou semissólidas ou do tipo óleo-em-água ou água-em-óleo. Pastas compostas de pós
5 absortivos dispersos em petróleo ou petróleo hidrofílico contendo o ingrediente ativo também podem ser usadas. Uma série de dispositivos oclusivos podem ser empregados para liberar o ingrediente ativo para a corrente sanguínea tal como membranas semipermeáveis acobertando um reservatório
10 contendo o ingrediente ativo com ou sem um veículo, ou uma matriz contendo o ingrediente ativo. Outros dispositivos oclusivos são conhecidos da literatura.

De preferência, a composição farmacêutica está na forma de dosagem unitária, por exemplo, como comprimidos
15 cápsulas, pós, soluções, suspensões, emulsões, grânulos ou supositórios. Nessas modalidades, a composição é subdividida em dose única contendo quantidades apropriadas do ingrediente ativo, as formas de dosagem unitária podem ser composições embaladas, por exemplo, pós embalados, frascos,
20 ampolas, seringas preenchidas ou sachês contendo líquidos. A forma de dosagem unitária pode ser, por exemplo, uma cápsula ou o próprio comprimido, podendo ser um número adequado de quaisquer composições na forma embalada.

A quantidade terapeuticamente eficaz de um
25 composto de fórmula I propiciada a um paciente irá variar, dependendo do motivo pelo qual está sendo administrada, da finalidade da administração, tal como profilaxia ou terapia, do estado do paciente, do modo de administração ou

semelhante. Em aplicações terapêuticas os compostos de fórmula I são propiciados a um paciente sofrendo de uma condição em uma quantidade suficiente para tratar, ou pelo menos tratar parcialmente, os sintomas da condição e suas 5 complicações. Uma quantidade adequada para realizar este caso, é uma "quantidade terapeuticamente eficaz" conforme descrito previamente no presente. A dosagem para uso no tratamento de um caso específico precisa determinada subjetivamente, pelo médico atendente. As variáveis 10 envolvidas incluem, condição específica e tamanho, idade, e padrão de resposta do paciente. Em geral, uma dose inicial é de cerca de 5 mg por dia com aumento gradual na dose diária de cerca de 150 mg/dia, para se obter o nível de dosagem desejada no paciente.

15 Em algumas modalidades, a presente invenção dirige-se a pró-fármacos dos compostos de fórmula I. O termo "pró-fármaco" conforme aqui empregado, significa um composto que pode ser convertido *in vivo* por meios metabólicos, ou seja, por hidrólise, em um composto de 20 fórmula I. Varias formas de pró-fármacos são conhecidas na técnica, tais como as descritas, por exemplo, em Bundgaard (ed. Design of Prodrugs, Elsevier (1985); Widder, et al, (ed.), Methods in Enzymology, vol. 4, Academic Press (1985); Krosgaard-Larsen et al (ed.). "Design and Application of 25 Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, Capitol 5, 113-191 (1991), Bundgaard, et al., Journal of Drug Delivery Reviews, 8:1-38(1992), Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 e sequência (1988); e

Higuchi and Stella (eds.), Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975).

Para um melhor entendimento, e de modo a melhor ilustrar a presente invenção, descrevem-se a seguir exemplos específicos da invenção. Os exemplos a seguir são meramente ilustrativos e não devem, de modo algum, ser entendidos como limitantes do escopo e princípios subjacentes da invenção. Os termos HPLC e RMN H^1 indicam cromatografia líquida de alto desempenho e ressonância magnética nuclear de prótons, respectivamente. O termo MS indica espectroscopia de massa com (+) referindo-se ao modo positivo que em geral, confere uma absorção $M+1$ (ou $M+H$) em que M = massa molecular. Análises espectroscópicas para todos os compostos são obtidas por EM, RMN H^1 , ou ambos.

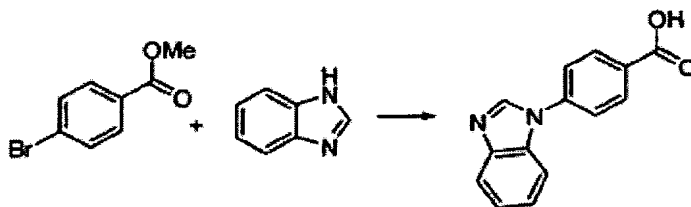
Os termos DMF, THF e Et_2O , indicam dimetilformamida, tetraidrofurano e éter dietílico, respectivamente. A menos que indicado em contrário, todas as partes estão em partes por peso.

EXEMPLOS

20

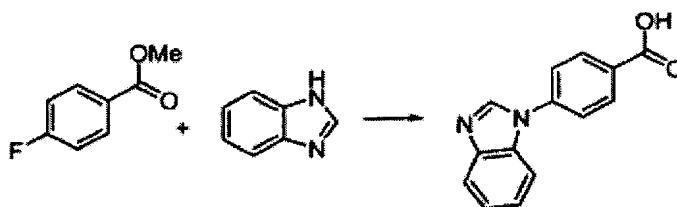
EXEMPLO 1

MÉTODO A:



Uma mistura de benzimidazol (0,12 g, 1 mmol), 4-bromobenzoato de metila (0,11 g 0,5 mmol), carbonato de potássio (0,14 g, 1 mmol) e uma quantidade catalítica de iodeto de cobre (9,5 mg, 0,05 mmol) em 1 mL de N-metilpirrolidinona é aquecida em um microondas CEM a 200°C. A reação é monitorada para ser completada por HPLC/EM. Após 2 horas a 200°C, a mistura de reação é concentrada sob vácuo. O resíduo resultante é dividido entre acetato de etila e água. A camada aquosa básica é separada, acidulada até pH neutro e filtrada. A torta de filtro é seca obtendo-se o ácido do título, identificado por RMN e análises espectrais de massa.

MÉTODO B:

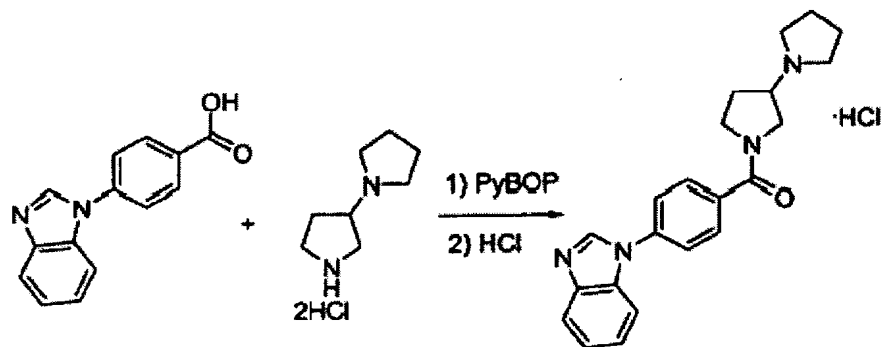


Para uma solução de (2,3 g, 19,46 mmol) de 1-benzimidazol em DMF (80 mL) a 0°C adicionou-se hidreto de sódio (0,78 g, 19,46 mol, 60% em peso) e a mistura de reação foi agitada a 0°C por 30 minutos, a seguir a temperatura ambiente por 1 hora. Adicionou-se então 4-fluorobenzoato de metila (3,0 g, 19,46 mmol) e a mistura de reação foi aquecida a 85°C por 24 horas. A mistura de reação foi resfriada a temperatura ambiente, diluída com água (300 mL) e extraída com diclorometano (4 x 25 mL). As camadas

orgânicas combinadas foram lavada com água (2 x 250 mL), cloreto de sódio aquoso saturado (200 mL), seca (sulfato de magnésio) sendo o solvente removido *in vácuo* para dar um óleo bruto. a purificação por cromatografia de coluna flash (sílica, acetato de etila:hexanos 2:10 obteve 3,7 g (76% de 4-(1H-benzimidazol-1-il)benzoato de metila como um sólido branco. Para uma solução de 4-(1H-benzimidazol-1-benzoato de metila (3,7 g, 14,7 mmol) dissolvidos em THF/MeOH (1:1, 90 mL) adicionou-se NaOH aquoso 1,0 M (0,587 g, 14,67 mmol) sendo a mistura de reação deixada agitar por 12 oras a temperatura ambiente e o solvente removido *in vácuo*. O resíduo foi diluído com água (100 mL), resfriado para 0°C e o pH ajustado para 6,0 com HCl aquoso 1,0 N. O precipitado resultante foi filtrado e seco rendendo 3,4 g (96%) de ácido 4-(1H-benzimidazol-1-il)benzóico como um sólido branco EM [239,0 m/e (M+H)].

EXEMPLO 2

Preparação de cloridrato de 1'-[4-1H-benzimidazol-1-il)benzoil]-1,3'-bipirrolidina



Uma mistura agitada do sal cloridrato de 3-(pirrolidino)pirrolidina (0,44 g 2,1 mmol) e ácido 4-(1H-benzimidazol-1-il)benzóico (0,38 g, 1,6 mmol) em CH₂Cl₂ é tratada com 0,85 mL de trietilamina a temperatura ambiente.

5 A mistura de reação é tratada com hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidino-fosfônio (PyBOP) (1,2 g 2,4 mmol) agitada durante a noite sob nitrogênio, diluída com CH₂Cl₂, lavada em seqüência com água e salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada *in vácuo*. O resíduo

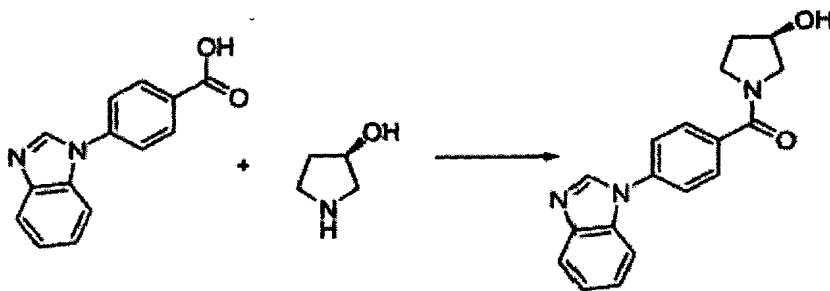
10 resultante é cromatografado. O material cromatografado é tratado com HCl em éter rendendo o composto titular como um sólido branco, identificado por análises de RMN e espectrais de massa.

MS(ES) m/z 361,4 (M+H)

15.

EXEMPLO 3

Preparação de (3R)-1-[4-(1H-benzimidazol-1-il)benzoil]pirrolidin-3-ol



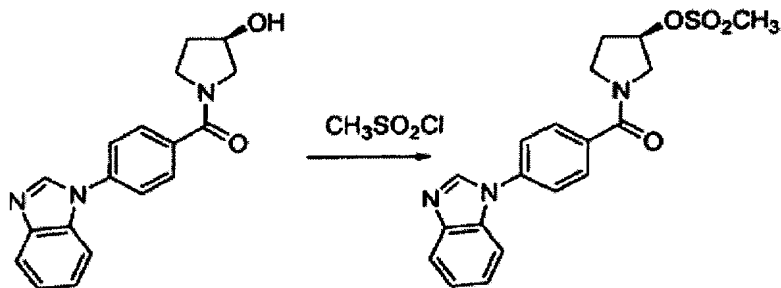
Uma solução de ácido 4-(1H-benzimidazol-1-il)benzóico (2,88 g, 12,09 mmol) em DMF é tratada com (3R)-

20 pirrolidin-3-ol (1,106 g, 12,69 mmol), 1-etil-3(3-

dimetilaminopropil)carbodiimida (2,78 g, 14,51 mmol) e N-hidroxibenzotriazol (1,8 g, 13,29 mmol) agitada a 80°C por 12 horas e concentrada *in vácuo*. O resíduo resultante é dissolvido em diclorometano lavado em seqüência com água e NaCl saturado, seco sobre MgSO₄ e concentrado *in vácuo* para dar um óleo bruto. A purificação deste óleo por cromatografia de coluna flash (sílica metanol: CH₂Cl₂ 5:95) propicia o composto titular como um sólido branco, ,38 g (64% rendimento) identificado por RMN e análises espectrais de massa. (MS [308,4 m/e (M+H)]).

EXEMPLO 4

Preparação de metanossulfonato de (3R)-1-[4-(1H-benzimidazol-1-il)benzoil]pirrolidin-3-ila



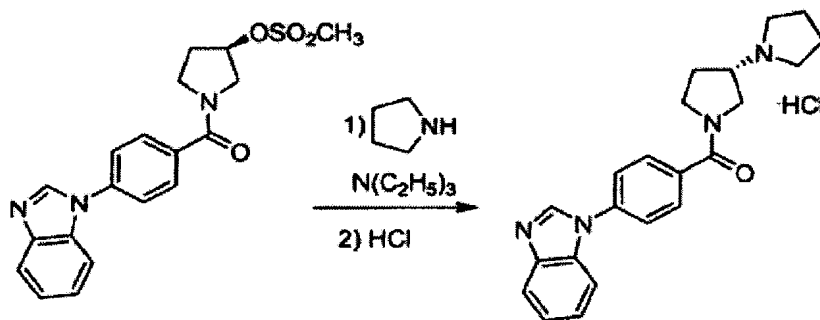
Uma solução de (3R)-1-[4-(1H-benzimidazol-1-il)benzoil]pirrolidin-3-ol (2,30 g, 7,48 mmol) em diclorometano anidro a 0°C é tratada com diisopropiletil amina (2,13 g, 16,46 mmol) e cloreto de metanossulfonila (1,29 g, 11,22 mmol), agitada a 0°C por 2 horas e concentrada para dar um óleo cru. A purificação desse óleo por cromatografia em coluna flash (sílica,

metanol:diclorometano 5:95) fornece o composto titular como um sólido amarelo (2,3 g (81% de rendimento), identificado por análises de RMN e espectroscopia de massa. EM [386,5 m/e (M+H)].

5

EXEMPLO 5

Preparação de cloridrato de (3'S)-1'-[4-(1H-benzimidazol-1-il)benzoil]-1,3'-bipirrolidina

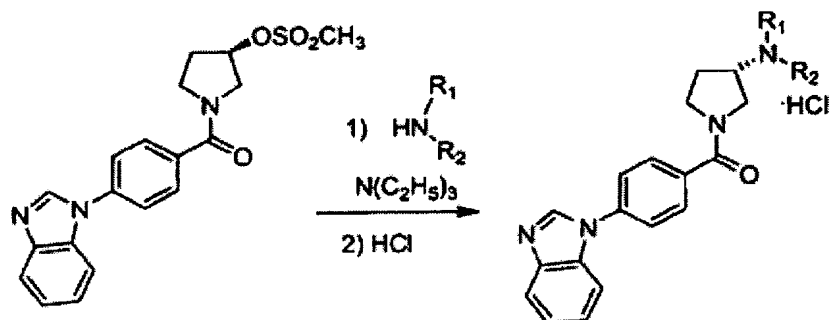


Uma solução de metanossulfonato de (3R)-1-[4-(1H-benzimidazol-1-il)benzoil]pirrolidin-3-ila (0,180 g, 0,467 mmol) em acetonitrila anidra é tratada com pirrolidina (0,332 g, 4,67 mmol) e trietilamina (0,094 g 0,934 mmol) aquecida para a 180°C via radiação por microondas durante 30 minutos. A mistura de reação é concentrada para dar um óleo cru. A purificação deste óleo por cromatografia de coluna flash (sílica, metanol:diclorometano 1:9), seguido por tratamento com HCl etéreo, rende o produto titular como um sólido amarelo, 0,147 g (79% rendimento) identificado por análises de RMN e espectroscopia de massa. EM [361,1 m/e (M+H)].

20

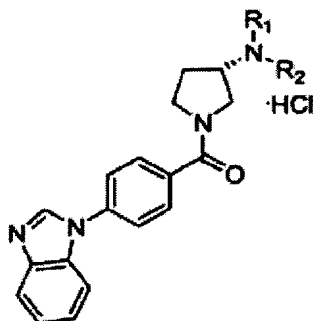
EXEMPLO 6 a 13

Preparação dos Compostos cloridrato de 1-(4-
{[(3S)-[3-amino-pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-(1H-
benzimidazol



Usando o mesmo procedimento descrito no Exemplo 5 e empregando a amina adequada, obtém-se os compostos mostrados na Tabela 1, identificados por análises de RMN e espectroscopia de massa.

TABELA I

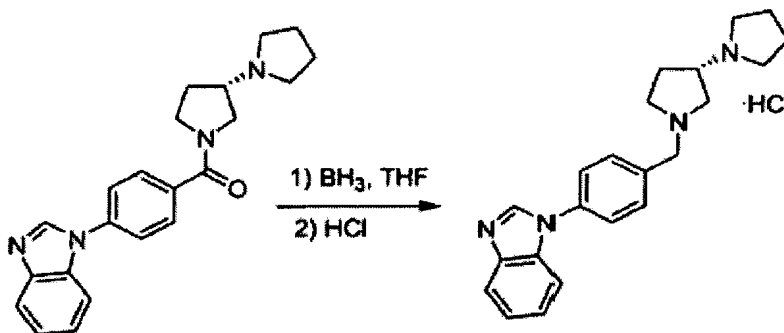


<u>Ex n°</u>	<u>HNR₁R₂</u>	<u>m/z [M+H]</u>
6	(R)-2- metilpirrolidina	375,3
7	(S)-2-	375,3

	metilpirrolidina	
8	3-metilpiperidina	389,3
9	4-metilpiperidina	389,3
10	4-metilpiperazina	390,3
11	azepano	389,3
12	2-metilpiperidina	389,0
13	piperidina	375,2

EXEMPLO 14

Preparação de cloridrato de (3'S)-1'-[4(1H-benzimidazol-1-il)benzil]-1,3'-bipirrolidina

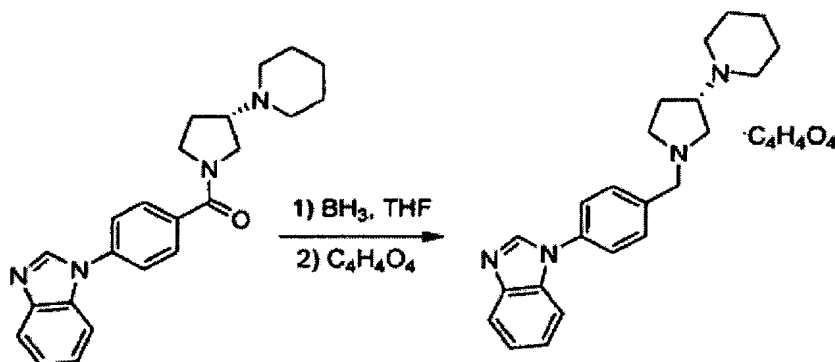


Uma solução de (3'S)-1'-[4(1H-benzimidazol-1-il)benzil]-1,3'-bipirrolidina (0,041 g), 0,113 mmol) em THF é tratada com Borano-THF 1,0 M (0,098 g, 1,13 mmol) a temperatura ambiente, agitada por 12 horas e concentrada sob vácuo. O resíduo resultante é dissolvido em metanol, e tratado com HCl-Et₂O 1,0 M (0,004 g 0,113 mmol), aquecida à temperatura de refluxo por 3 horas e concentrada sob vácuo rendendo um resíduo oleoso. O resíduo é dissolvido em CH₂Cl₂, lavado com solução de NaHCO₃ saturada, seco sobre

MgSO₄ e concentrado *in vácuo*. A purificação do concentrado por cromatografia de coluna flash (sílica, 2% NH₄OH:MeOH:CH₂Cl₂ 5:3:95) seguido por tratamento com HCl etéreo, propicia o produto titular como um sólido amarelo, 0,036 g (65% rendimento) identificado por análise de RMN e espectroscopia de massa EM [347,2 m/e (M+H)].

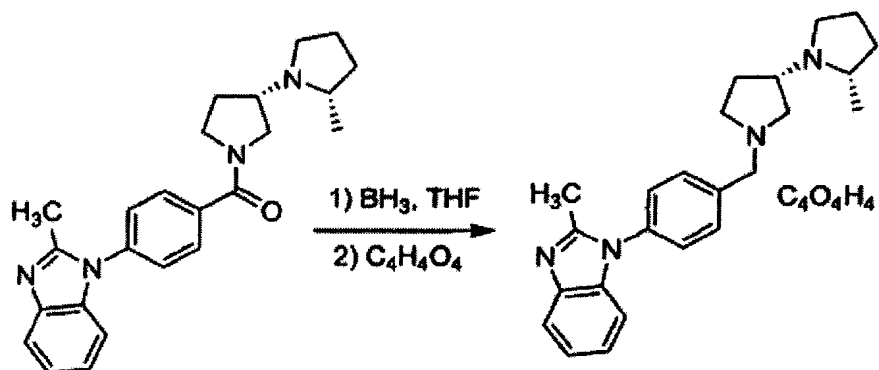
EXEMPLO 15

Preparação de sal (1-(4-[[[(3S)-3-piperidin-1-ilpirrolidin-1-il]metil}fenil)-1H-benzimidazol de ácido fumárico



Usando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 14 e empregando-se (1-(4-[[[(3S)-3-piperidin-1-ilpirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-1H-benzimidazol como material de partida e ácido fumárico, foi obtido o composto titular identificado por análises de RMN e espectroscopia de massa. EM [361,2 m/e (M+H)].

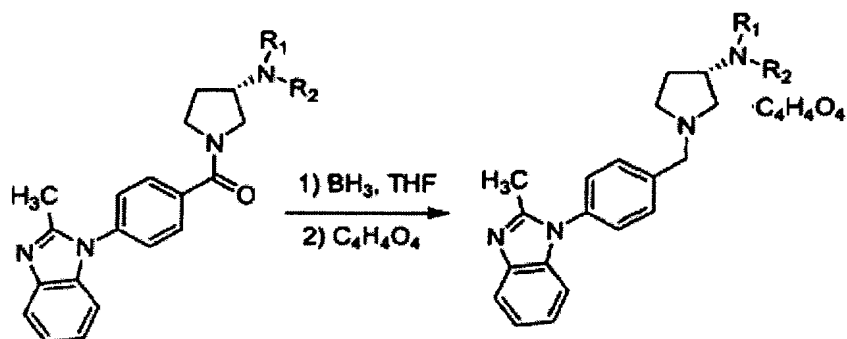
EXEMPLO 16



Uma solução de (2S,3'S)-2-metil-1'-[4-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)benzoil]-1,3'-bipirrolidina (0,093 g 0,239 mmol) em Tetraidrofurano, é tratada com Borano-THF 1,0M (0,098 g, 2,39 mmol) a temperatura ambiente agitada por 12 horas e concentrada sob vácuo. O resíduo resultante é dissolvido em metanol e tratado com HCl-Et₂O 1,0M (0,004g 0,113 mmol) aquecido ao refluxo por 3 horas e concentrado sob vácuo rendendo um resíduo oleoso. O resíduo é dissolvido em CH₂Cl₂, lavado com solução de NaHCO₃, seco sobre MgSO₄ e concentrado *in vacuo*. A purificação do concentrado por cromatografia de coluna flash (sílica, 2% NH₄OH:metanol:CH₂Cl₂ 5:3:95) seguido por tratamento com ácido fumárico rende o produto titular como um sólido amarelo, 0,034 g (38% de rendimento) identificado por análises de RMN e espectroscopia de massa. EM [375,2 m/e (M+H)].

EXEMPLOS 17 a 18

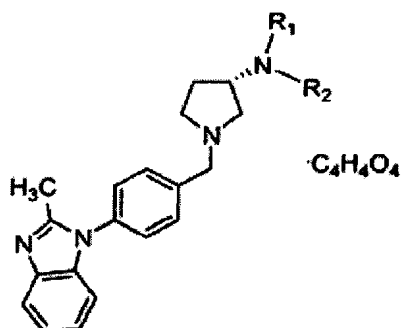
Preparação de Compostos de sal (1-(4-[[3S]-3-amino-pirrolidin-1-il]metil}fenil)-1H-benzimidazol de ácido fumárico



Usando procedimento igual ao descrito no Exemplo 16, e empregando-se a amina adequada, foram obtidos os compostos mostrados na Tabela II e identificados por análises de RMN e espectroscopia de massa.

5

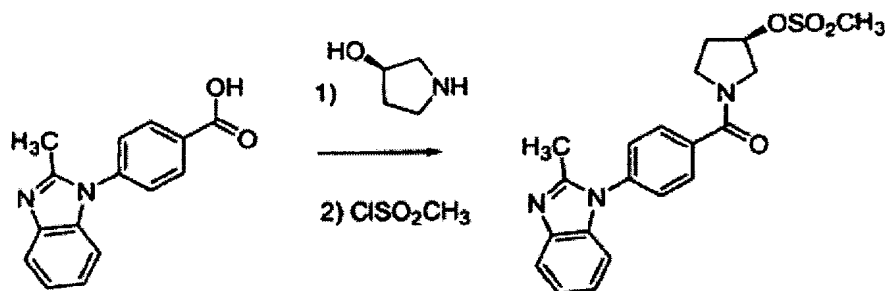
TABELA II



<u>Exemplo n°</u>	<u>HNR₁R₂</u>	<u>m/z [M+H]</u>
17	pirrolidina	361,2
18	azepano	389,2

EXEMPLO 19

Preparação de metanossulfonato de (3R)-1-[4-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)benzoil]pirrolidin-3-ila

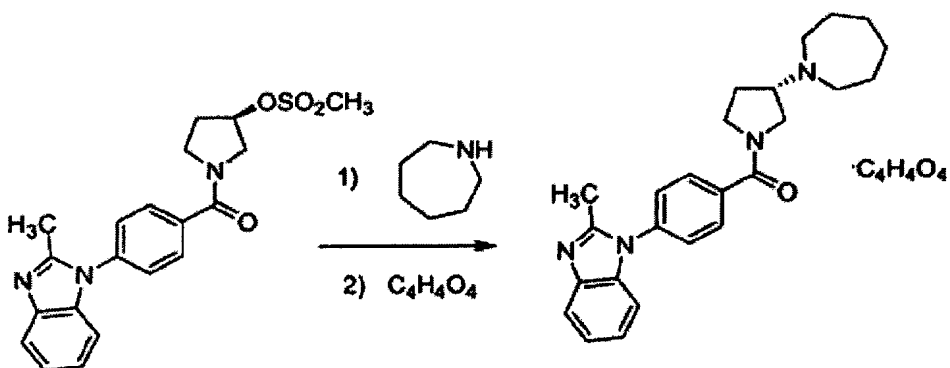


Usando essencialmente, os mesmos procedimentos descritos nos Exemplos 1 a 4 e empregando-se 2-metil-1H-benzimidazol como material de partida, obtém-se o produto titular como um sólido amarelo, identificado por análises de RMN e espectroscopia de massa

MS[400,1 m/e (M+H)]

EXEMPLO 20

Preparação de sal 1-(4-[[(3S)-3-azepan-1-ilpirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-2-metil-1H-benzimidazol de ácido fumárico



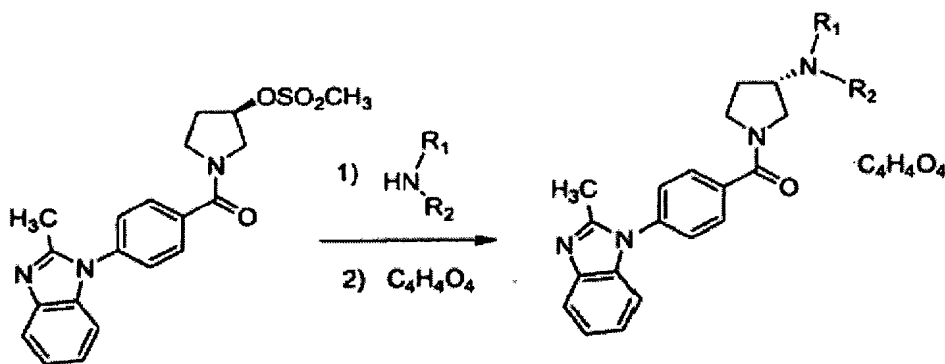
Uma solução de metanossulfonato de (3R)-1-[4-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)benzoil]pirrolidin-3-ila (0,100 g, 0,250 mmol) em acetonitrila anidra é tratada com azepano

(0,248 g, 2,5 mmol) e trietilamina (0,051 g 0,5 mmol) aquecida para 180°C por meio de irradiação de microondas durante 10 minutos. A mistura de reação é concentrada párea dar um óleo cru. A purificação do óleo por cromatografia de
 5 coluna flash (sílica, metanol:diclorometano 1:9), seguido por tratamento com ácido fumárico rende o produto como um sólido amarelo 0,054 g (54% de rendimento) identificado por análises de RMN e espectroscopia de massa EM [403,3 m/e (M+H)].

10

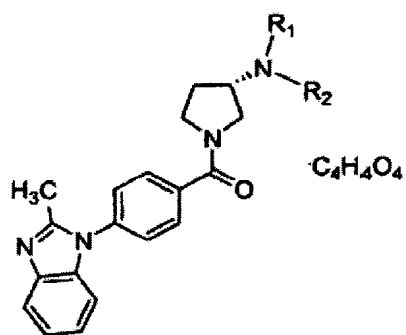
EXEMPLOS 21 a 28

Preparação de sal 1-(4-[(3S)-3-amino-pirrolidin-1-il]carbonil}fenil)-2-metil-1H-benzimidazol de ácido fumárico



Usando essencialmente o mesmo procedimento
 15 descrito no Exemplo 19 e, empregando-se a amina necessária, foram obtidos os compostos mostrados na Tabela III e identificados por análises de RMN e espectroscopia de massa

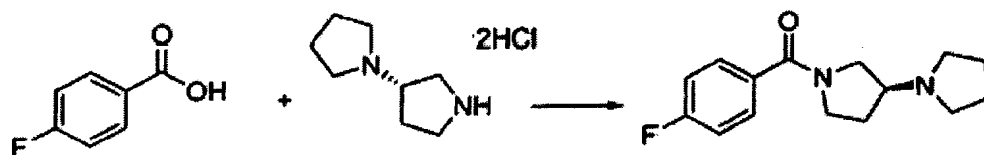
TABELA III



<u>Exemplo n°</u>	<u>HNR1R2</u>	<u>m/z [M+H]</u>
21	(R)-2- metilpirrolidina	389,0
22	(S)-2- metilpirrolidina	389,0
23	2-metilpiperidina	403,0
24	3-metilpiperidina	403,0
25	4-metilpiperidina	403,0
26	4-metilpiperazina	404,2
27	pirrolidina	374,4
28	piperidina	375,4

EXEMPLO 29

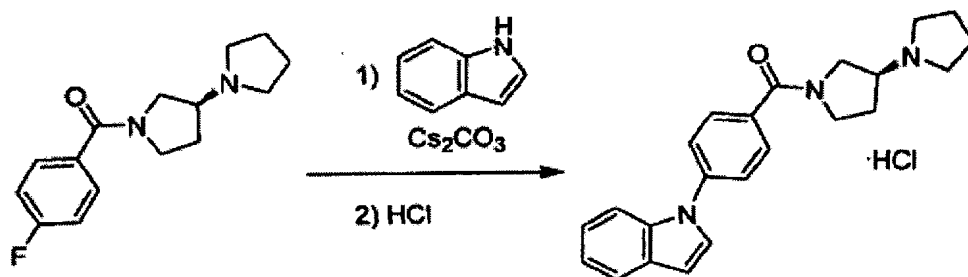
Preparação de (S)-1,3'-bipirrolidin-1'-il(4-fluorfenil)metanona



Uma solução de ácido 4-fluorbenzóico (3,5 g 24,98 mmol) e DMF é tratada com dicloridrato de (S)-(-1,3'-bipirrolidina (10,65g, 49,96 mmol), trietilamina (12,64 g, 124,90 mmol), 1-etil-3(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (5,75 g 28,98 mmol) e N-hidroxibenzotriazol (4,05 g 29,98 mmol) agitada a temperatura ambiente por 16 horas e concentrada *in vacuo*. O resíduo resultante é dividido entre CH₂Cl₂ e H₂O. A fase orgânica é separada, lavada em seqüência com NaHCO₃ saturado, e salmoura seco sobre MgSO₄ e concentrado. O concentrado é absorvido em sílica e purificado por cromatografia de coluna flash (metanol a 10% em CH₂Cl₂) conferindo o produto titular, identificado por análises de RMN e espectroscopia de massa.

EXEMPLO 30

Preparação de cloridrato de (3'S)-1'-[4-(1H-indol-1-il)benzoil]-1,3'-bipirrolidina

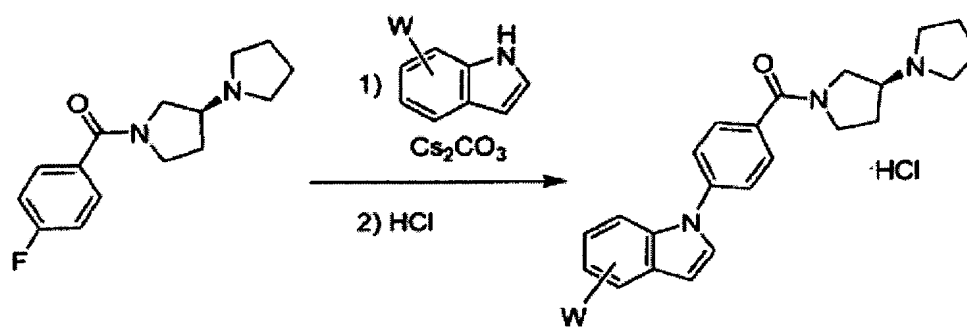


Uma solução de (S)-1,3'-bipirrolidin-1'-il(4-fluorfenil)metanona (0,060 g, 0,23 mmol), indol (0,0269 g, 0,23 mmol) e carbonato de cézio (0,0945 g, 0,29 mmol) em THF é aquecida em um tubo vedado a 160°C por 16 horas, A mistura de reação é concentrada *in vacuo*. O resíduo resultante é

dividido entre CH_2Cl_2 e água. A fase e CH_2Cl_2 é separada, seca sobre MgSO_4 e concentrada *in vacuo*. O concentrado é purificado por HPLC, seguido por tratamento com HCl etéreo rendendo o produto do título como um sólido castanho, identificado por análises de RMN e espectroscopia de massa. MS [M+H] 360,2

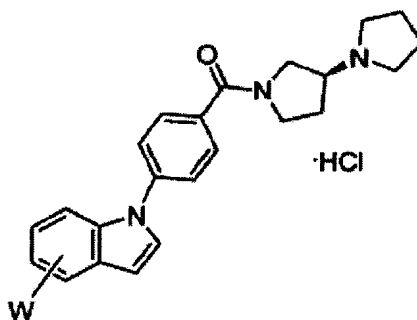
EXEMPLOS 31 a 39

Preparação de Compostos Cloridrato de (3'S)-1'[4-(1H-indol-1-il)benzoil]-1,3'-bipirrolidina



10 Usando essencialmente o mesmo procedimento descrito no Exemplo 30 e empregando-se o 1H-indol apropriado, são obtidos os compostos ilustrados na Tabela IV e identificados por RMN e espectroscopia de massa.

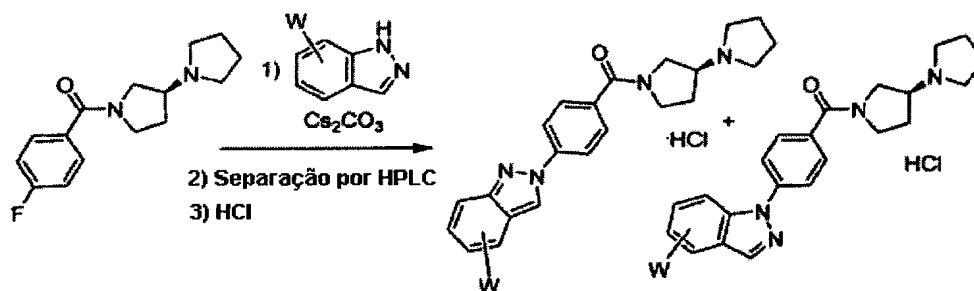
TABELA IV



<u>Exemplo n°</u>	<u>W</u>	<u>m/z [M+H]</u>
31	4-flúor	378,2
32	4-cloro	394,2
33	5-metóxi	390,2
34	7-cloro	394,2
35	5-bromo	438,1
36	5-ciano	385,2
37	5-flúor	378,2
38	2-metil	374,2
39	7-flúor	378,2

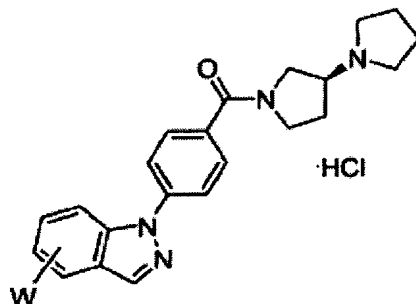
EXEMPLOS 40 a 45

Preparação de Compostos cloridrato de (3'S)-1'-[4-(indazolil)benzoil]-1,3'-bipirrolidina



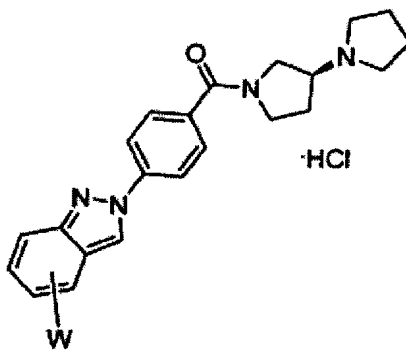
Usando essencialmente o mesmo procedimento
 5 descrito no Exemplo 30 e empregando-se o indazol apropriado,
 seguinte à separação por HPLC dos isômeros constitucionais,
 são obtidos os compostos ilustrados na Tabela V e VI,
 identificados por RMN e espectroscopia de massa.

TABELA V



Exemplo n ^o	W	m/z [M+H]
40	5-flúor	379,2
41	6-flúor	379,2
42	5-ciano	386,2

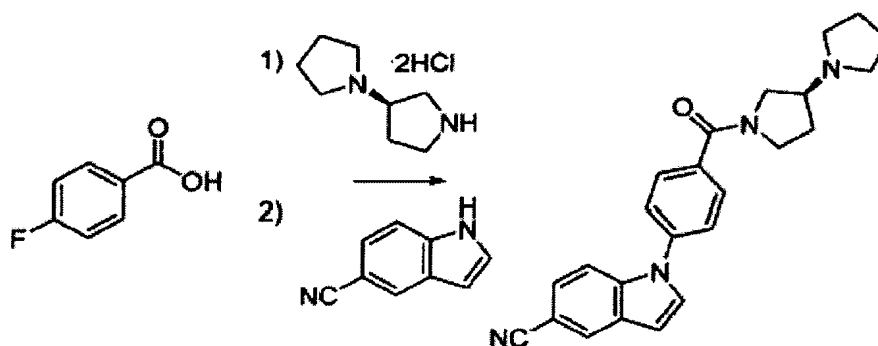
TABELA VI



Exemplo n ^o	W	m/z [M+H]
43	5-ciano	386,2
44	6-flúor	379,2
45	5-flúor	379,2

EXEMPLO 46

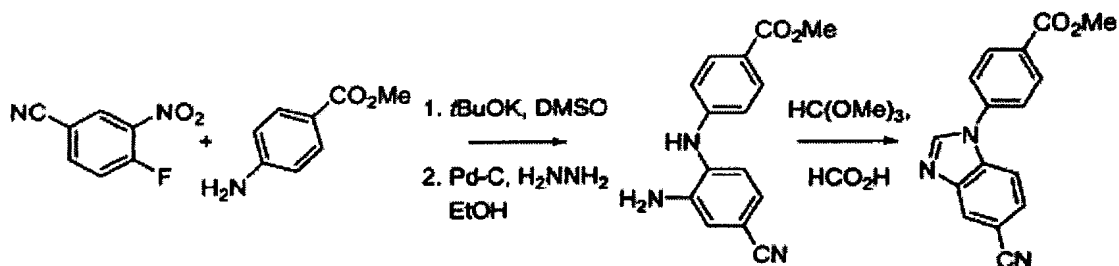
Preparação de 1-{4-[(3'R)-1,3-bipirrolidin-1'-ilcarbonil]fenil}-1H-indol-5-carbonitrila



Usando essencialmente o mesmo procedimento
5 descrito nos Exemplos 29 e 30, e empregando-se dicloridrato
de (R)-1,3'-bipirrolidina e 1-H-indol-5-carbonitrila, obtém-
se o composto titular identificado por análises de RMN e
espectroscopia de massa.

EXEMPLO 47

10 Preparação de 4-(5-ciano-1H-benzimidazol-1-il)benzoato de metila

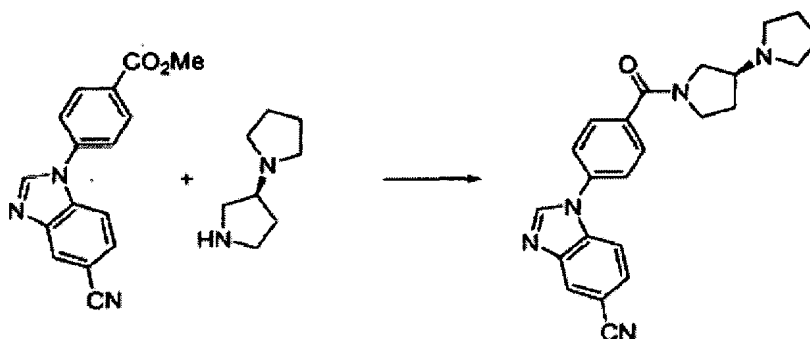


Uma mistura de 4-flúor-3-nitrobenzonitrila (2,00 g, 12,4 mmol) e 4-aminobenzoato de metila (1,94 g, 12,83 mmol) em DMSO (40 mL) foi resfriada em um banho de gelo, adicionando-se terc-butóxido de potássio (2,96 g, 26,38 mmol) durante 15 minutos. A mistura de reação foi deixada agitar a temperatura ambiente por 3 horas. A mistura de reação foi resfriada bruscamente com gelo, recuperando-se o produto sólido por filtração, lavado com água e seco sob vácuo rendendo 2,4 g (68%) de 4-[(4-ciano-2-nitrofenil)amino]benzoato de metila. Para uma solução de 4-[(4-ciano-2-nitrofenil)amino]benzoato de metila (0,2 g, 0,67 mmol) em etanol (4 mL) adicionou-se paládio em carvão (10% em peso, 0,06 g) e hidrazina hidratada (0,13 g, 2,60 mmol) sendo a mistura de reação aquecida ao refluxo por 2 horas. A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente, filtrada através de celite sendo o solvente evaporado. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila, lavado com água, seco (Na_2SO_4) e evaporado sob pressão reduzida rendendo um óleo cru. Para uma solução do óleo em ortoformiato de trimetila (10 mL) adicionou-se ácido fórmico (0,31 g, 7,7 mmol, 3 eq.) e a mistura de reação foi aquecida ao refluxo por 2 horas. A mistura de reação foi resfriada a temperatura ambiente e o solvente evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido entre água e acetato de etila, sendo seca a camada orgânica (Na_2SO_4) com evaporação rendendo um sólido cru. A purificação por cromatografia em coluna flash (sílica, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 98:2) rendeu 0,12 g (63% de

4-(5-ciano-1H-benzimidazol-1-il)benzoato de metila.
EM[M+H] 277.

EXEMPLO 48

Preparação de fumarato de 1-(4-[3'S)-1,3'-
5 bipirrolidin-1'-ilcarbonil]fenil}-1H-benzimidazol-5-
carbonitrila



Empregando-se 4-(5-ciano-1H-benzimidazol-1-
il)benzoato de metila e seguindo essencialmente os mesmos
procedimentos descritos no Exemplo 1 (MÉTODOS B) para
10 hidrólise do éster benzóico e Exemplo 28 para acoplamento de
dicloridrato de (S)-1,3'-bipirrolidina, seguido por conversão
do sal de fumarato, obteve-se o composto titular como um
sólido branco identificado por análises de RMN e
espectroscopia de massa RMN. EM [M+H] 386,05.

15

EXEMPLO 49

Avaliação da ligação de metil histamina em
linhagem de célula do receptor de histamina 3 (H3)

A afinidade dos compostos de teste para o
receptor de histamina 3 (H₃) é avaliada do modo a seguir.

Células HEK293T estavelmente transfectadas são cultivadas em DMEM contendo 10% de fBS inativado pelo calor a 10% e G-418 (500 ug/mL). As células são raspadas da placa, transferidas para tubos centrífugos, lavadas uma vez em PBS por 5 centrifugação em uma centrífuga Sorvall RT7 Plus (2000 rpm, 10 minutos, 4°C). Os precipitados resultantes são armazenados a -80°C até o uso. As células são ressuspensas em tampão (50 mM de Tris pH = 7,5) colocadas em um homogeneizador Dounce, com dez revoluções para homogeneizar 10 as células. A homogeneização é girada por centrifugação (Sorvall RT7 Plus, 1800 rpm, 10 minutos, 4°C). O sobrenadante é colocado em um tubo Corex e girado por centrifugação (Sorval RC 5c Plus, 17.000 rpm, 20 minutos, 4°C). O precipitado é ressuspenso em tampão de Tris (50 mM, 15 pH 7,5). Determina-se a concentração de proteína (ug/ul) usando a Determinação de Proteína Micro-BCA. O ensaio de ligação é fixado em uma placa de microtítulo de 96 poços em um volume total de 250 uL. A ligação não específica é determinada na presença de ("clobenpropit") de 10 uM. A 20 concentração final do radioligante é de 1 nM. O composto de teste é diluído serialmente usando o Beckman Biomek2000 até uma faixa final aproximada de 100 uM a 100 pM. As membranas são suspensas em tampão, homogeneizadas com 2 lances de dez segundos usando um homogeneizador mecânico Vitris ajustado 25 potência 5. Foram adicionadas dez µg de membranas para cada poço. Seguinte a uma hora de incubação a 30°C a reação é completada por adição de tampão resfriado em gelo e rápida filtração com um Packard Filtermate Harvester por meio de um

filtro Gf/B pré-embebido em PEI a 1% por uma hora. A placa é seca por uma hora a 37°C e 60 µL. Adiciona-se Microscint Scintillant para cada poço. Mede-se o CPM por poço em um Packard Top Count NXT. Os valores Ki são determinados em nM. O KI é calculado do IC₅₀ (ou seja, a concentração do ligante de competição que desloca 50% da ligação específica do radioligante.). Os valores CPM são expressos como % de ligação específica e plotados versus concentração do composto. É ajustada uma curva usando um ajuste logístico de quatro parâmetros e determina-se o valor IC₅₀. O Ki é calculado deste, usando a equação de Cheng-Prusoff: $pK_i = IC_{50}/1 + (L/K_d)$ em que L = concentração do radioligante livre usado no ensaio, e Kd é a constante de dissociação do radioligante para o receptor. L é determinado para cada experimento contando-se uma alíquota do radioligante diluído (correspondente ao adicionado para cada poço) e o Kd foi determinado previamente sob condições idênticas para esta linha de célula / radioligante.

20 Ensaio AMP cíclico para atividade de antagonismo do receptor de histamina H3

Células H3 estáveis são mantidas em frasco de cultura de tecido em DMEM com alto teor de glicose, FBS a 10%, 1X pen/strep, 500 ug/mL de GY18, até realizar o experimento. O meio de cultura é removido e as células lavadas duas vezes com PBS w/ Ca⁺⁺ e Mg⁺⁺ mais 500 µM de IBMX. As células são a seguir destacadas batendo-se levemente na lateral do frasco sendo ressuspensas no mesmo tampão. São incubadas 2.000 células/poço com 1µM de

histamina mais 10 μM de forskolin mais variadas concentrações de compostos em um volume total de 30 μL em placas de 96 poços durante 30 minutos a 30°C. As concentrações finais do composto de teste variam de 10 a 4 M a 10 a 9,5 M em diluições de log total. Os níveis de AMP cíclico são medidos usando-se um kit HitHunter cAMP da Discoverx, cat. n° 900041 de acordo com a instrução do fabricante. São detectados os sinais de quimiluminescência usando-se Top Count (Packard). Os níveis de AMP cíclico no controle das células que receberam 10 μM de forskolin mais 100 nM de histamina são considerados 0% e nas células que receberam 10 μM de forskolin mais 100 nM de histamina mais 1 μM de "(clobenpropit)" são considerados 100%. Os dados são expressos como % de controle e analisados usando software Prizm. Os valores Kb são calculados usando a seguinte equação: $KB = EC_{50}$ ou $IC_{50}/[1 + (\text{ligante}/Kd)]$. Os dados demonstram-se na Tabela VIII abaixo:

Para Tabela VII

- 20 A = \leq 10nM
B = 10,1 nM - 25,0 nM
C = 25,1 nM - 50,0 nM
D = 50,1 nM - 100 nM
E = > 100 nM

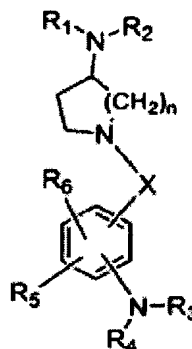
TABELA VII

<u>Exemplo n°</u>	<u>Ki de ligação a H3</u> <u>(nM)</u>	<u>cAMP Kb (nM)</u>
2	A	A
5	A	C
6	B	
7	A	A
8	A	
9	E	
10	E	
11	A	A
12	C	
13	A	
14	A	
15	A	
17	A	
18	A	
20	A	
21	A	A
22	A	A
23	A	
24	A	A
25	V	
26	E	
27	A	A
28	A	A
30	A	

31	A	A
32	A	
33	A	A
34	A	
35	A	
36	A	A
37	A	A
38	A	
39	A	A
40	A	
41	B	
42	A	
43	A	
44	A	
45	A	
46	A	
48	C	

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula I



(I)

caracterizado pelo fato de que:

X é CO, CH₂ ou SO_m,

5 n é um número inteiro de 1, 2 ou 3,

m é 0 ou um número inteiro de 1 ou 2,

R₁ e R₂ são cada qual, independentemente, H ou um grupo alquila opcionalmente substituído ou R₁ e R₂ podem ser considerados juntos com o átomo ao qual eles estão ligados para formar um anel de 4 a 7 membros opcionalmente substituído, contendo opcionalmente um ou dois heteroátomos adicionais selecionados dentre N, O ou S,

R₃ e R₄ são considerados junto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar um sistema de anel de 9 a 15 membros, policíclico fundido opcionalmente substituído, contendo opcionalmente, um a três heteroátomos adicionais selecionados dentre N, O ou S,

R_5 e R_6 são cada qual, independentemente, H, halogênio, OR_8 ou um grupo alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, ciclo-heteroalquila, arila, ou heteroarila, sendo cada qual, opcionalmente substituído,

5 R_8 é H ou um grupo alquila opcionalmente substituído ou

um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, 10 **caracterizado** pelo fato de que X é CO ou CH_2 .

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2 **caracterizado** pelo fato de que n é 1.

4. Composto, de acordo com quaisquer reivindicações 1 a 3, **caracterizado** pelo fato de R_5 e R_6 são 15 cada qual, independentemente, H ou halogênio.

5. Composto, de acordo com quaisquer reivindicações 1 a 4, **caracterizado** pelo fato de que R_1 e R_2 são considerados junto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar um anel de 5, 6 ou 7 membros 20 opcionalmente substituído.

6. Composto, de acordo com quaisquer reivindicações 1 a 4, **caracterizado** pelo fato de que R_1 e R_2 são considerados junto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar um anel de 5 membros 25 substituído.

7. Composto, de acordo com quaisquer reivindicações 1 a 6, **caracterizado** pelo fato de que R_3 e R_4 são considerados junto com o átomo ao qual eles estão

ligados para formar um anel indol, indazol ou benzimidazol opcionalmente substituído.

8. Composto, de acordo com quaisquer reivindicações 1 a 6, **caracterizado** pelo fato de que R₃ e R₄ são considerados junto com o átomo ao qual eles estão ligados para formar um anel indol ou benzimidazol opcionalmente substituído.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por ser selecionado dentre:

10 1'-[4-(1H-benzimidazol-1-il)benzoil]-1,3'-
bipirrolidina;

(3'S)-1'-[4-(1H-benzimidazol-1-il)benzoil]-1,3'-
bipirrolidina;

(2R,3'S)-1'-[4-(1H-benzimidazol-1-il)benzoil]-2-
15 metil-1,3'-bipirrolidina;

(2S,3'S)-1'-[4-(1H-benzimidazol-1-il)benzoil]-2-
metil-1,3'-bipirrolidina;

1-[4-{{(3S)-3-(3-metilpiperidin-1-il)pirrolidin-1-
il}carbonil}fenil)-1H-benzimidazol;

20 1-[4-{{(3S)-3-(4-metilpiperidin-1-il)pirrolidin-1-
il}carbonil}fenil)-1H-benzimidazol;

1-[4-{{(3S)-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirrolidin-1-
il}carbonil}fenil)-1H-benzimidazol;

25 1-[4-{{(3S)-3-azepan-1-ilpirrolidin-1-
il}carbonil}fenil)-1H-benzimidazol;

1-[4-{{(3S)-3-(2-metilpiperidin-1-il)pirrolidin-1-
il}carbonil}fenil)-1H-benzimidazol;

(2R,3'S)-2-metil-1'-[4-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)benzoil]-1,3'-bipirrolidina;

(2S,3'S)-2-metil-1'-[4-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)benzoil]-1,3'-bipirrolidina;

5 2-metil-1-(4-{{(3S)-3-(2-metilpiperidin-1-il)pirrolidin-1-il}carbonil}fenil)-1H-benzimidazol;

2-metil-1-(4-{{(3S)-3-(3-metilpiperidin-1-il)pirrolidin-1-il}carbonil}fenil)-1H-benzimidazol;

10 2-metil-1-(4-{{(3S)-3-(4-metilpiperidin-1-il)pirrolidin-1-il}carbonil}fenil)-1H-benzimidazol;

2-metil-1-(4-{{(3S)-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirrolidin-1-il}carbonil}fenil)-1H-benzimidazol;

2-metil-1-(4-{{(3S)-3-(4-metilpiperazin-1-il)pirrolidin-1-il}carbonil}fenil)-1H-benzimidazol;

15 (3'S)-1'-[4-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)benzoil]-1,3'-bipirrolidina;

2-metil-1-(4-{{(3S)-3-piperidin-1-ilpirrolidin-1-il}carbonil}fenil)-1H-benzimidazol;

20 1-(4-{{(3S)-3-azepan-1-ilpirrolidin-1-il}carbonil}fenil)-2-metil-1H-benzimidazol;

1-(4-{{(3S)-3-piperidin-1-ilpirrolidin-1-il}carbonil}fenil)-1H-benzimidazol;

(3'S)-1'-[4-1H-benzimidazol-1-il)benzil]-1,3'-bipirrolidina;

25 1-(4-{{(3'S)-1,3'-bipirrolidin-1-il}carbonil}fenil)-1H-indol-5-carbonitrila;

(3'S)-1'[4-(5-bromo-1H-indol-1-il)benzoil]-1,3'-bipirrolidina;

- (3'S)-1'[4-(7-cloro-1H-indol-1-il)benzoil]-1,3'-
bipirrolidina;
- (3'S)-1'[4-(7-flúor-1H-indol-1-il)benzoil]-1,3'-
bipirrolidina;
- 5 (3'S)-1'[4-(5-metóxi-1H-indol-1-il)benzoil]-1,3'-
bipirrolidina;
- (3'S)-1'[4-(4-cloro-1H-indol-1-il)benzoil]-1,3'-
bipirrolidina;
- (3'S)-1'[4-(2-metil-1H-indol-1-il)benzoil]-1,3'-
10 bipirrolidina;
- (3'S)-1'[4-(4-flúor-1H-indol-1-il)benzoil]-1,3'-
bipirrolidina;
- 1[4-{{(3S)-3-piperidin-1-ilpirrolidin-1-
il}metil}fenil)-1H-benzimidazol];
- 15 (3'S)-1'[4-(1H-indol-1-il)benzoil]-1,3'-
bipirrolidina;
- (3'S)-1'[4-(5-flúor-1H-indol-1-il)benzoil]-1,3'-
bipirrolidina;
- (2S,3'S)-2-metil-1'[4-(2-metil-1H-benzimidazol-1-
20 il)benzil]-1,3'-bipirrolidina;
- (3'S)-1'[4-(5-flúor-2H-indazol-2-il)benzoil]-1,3'-
bipirrolidina;
- (3'S)-1'[4-(5-flúor-1H-indazol-1-il)benzoil]-1,3'-
bipirrolidina;
- 25 1-{4-[(3'S)-1,3'-bipirrolidin-1'-
ilcarbonil]fenil}-1H-indazol-5-carbonitrila;
- 2-{4-[(3'S)-1,3'-bipirrolidin-1'-
ilcarbonil]fenil}-2H-indazol-5-carbonitrila;

(3'S)-1'-[4-(6-flúor-1H-indazol-1-il)benzoil]-
1,3'-bipirrolidina;

(3'S)-1'-[4-(6-flúor-2H-indazol-2-il)benzoil]-
1,3'-bipirrolidina;

5 (3'S)-1'-[4-(2-metil-1H-benzimidazol-1-il)benzil]-
1,3'-bipirrolidina;

1-(4-{[(3S)-3-azepan-1-ilpirrolidin-1-
il]metil}fenil)-2-metil-1H-benzimidazol;

10 1-(4-{[(3'S)-1,3'-bipirrolidin-1'-
ilcarbonil}fenil]-1H-benzimidazol-5-carbonitrila;

1-(4-{[(3'R)-1,3'-bipirrolidin-1'-
ilcarbonil}fenil]-1H-indol-5-carbonitrila;

um estereoisômero dos mesmos e um sal
farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

15 10. Uso de um composto de fórmula I, de acordo
com quaisquer reivindicações 1 a 9, ou um estereoisômero
deste ou um sal farmaceuticamente aceitável deste,
caracterizado por ser para o tratamento de um distúrbio do
sistema nervoso central relacionado com o receptor de
20 Histamina-3 ou afetado por este.

11. Uso de um composto de fórmula I, de acordo
com quaisquer reivindicações 1 a 9, ou um estereoisômero
deste ou um sal farmaceuticamente aceitável deste,
caracterizado por ser para produção de um medicamento para o
25 tratamento de um distúrbio do sistema nervoso central
relacionado com o receptor de Histamina-3 ou afetado por
este.

12. Uso de um composto, de acordo com a reivindicação 10 ou 11, **caracterizado** pelo fato de que o dito distúrbio é um distúrbio cognitivo, um distúrbio do desenvolvimento, um distúrbio do sono, ou um distúrbio alimentar.

13. Uso de um composto, de acordo com a reivindicação 10 ou 11, **caracterizado** pelo referido distúrbio ser selecionado do grupo consistindo em: doença de Alzheimer, distúrbio do déficit de atenção, esquizofrenia, narcolepsia e obesidade.

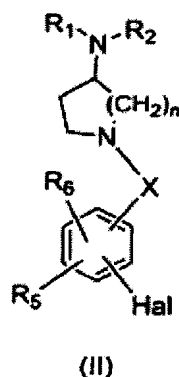
14. Uso do composto, de acordo com a reivindicação 10 ou 11, **caracterizado** pelo referido composto reduzir a hiperatividade de metanfetamina (MAMPH), intensificar a inibição de pré-pulso (PPI), melhorar o reconhecimento social, aumentar a consolidação da memória, melhorar a orientação espacial, aumentar a memória operacional, melhorar a atenção, melhorar a impulsividade, aumentar a perspectiva sensorial, diminuir a psicose ou melhora a fuga por inibição.

15. Uso de um composto de fórmula I, de acordo com quaisquer reivindicações 1 a 9, ou um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, **caracterizado** por ser para a inibição do receptor de H3.

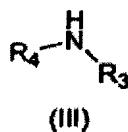
16. Uso de um composto de fórmula I, de acordo com quaisquer reivindicações 1 a 9, ou um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, **caracterizado** por ser para a produção de um medicamento para a inibição do receptor de H3.

17. Composição farmacêutica, **caracterizada** por compreender um veículo farmacêuticamente aceitável e um composto de fórmula I de acordo com quaisquer reivindicações 1 a 9, ou um estereoisômero do mesmo, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

18. Processo para a preparação de um composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por compreender reagir um composto de fórmula II



em que X, n, R₁, R₂, R₅ e R₆ são como descritos para a fórmula I e Hal representa F, Cl, Br ou I com uma amina cíclica de fórmula III



em que R₃ e R₄ são como descritos para a fórmula I na presença de uma base.

RESUMO

"AZACICLILAMINAS N-SUBSTITUÍDAS COMO ANTAGONISTAS
DE HISTAMINA-3"

Trata-se de um composto de fórmula I e o uso do
5 mesmo para o tratamento de um distúrbio do sistema nervoso
central relacionado com o receptor de histamina-3: (i), ou
por ele afetado, sendo que, as variáveis estão descritas no
relatório.