



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

(21) **PI 0614843-3 A2**

(22) Data de Depósito: 21/08/2006
(43) Data da Publicação: 04/12/2012
(RPI 2187)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 263/58
A61K 31/423
A61P 25/00
C07D 295/24

(54) **Título:** DERIVADOS DE PIPERAZINA E PIPERIDINA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA PREPARAR COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, USO DE UM COMPOSTO, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTO

(30) **Prioridade Unionista:** 22/08/2005 EP 05107671.9

(73) **Titular(es):** Solvay Pharmaceuticals B.V.

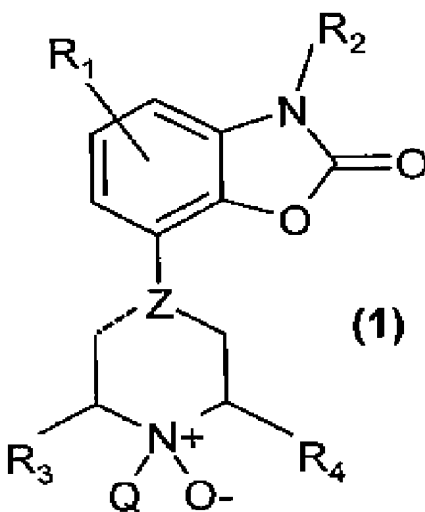
(72) **Inventor(es):** Andrew C. McCreary, Gustaaf J. M. Scharrenburg, Hendrik J. Koster, Marinus Verhage, Mayke B. Hesselink, Peter H. Van Amsterdam, Roelof W. Feenstra, Theodorus S. M. Koopman

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2006065477 de 21/08/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/023141 de 01/03/2007

(57) **Resumo:** DERIVADOS DE PIPERAZINA E PIPERIDINA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA PREPARAR COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, USO DE UM COMPOSTO, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTO. A presente invenção diz respeito a N-óxidos de certos derivados de piperazina e piperidina e a métodos para a preparação destes compostos. A invenção também diz respeito ao uso de compostos divulgados aqui para a fabricação de um medicamento fornecendo um efeito benéfico. Um efeito benéfico é divulgado aqui ou evidente a uma pessoa habilitada na técnica a partir do relatório descritivo e conhecimento geral na técnica. A invenção também diz respeito ao uso de um composto da invenção para a fabricação de um medicamento para tratar ou prevenir uma doença ou condição. Mais particularmente, a invenção diz respeito a um novo uso para o tratamento de uma doença ou condição divulgada aqui ou evidente a uma pessoa habilitada na técnica a partir do relatório descritivo e conhecimento geral na técnica. Em formas de realização dos compostos específicos da invenção divulgados aqui são usados para a fabricação de um medicamento útil no tratamento de distúrbios do CNS, em particular no tratamento de distúrbios de ansiedade, incluindo distúrbio de ansiedade generalizado e distúrbio de pânico, distúrbio obsessivo-compulsivo, agressividade, adicção (incluindo fissura), depressão, autismo, vertigem, esquizofrenia e outros distúrbios psicóticos, mal de parkinson e perturbações de cognição e memória. Os compostos têm a fórmula geral (1), em que os símbolos têm os significados dados no relatório descritivo.



“DERIVADOS DE PIPERAZINA E PIPERIDINA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA PREPARAR COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, USO DE UM COMPOSTO, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTO”

5 A presente invenção diz respeito a N-óxidos de certos derivados de piperazina e piperidina e a métodos para a preparação destes compostos. A invenção também diz respeito ao uso de compostos divulgados aqui para a fabricação de um medicamento fornecendo um efeito benéfico. Um efeito benéfico é divulgado aqui ou evidente a uma pessoa habilitada na

10 técnica a partir do relatório descritivo e conhecimento geral na técnica. A invenção também diz respeito ao uso de um composto da invenção para a fabricação de um medicamento para tratar ou prevenir uma doença ou condição. Mais particularmente, a invenção diz respeito a um novo uso para o tratamento de uma doença ou condição divulgada aqui ou evidente a uma

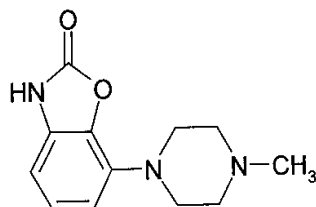
15 pessoa habilitada na técnica a partir do relatório descritivo e conhecimento geral na técnica. Em formas de realização dos compostos específicos da invenção divulgados aqui são usados para a fabricação de um medicamento útil no tratamento de distúrbios do CNS, em particular no tratamento de distúrbios de ansiedade, incluindo distúrbio de ansiedade generalizado e

20 distúrbio de pânico, distúrbio obsessivo-compulsivo, agressividade, adicção (incluindo fissura e recidiva), depressão, autismo, vertigem, esquizofrenia e outros distúrbios psicóticos, mal de Parkinson e outros distúrbios de movimento e perturbações de cognição e memória.

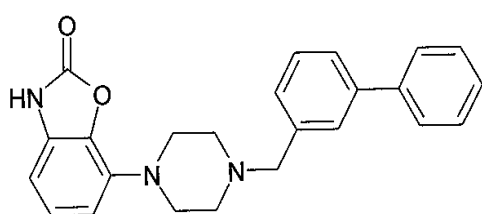
DERIVADOS DE PIPERAZINA & PIPERIDINA PSICOTRÓPICOS

25 Derivados de piperazina e piperidina psicotrópicos são por exemplo conhecidos da WO 97/036893, WO 00/029397 e WO 01/085725. Existem semelhanças estruturais impressionantes entre bifeprunox, SLV308 e SLV318, os protagonistas destes três pedidos de patente. Igualmente impressionantes entretanto, são as diferenças entre suas propriedades

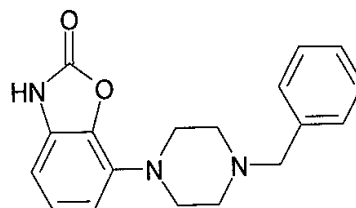
farmacológicas, e conseqüentemente suas possibilidades terapêuticas. Bifeprunox é um agonista parcial de receptor de dopamina-D₂ e um agonista de receptor 5-HT_{1A} de serotonina total, em experiências clínicas como um agente anti-psicótico atípico (ver R. Feenstra *et al.*, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 11, 2345-2349, 2001). SLV318 é um agonista de receptor de dopamina-D₂ total e um agonista de receptor 5-HT_{1A} parcial de serotonina que o potencial como antidepressivo e ansiolítico é correntemente avaliado. SLV308 é um agonista de receptor de dopamina-D₂ parcial e simultaneamente um agonista de receptor 5-HT_{1A} de serotonina total. Ele está em experiências clínicas para o tratamento para mal de Parkinson (ver R. Feenstra *et al.*, Drugs of the future, 26(2), 128-132, 2001).



SLV308



Bifeprunox

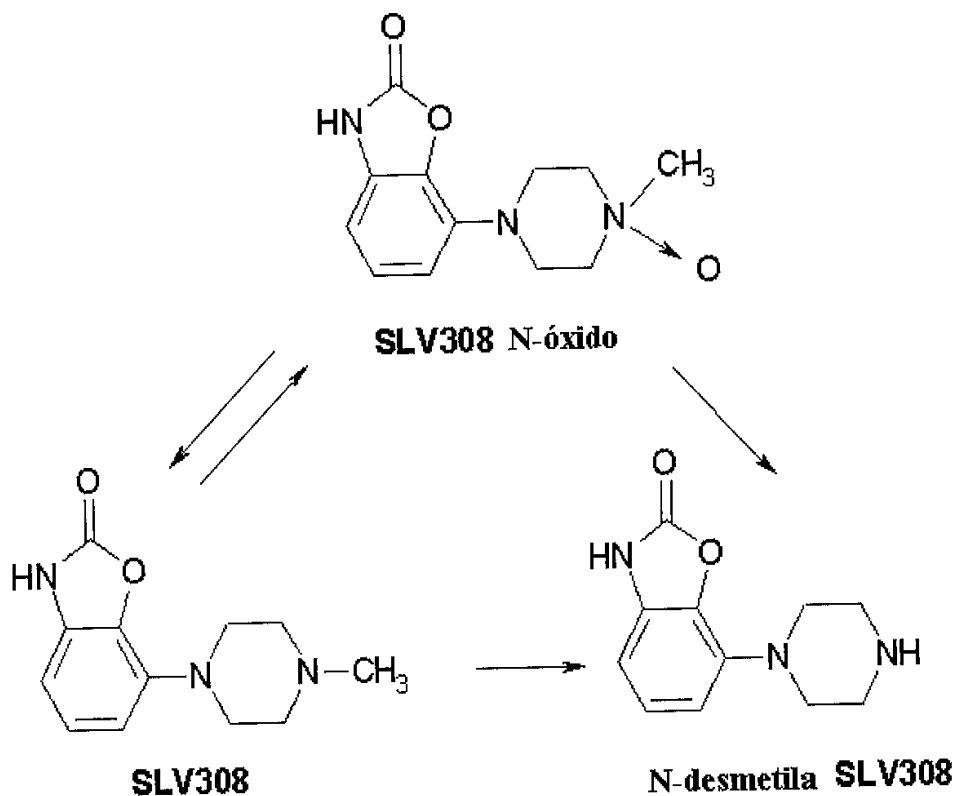


SLV318

Estudos do metabolismo em ratos, macacos e - muito mais tarde - em ser humano, revelou que SLV308 é metabolizado principalmente por intermédio de oxidação seguido por glucuronidação. Mas também seu análogo de N-desmetila e seu N-óxido foram detectados no plasma de todas as três espécies, depois da administração oral de SLV308. Em ser humano, o N-óxido é responsável por aproximadamente 30 % da dose administrada.

No desenvolvimento do medicamento, metabólitos são rotineiramente investigados quanto à atividade, toxicidade etc. Depois foi

demonstrado que o N-óxido de SLV308 foi um metabólito em ser humano, o composto foi sintetizado e triado. Ele apareceu virtualmente inativo *in vitro*: sua afinidade pelos receptores para os quais composto precursor mostrou uma afinidade alta foi muito baixa, ou abaixo do limite de detecção. Estas descobertas confirmaram que neste caso uma das situações mais comuns com um N-óxido ocorreu: desativação metabólica. Os primeiros experimentos *in vivo*, em que o N-óxido foi intravenosamente administrado, pareceram verificar as descobertas *in vitro*: o N-óxido pareceu ter apenas aproximadamente um décimo da atividade do composto precursor. A surpresa veio quando o N-óxido foi testado depois da administração oral: ele depois pareceu ser equipotente com SLV308.



N-ÓXIDOS

N-óxidos são conhecidos desde 1894. Entrementes é muito bem conhecido que N-óxidos são metabólitos de muitas aminas terciárias, e na maioria dos casos também são intermediários entre aminas terciárias e seus

análogos de N-desalquilados. A maioria, mas não todos, os medicamentos de amina terciária dão origem a N-óxidos. Isto é por exemplo o caso com morfina, imipramina, promazina, cinarizina e nicotina, para citar apenas alguns. A extensão à qual N-oxidação ocorre varia de quantidades traço a uma conversão quantitativa próxima. Alguns N-óxidos foram mostrados ser mais potentes do que suas aminas terciárias correspondentes. O exemplo mais famoso destes é clordiazepóxido (Librium[®]), um dos medicamentos o mais freqüentemente usados na medicina psiquiátrica e geral. Em muitos casos adicionais entretanto, N-óxidos foram descobertos ser menos potentes do que suas aminas terciárias correspondentes, e a N-oxidação é o mais comumente considerada ser a desativação metabólica. Embora N-óxidos sejam facilmente reduzidos a suas aminas terciárias correspondentes por meios químicos, no corpo humano isto acontece em graus variados. Alguns N-óxidos sofrem aproximadamente conversão redutiva quantitativa às aminas terciárias correspondentes, em outros casos a conversão é uma mera reação traço ou até mesmo completamente ausente. (M.H. Bickel: "The pharmacology and Biochemistry of N-oxides", Pharmacological Reviews, 21(4), 325-355, 1969).

O ponto principal com respeito a N-óxidos e suas aminas terciárias correspondentes é que tudo é possível: existem exemplos de todos os tipos de extremos, e qualquer coisa entre eles. Aminas terciárias podem ou não dar origem a metabólitos de N-óxido. Quando elas podem, a N-oxidação pode ser uma reação traço ou uma conversão quantitativa. N-óxidos podem ser mais ativos do que suas aminas terciárias correspondentes, menos ativos ou ainda completamente inativos. N-óxidos podem ser reduzidos à aminas terciárias correspondentes ou não. Quando eles são, a reação pode ser um mero traço ou aproximadamente quantitativa.

O N-ÓXIDO DE SLV308

A combinação dos fatos que o N-óxido de SLV308 é inativo *in vitro*, moderadamente ativo *in vivo* quando fornecido intravenosamente, e

virtualmente equipotente *in vivo* quando fornecido oralmente, pode apenas ser explicada de um modo. Portanto, a descoberta de que depois da dosagem oral de ratos com o N-óxido de SLV308, níveis plasmáticos do N-óxido e do composto precursor foram aproximadamente iguais, não foi surpresa.

5 OS N-ÓXIDOS DE BIFEPRUNOX E SLV318

No ser humano, nem bifeprunox nem SLV318 são metabolizados aos seus N-óxidos respectivos. Ou, mais precisamente, estes N-óxidos nunca foram detectados em concentrações significantes no plasma sanguíneo do ser humano depois da administração de bifeprunox ou SLV318.

10 Por esta razão nunca houve um incentivo para sintetizar e estudar estes compostos.....até as descobertas inesperadas com o N-óxido de SLV308.

Os N-óxidos de bifeprunox e SLV318 foram sintetizados e administrados a camundongos, tanto intravenosa quanto oralmente. Sem dúvida, especialmente depois da dosagem oral ambos os compostos provaram
15 ser pró-drogas prototípicas.

DE CAMUNDONGOS E SER HUMANO

Como é o caso no ser humano, SLV318, quando fornecido a camundongos, intravenosa ou oralmente, não dá origem a uma quantidade
20 diferente: no ser humano o N-óxido é um metabólito principal, mas em camundongos esta conversão aparentemente não ocorre. O oposto é o caso com bifeprunox: em camundongos o composto é significantemente oxidado ao N-óxido, enquanto que no ser humano esta via parece ser irrelevante.

FARMACODINÂMICA

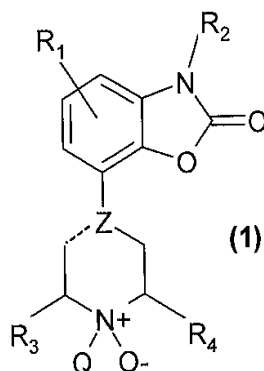
25 Desde Paracelsus (*'Sola dosis facit venenum'*) no geral é aceito que efeitos terapêuticos assim como tóxicos de medicamentos são relacionados à sua concentração nos sítios alvo relevantes. Porque em geral os últimos não são facilmente acessíveis, níveis de plasma sanguíneo são usados como aproximações de concentrações de medicamento relevantes. Durante o

desenvolvimento de medicamento concentrações plasmáticas tornam-se conhecidas que são o limite inferior para a eficácia, e também concentrações em que efeitos colaterais começaram a tornar evidentes. Em situações ideais as duas concentrações são até agora separadas deste modo é fácil administrar o medicamento em um tal modo que seja eficaz, no entanto não dão origem a efeitos colaterais. Na realidade, situações são dificilmente sempre ideais, e a maioria dos medicamentos mostra efeitos colaterais. Na maioria dos casos a ocorrência de efeitos colaterais pode estar ligada a concentrações plasmáticas de pico excedendo ao nível mais baixo associado com a ocorrência de efeitos colaterais.

A descoberta casual de que metabólitos de N-óxido de certos derivados de piperazina e piperidina, inativos por si só, são aproximadamente convertidos quantitativamente nos compostos de amina terciária correspondentes quando fornecidos oralmente, criada a oportunidade para usá-los como 'pró-drogas, oferecendo as benefícios clínicos de uma duração prolongada de ação e uma concentração plasmática de pico cego, levando a um perfil de efeito colateral realçado.

A presente invenção diz respeito a compostos da fórmula geral

(1):



20

em que:

- R₁ é hidrogênio, halogênio, alquil(C₁₋₃), CN, CF₃, OCF₃, SCF₃, alcóxi(C₁₋₃), amino ou mono- ou di alquil(C₁₋₃) amino substituído, ou hidróxi,

- - - Z representa =C ou -N,
- R₂ é hidrogênio ou alquil(C₁₋₃),
- R₃ e R₄ independentemente representam H ou alquil(C₁₋₃),

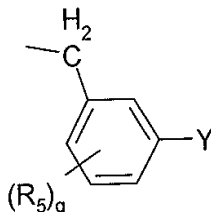
ou

5 R₃ e R₄ juntos podem formar uma ponte de 2 ou 3 átomos de C,

- Q é metila, etila ou ciclopropilmetila que grupos etila ou ciclopropilmetila são opcionalmente substituídos com um ou mais átomos de flúor, ou

10 Q é benzila ou 2-, 3- ou 4-piridilmetila, grupos estes que são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes do grupo halogênio, nitro, ciano, amino, mono- ou dialquil(C₁₋₃)amino, alcóxi(C₁₋₃), CF₃, OCF₃, SCF₃, alquil(C₁₋₃), alquil(C₁₋₃)sulfonila ou hidroxila, ou

Q é um grupo da fórmula:



15 em que:

- R₅ é halogênio, hidróxi, alcóxi(C₁₋₃) ou alquil(C₁₋₃), e q é 0, 1, 2 ou 3

- Y é fenila, furanila ou tienila, grupos estes que podem ser substituídos com 1 a 3 substituintes do grupo hidróxi, halogênio, alcóxi(C₁₋₃), alquil(C₁₋₃), ciano, aminocarbonila, mono- ou dialquil(C₁₋₃)aminocarbonila, e tautômeros, estereoisômeros, sais, hidratos e solvatos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

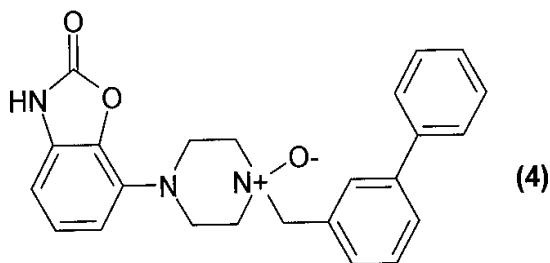
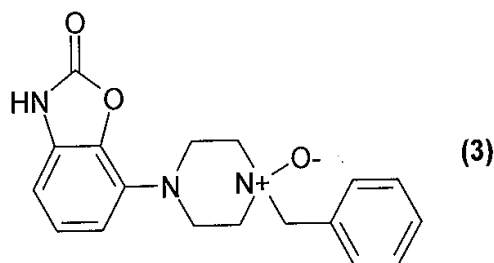
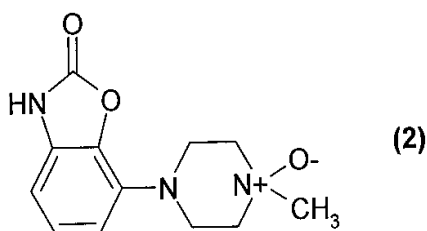
25 A invenção diz respeito a racematos, misturas de diastereômeros e os estereoisômeros individuais dos compostos tendo a fórmula (1), assim como a e hidratos e solvatos destes. 'Alquil(C₁₋₃)' significa

‘metila, etila, n-propila ou isopropila’.

Compostos preferidos de acordo com a invenção são compostos da fórmula (1) em que R₁, R₂, R₃ e R₄ são hidrogênio, e ‘- - -Z’ e Q têm os significados acima, e tautômeros, estereoisômeros, sais, hidratos e solvatos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

Especialmente preferidos são os compostos em que R₁, R₂, R₃ e R₄ são hidrogênio, e ‘- - -Z’ representa -N e Q é metila, etila, benzila ou (1,1’-bifenil)-3-il-metila, e tautômeros, estereoisômeros, sais, hidratos e solvatos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

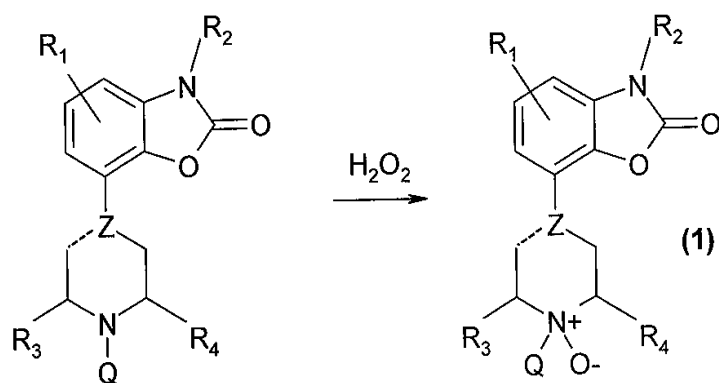
Os mais preferidos são os compostos em que Q é metila, benzila ou (1,1’-bifenil)-3-il-metila, os N-óxidos de SLV308, SLV318 e bifeprunox respectivamente, assim representados pelas fórmulas (2 a 4):



ASPECTOS GERAIS DA SÍNTESE

A síntese de compostos tendo a fórmula (I) é esboçada no

Esquema 1:



A seleção dos procedimentos sintéticos particulares depende de fatores conhecidos àqueles habilitados na técnica tais como a compatibilidade de grupos funcionais com os reagentes usados, a possibilidade para usar grupos de proteção, catalisadores, reagentes de
 5 ativação e ligação e as últimas características estruturais presentes no composto final que é preparado.

Sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser obtidos usando procedimentos padrão bem conhecidos na técnica, por exemplo misturando-se um composto da presente invenção com um ácido adequado, por exemplo um
 10 ácido inorgânico ou um ácido orgânico. Sais preferidos dos compostos da invenção são mesilatos.

PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS

A presente invenção diz respeito a composições farmacêuticas contendo N-óxidos de certos derivados de piperazina e piperidina, ou sais
 15 farmaceuticamente aceitáveis destes, como ingredientes ativos.

Para o uso clínico, os compostos da invenção são formulados em uma formulação farmacêutica para oral, intravenosa, subcutânea, traqueal, brônquica, intranasal, pulmonar, transdérmica, bucal, retal, parenteral ou
 20 compostos da invenção em mistura com um adjuvante, diluente e/ou carreador farmaceuticamente aceitáveis.

A quantidade total de ingredientes ativos adequadamente está na faixa de cerca de 0,1 % (p/p) a cerca de 95 % (p/p) da formulação,

adequadamente de 0,5 % a 50 % (p/p) e preferivelmente de 1 % a 25 % (p/p).

Na preparação das formulações farmacêuticas da presente invenção os ingredientes ativos podem ser misturados com ingredientes sólidos, em pó, tais como lactose, sacarose, sorbitol, manitol, amido, amilopectina, derivados de celulose, gelatina, ou um outro ingrediente adequado, assim como com agentes desintegrantes e agentes lubrificantes tais como estearato de magnésio, estearato de cálcio, estearil fumarato de sódio e ceras de polietileno glicol. A mistura depois pode ser processada em grânulos ou comprimida em tabletes.

Os ingredientes ativos podem ser separadamente pré misturados com os outros ingredientes não ativos, antes de serem misturados para formar uma formulação. Os ingredientes ativos também podem ser misturados entre si, antes de serem misturados com os ingredientes não ativos para formar uma formulação.

Cápsulas de gelatina mole podem ser preparadas com cápsulas contendo uma mistura dos ingredientes ativos da invenção, óleo vegetal, gordura, ou outro veículo adequado para cápsulas de gelatina mole. Cápsulas de gelatina dura podem conter grânulos dos ingredientes ativos. Cápsulas de gelatina dura também podem conter os ingredientes ativos em combinação com ingredientes em pó sólidos tais como lactose, sacarose, sorbitol, manitol, amido de batata, amido de milho, amilopectina, derivados de celulose ou gelatina.

Unidades de dosagem para administração retal podem ser preparadas (i) na forma de supositórios que contêm a substância ativa misturada com uma base de gordura neutra; (ii) na forma de uma cápsula retal de gelatina que contém a substância ativa em uma mistura com um óleo vegetal, óleo de parafina ou outro veículo adequado para cápsulas retais de gelatina; (iii) na forma de um micro enema pronto para o uso; ou (iv) na forma de uma formulação de micro enema seco para ser reconstituída em um

solvente adequado exatamente antes da administração.

Preparações líquidas podem ser preparadas na forma de xaropes ou suspensões, por exemplo, soluções ou suspensões contendo os ingredientes ativos e o restante que consiste, por exemplo, de açúcar ou álcoois de açúcar e uma mistura de etanol, água, glicerol, propileno glicol e polietileno glicol. Se desejado, tais preparações líquidas podem conter agentes corantes, agentes flavorizantes, conservantes, sacarina e carboximetil celulose ou outros agentes espessantes. Preparações líquidas também podem ser preparadas na forma de um pó seco para serem reconstituídas com um solvente adequado antes do uso.

Soluções para administração parenteral podem ser preparadas como uma solução de uma formulação da invenção em um solvente farmaceuticamente aceitável. Estas soluções também podem conter ingredientes estabilizantes, conservantes e/ou ingredientes tamponantes. Soluções para administração parenteral também podem ser preparadas como uma preparação seca para ser reconstituída com um solvente adequado antes do uso.

A dose do composto a ser administrado dependerá da indicação relevante, da idade, peso e sexo do paciente e pode ser determinada por um médico. A dosagem preferivelmente estará na faixa de 0,01 mg/kg a 10 mg/kg. A dose diária típica dos ingredientes ativos varia dentro de uma faixa ampla e dependerá de vários fatores tais como a indicação relevante, a via de administração, a idade, peso e sexo do paciente e pode ser determinada por um médico. No geral, dosagens orais e parenterais estarão na faixa de 0,1 a 1.000 mg por dia de ingredientes ativos totais.

Uso Medicinal e Farmacêutico

Também fornecidos de acordo com a presente invenção são formulações e kits de partes para o uso em terapia medicinal; o uso de formulações da presente invenção na fabricação de medicamentos para o uso

no tratamento de distúrbios do CNS, e métodos de tratamento medicinal ou compreendendo a administração de uma quantidade total terapeuticamente eficaz de compostos da invenção a um paciente que sofre de, ou suscetível a, um distúrbio do CNS.

- 5 O termo ‘terapia medicinal’ como usado aqui é intencionado a incluir regimes profiláticos, diagnósticos e terapêuticos realizados *in vivo* ou *ex vivo* em seres humanos ou outros mamíferos.

As formulações da invenção contêm compostos da fórmula geral (1) como tal ou, no caso de pró-drogas, depois da administração. As
10 formulações da invenção são assim esperadas serem úteis no tratamento de distúrbios do CNS.

Os compostos da invenção podem ser produzidos em formas adequadas para administração por meio de processos usuais usando substâncias auxiliares tais como material carreador líquido ou sólido. As
15 composições farmacêuticas da invenção podem ser administradas enteral, oral, parenteral (intramuscular ou intravenosamente), retal ou localmente (topicamente). Elas podem ser administradas na forma de soluções, pós, tabletes, cápsulas (incluindo microcápsulas), ungüentos (cremes ou gel) ou supositórios. Excipientes adequados para tais formulações são as cargas e
20 expansores líquidos ou sólidos, solventes, emulsificadores, lubrificantes, flavorizantes, corantes e/ou substâncias tampão farmacêuticamente habituais. Substâncias auxiliares freqüentemente usadas que podem ser mencionadas são carbonato de magnésio, dióxido de titânio, lactose, manitol e outros açúcares ou álcoois de açúcar, talco, lactoproteína, gelatina, amido, celulose e seus
25 derivados, óleos animais e vegetais tais como óleo de fígado de peixe, óleo de girassol, amendoim ou gergelim, polietileno glicol e solventes tais como, por exemplo, água estéril e álcoois mono- ou poliídricos tais como glicerol.

Compostos da presente invenção no geral são administrados como composições farmacêuticas que são formas de realização importantes e

novas da invenção por causa da presença dos compostos, mais particularmente compostos específicos divulgados aqui. Tipos de composições farmacêuticas que podem ser usadas incluem mas não são limitadas a tabletes, tabletes mastigáveis, cápsulas, soluções, soluções parenterais, supositórios, suspensões, e outros tipos divulgados aqui ou evidentes a uma pessoa habilitada na técnica a partir do relatório descritivo e conhecimento geral na técnica. A invenção também inclui a preparação ou fabricação das ditas composições farmacêuticas.

Em formas de realização da invenção, um pacote ou kit farmacêutico é fornecido compreendendo um ou mais recipientes enchidos com um ou mais dos ingredientes de uma composição farmacêutica da invenção. Associados com tal(is) recipiente(s) podem ser vários materiais escritos tais como instruções para o uso, ou uma notícia na forma prescrita por uma agência governamental que regula a fabricação, uso ou venda de produtos farmacêuticos, notícia esta que reflete a aprovação pela agência de fabricação, uso, ou venda para administração humana ou veterinária.

MÉTODOS FARMACOLÓGICOS

Afinidade *in vitro* por receptores neurotransmissores

Os dados de ligação coletados na tabela abaixo (Exemplo 5: resultados de teste farmacológico) foram obtidos por CEREP (128, rue Danton, 92500 Rueil-Malmaison, France) ou em Solvay Pharmaceuticals B.V. (C.J. van Houtenlaan 36, 1381 CP Weesp, The Netherlands), usando procedimentos padrão bem documentados. As afinidades por receptores de dopamina-D₂ e 5-HT_{1A} por exemplo, foi medida como descrito por Creese I, Schneider R e Snyder SH, [³H]-Spiroperidol labels dopamine receptors in rat pituitary and brain, Eur J Pharmacol 1997, 46: 377-381 e Gozlan H, El Mestikawy S, Pichat L, Glowinsky J e Hamon M, 1983, Identification of presynaptic serotonin autoreceptors using a new ligand ³H-PAT, Nature 1983, 305: 140-142.

Atividade (ant)agonística *in vitro* em receptores neurotransmissores

A atividade (ant)agonística *in vitro* em receptores neurotransmissores diferentes foi por exemplo medida na formação de adenilato ciclase em linhagens de célula que expressam estes receptores clonados (por exemplo, receptores D₂ humanos e receptores 5-HT_{1A} expressados em linhagem de célula CHO de acordo com os métodos descritos por Solomon Y, Landos C, Rodbell M, 1974, A highly seletive adenylyl cyclase assay, Anal Biochem 1974, 58: 541-548 e Weiss S, Sebben M e Bockaert JJ, 1985, Corticotropin-peptide regulation of intracellular cyclic AMP production in cortical neurons in primary culture, J Neurochem 1985, 45:869-874).

Modelo animal *in vivo* para atividade (ant)agonística de receptor 5-HT_{1A} de serotonina

A retração do lábio inferior foi medida de acordo com o método descrito por Berendsen *et al.* (Pharmacol. Biochem. Behav. 33, (1989), 821-827).

Modelo animal *in vivo* para atividade (ant)agonística do receptor de dopamina-D₂

Comportamento de escalada induzido por apomorfina em camundongos (Costall B, Naylor RJ e Nohria V, Differential actions of typical and atypical agents on two behavioural effects of apomorphine in the mouse, Brit J Pharmacol 1978, 63: 381-382)

Modelos animais *in vivo* predizíveis de atividade ansiolítica/antidepressiva

O modelo de vocalização ultrassônica condicionada em ratos (Molewijk HE, Van der Poel AM, Mos J, Van der Heyden JAM e Olivier B (1995), Conditioned ultrasonic vocalizations in adult male rats as a paradigm for screening anti-panic drugs, Psychopharmacology 1995, 117: 32-40).

O teste do nado forçado em ratos (Porsolt RD, Anton G, Blavet N e Jalfre M, 1978, Behavioural despair in rats: A new model sensitive

to antidepressant treatments, Eur J Pharmacol 1978, 47:379-391)

- O reforço diferencial de taxas baixas de modelo de resposta em ratos (McGuire PS e Seiden LS, The effects of tricyclic antidepressants on performance under a differential-reinforcement-of-low-rate schedule in rats, J Pharmacol Exp Ther 1980, 214: 635-641; e van Hest *et al.*, differential reinforcement of low rate responses, Psychopharmacology, 1992, 107:474-479).

- Supressão de atividade locomotora (File SE e Hyde JRG, A test of anxiety that distinguishes between the actions of benzodiazepines and those of other minor tranquillisers or stimulants, Pharmacol Biochem Behav 1979, 11: 65-79)

Modelo animal *in vivo* predizível de atividade antipsicótica

- Inibição de resposta de anulação condicionada em ratos (Van der Heyden JAM, Bradford LD, A rapidly acquired one-way conditioned avoidance procedure in rats as a primary screening test for antipsychotics: influence of shock intensity on avoidance performance, Behav Brain Res 1988, 31: 61-67).

Modelos animais *in vivo* predizíveis de atividade anti-Parkinsoniana

- O macaco sagüi lesionado por MPTP (Nomoto M, Jenner P, Marsden CD: The dopamine agonist D₂ agonist LY 141865 but not the D₁ agonist SKF 38393, reverses Parkinsonism induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) in the common Marmoset. Neurosci. Lett., (1985) 57: 37-41).

- Comportamento giratório induzido por 6-OH-dopamina em ratos (Ungerstedt U, 6-OH-DA induced degeneration of central monoamine neurons, Eur. J. Pharmacol. 1968 5: 107-110). Especificamente:

Animais

Ratos machos (Wistar, Harlan, Netherlands; 400 a 500 g no tempo de experimento) são alojados em uma temperatura (20 a 21 ± 2° C) e

ambiente controlado de umidade e recebem água à vontade exceto durante sessões experimentais. O alimento é restrito a aproximadamente 15 g por rato por dia. Um ciclo de luz-escuridão de 12 horas (luzes acesas de 07.00 a 19.00 horas) é usado. Todos os procedimentos experimentais são conduzidos de acordo com a lei Holandesa e estão de acordo com o cuidado de animal local e usam estipulações do comitê.

Cirurgia

Lesões por 6-hidroxidopamina (6-OHDA) unilaterais da zona compacta da substância negra são realizadas usando um procedimento estereotáxico. Uma hora antes da cirurgia, desmetil-imipramina (20 mg/kg, i.p.) é administrada para proteger neurônios noradrenérgicos. Ratos são anestesiados com uma mistura gasosa de 3 % de halotano + 0,8 l/min de N₂O + 0,8 l/min de O₂ a 1013 mbar. Durante a cirurgia a mistura gasosa é ajustada a 1,75 a 2 % de halotano, 0,6 l/min de N₂O e 0,6 l/min de O₂. A barra cortante do instrumento estereotáxico (Kopf, California, USA) é ajustada a -3,3 mm, um orifício de trepanação foi perfurado sobre as porções compactas da substância negra e 3 µl de uma solução de 6-OHDA (3,33 mg/ml) são injetados (taxa de fluxo = 0,75 µl/min; a agulha é deixada no local durante 4 minutos antes da retirada). Coordenadas para este procedimento são: anterior posterior +3,2 mm da linha interauricular; mediana/lateral +1,8 mm da linha mediana e ventral -8,2 da superfície craniana. Animais são deixados recuperar durante aproximadamente 2 semanas antes do teste. Ratos de giro excelente são definidos como aqueles que evocaram pelo menos 20 voltas contralaterais a seguir da anfetamina (2,5 mg/kg sc) no período de tempo de 5 min começando 25 min depois da administração e uma média de pelo menos 20 voltas contralaterais registradas durante um período de 30 min depois da administração de apomorfina (0,25 mg/kg s.c.). O teste regular com apomorfina (0,1 ou 0,25 mg/kg s.c.) é realizado para garantir a confiança dos animais neste procedimento.

Aparelho

Oito unidades de 'rotâmetro' comercialmente disponíveis (TSE systems Bad Homburg, Germany) (vasos plásticos transparentes; 57 x 55 x 52 cm) são usadas para o teste. Os ratos são arreados e amarrados a um sensor de rotação interfaceado a um computador pessoal compatível IBM (usando o TSE Rotameter Software v. 1.11, TSE systems Bad Homburg, Germany) que registra o movimento horário ou anti-horário. Um filtro de rotação de software interno de 10 é usado.

Protocolo

A seguir da randomização estatística dos grupos de tratamento os ratos são pré tratados com compostos da invenção (0,1 a 3 mg/kg p.o.) ou veículo (2 ml/kg) e colocados nos rotâmetros o comportamento rotacional contralateral depois é medido. Em outros estudos os efeitos de L-DOPA (1 a 10 mg/kg p.o.) são avaliados em rotações contralaterais. O inibidor de descarboxilase periférico benserazida (30 mg/kg i.p.) pode ser usado. Em estudos de combinação uma faixa de doses de L-DOPA (1 a 10) e doses de compostos da invenção (0,1 a 3 mg/kg p.o.) podem ser combinadas.

Os compostos da invenção da fórmula geral (1), assim como os sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, são pró-drogas de compostos tendo atividade agonística (parcial) de receptor de dopamina-D₂ combinados com atividade agonística de receptor 5-HT_{1A}. Eles são úteis no tratamento de distúrbios do CNS, em particular distúrbios de ansiedade, incluindo distúrbio de ansiedade generalizado e distúrbio de pânico, distúrbio obsessivo-compulsivo, agressividade, adicção (incluindo fissura e recidiva), depressão, autismo, vertigem, esquizofrenia e outros distúrbios psicóticos, mal de Parkinson e outros distúrbios de movimento e perturbações de cognição e memória.

TRATAMENTO

O termo "tratamento" como usado aqui refere-se a qualquer

tratamento de um mamífero, preferivelmente condição ou doença humana, e inclui: (1) impedir que a doença ou condição ocorram em um paciente que pode estar pré disposto à doença mas ainda não foi diagnosticado como tendo a mesma, (2) inibir a doença ou condição, isto é, paralisar seu desenvolvimento, (3) aliviar a doença ou condição, isto é, causar regressão da condição, ou (4) aliviar as condições causadas pela doença, isto é, interromper os sintomas da doença.

ABREVIACÕES

Nestes pedidos algumas abreviações são usadas que podem não ser completamente claras para a pessoa habilitada na técnica. Estas são:

6-OH-DA = 6-hidroxidopamina

bifeprunox = 7-[4-([1,1'-bifenil]-3-ilmetil)-1-piperazinil]-

2(3H)-benzoxazolona

CHO = Ovário de hamster chinês

CNS = sistema nervoso central

i.p. = intraperitoneamente

i.v. = intravenosamente

MPTP = 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina

p.o. = (*per os*) = oralmente

SLV308 = 7-[(4-metil)-1-piperazinil]-2(3H)-benzoxazolona

SLV318 = 7-[(4-metilfenil)-1-piperazinil]-2(3H)-

benzoxazolona

EXEMPLOS

Os compostos específicos dos quais a síntese é descrita abaixo são intencionados para ilustrar ainda a invenção em mais detalhe, e portanto não são considerados restringir o escopo da invenção de modo algum. Outras formas de realização da invenção estarão evidentes àqueles habilitados na técnica a partir da consideração do relatório descritivo e prática da invenção divulgada aqui. Assim é intencionado que o relatório descritivo e exemplos

são considerados como exemplares apenas.

EXEMPLO 1: MATERIAIS E MÉTODOS

Cromatografia por vaporização instantânea refere-se à purificação usando o eluente e gel de sílica indicados (Acros: 0,030 a 0,075 mm ou gel de sílica 60 da Merck: 0,040 a 0,063 mm).

Pontos de fusão foram registrados em um aparelho de ponto de fusão Büchi B-545.

Cromatografia Líquida - Espectrometria de Massa (LC-MS)

O sistema de LC-MS consiste de 2 micro bombas da Perkin Elmer série 200. As bombas são conectadas entre si por um misturador em T de 50 µl, conectado a um auto amostrador Gilson 215. O método é como segue:

etapa	tempo total	fluxo (ul/min)	A(%)	B(%)
0	0	2000	95	5
1	1,8	2000	0	100
2	2,5	2000	0	100
3	2,7	2000	95	5
4	3,0	2000	95	5

A = 100 % de Água com 0,025 % de HCOOH e 10 mmol de NH₄HCOO no pH = +/- 3
B = 100 % de ACN com 0,025 % de HCOOH

O auto amostrador tem uma alça de injeção de 2 µl. O auto amostrador é conectado a uma coluna Waters Atlantis C18 30*4,6 mm com partículas de 3 µm. A coluna é termo estabelecida em um forno de coluna da Perkin Elmer série 200 a 40° C. A coluna é conectada a um medidor de UV da Perkin Elmer série 200 com uma célula de fluxo de 2,7 µl. O comprimento de onda é ajustado para 254 nm. O medidor de UV é conectado a um espectrômetro de massa Sciex API 150EX. O espectrômetro de massa tem os parâmetros seguintes: Faixa de varredura: 150 a 900 a.m.u.; polaridade: positiva; modo de varredura: perfil; resolução Q1: UNIDADE; tamanho da etapa: 0,10 a.m.u.; tempo por varredura: 0,500 s; NEB: 10; CUR: 10; IS: 5200; TEM: 325; DF: 30; FP: 225 e EP: 10. O detector de dispersão da luz é conectado ao Sciex API 150. O detector de dispersão da luz é um Sedere

Sedex 55 operando a 50° C e 3 bar de N₂. O sistema completo é controlado por um powermac G3.

Todas as reações envolvendo compostos ou condições sensíveis a umidade foram realizadas sob uma atmosfera de nitrogênio anidro.

- 5 Reações foram monitoradas usando-se cromatografia em camada fina (TLC) em folhas de plástico revestidas com sílica (gel de sílica 60 F254 pré revestido da Merck) com o eluente indicado. Manchas foram visualizadas por luz UV (254 nm) ou iodo (I₂). Diclorometano (pentóxido fosforoso e hidreto de cálcio), tetraidrofurano (sódio/cetil benzofenona) e petróleo leve (60 a 80)
- 10 foram recentemente destilados antes do uso. Todos os outros produtos químicos comercialmente disponíveis foram usados sem outra purificação.

EXEMPLO 2: SÍNTESE DE INTERMEDIÁRIOS

- Os N-óxidos da invenção foram sintetizados das aminas terciárias correspondentes, compostos para os quais sínteses foram descritas
- 15 na WO 97/036893, WO 00/029397 e WO 01/085725.

EXEMPLO 3: SÍNTESE DE COMPOSTOS ESPECÍFICOS

- Os compostos específicos dos quais a síntese é descrita abaixo são intencionados para ilustrar ainda a invenção em mais detalhe, e portanto não são considerados restringir o escopo da invenção de modo algum. Outras
- 20 formas de realização da invenção estarão evidentes àqueles habilitados na técnica a partir da consideração do relatório descritivo e prática da invenção divulgada aqui. Assim é intencionado que o relatório descritivo e exemplos são considerados como exemplares apenas.

Composto 1: N-óxido de SLV308

- 25 Uma suspensão de 1,17 g (5,00 mmol) 7-[(4-metil)-1-piperazinil]-2(3H)-benzoxazolona em 30 ml de etanol absoluto é aquecida até que uma solução clara seja obtida. À solução quente depois é adicionada 0,41 ml de H₂O₂ de 30 % em uma porção depois do que a mistura é aquecida ao refluxo em um banho de óleo. Depois do refluxo de 5 horas uma outra porção

de 0,41 ml de H_2O_2 a 30 % é adicionada e o refluxo é continuado durante 16 horas. Uma quantidade pequena de 10 % de Pd/C depois é adicionada e depois do refluxo de 45 minutos a mistura de reação é deixada esfriar até a temperatura ambiente para fornecer uma suspensão marrom. A suspensão é concentrada usando um evaporador rotativo para um sólido marrom que é purificado por cromatografia por vaporização instantânea em gel de sílica (230 a 400 malhas, eluente DCM:MeOH: NH_3 68:30:2) para obter 1,06 g (4,25 mmol, 85 % de rendimento) do N-óxido correspondente, composto 1 (pf 242 a 243° C).

10 Composto 2: N-óxido de SLV318

A uma solução de 1,5 g (4,85 mmol) SLV318 (7-[(4-metilfenil)-1-piperazinil]-2(3H)-benzoxazolona) em 150 ml de acetona, 1,26 g (5,14 mmol) de ácido m-cloroperbenzóico a 70 % é adicionado, e a mistura é agitada durante uma hora e evaporada em sílica. O N-óxido SLV318 (composto 2) é isolado por cromatografia por vaporização instantânea (DCM:MeOH: NH_3 84:15:1). Rendimento de 1,48 g (94 %). P.f. 238 a 240 ° C

Composto 3: N-óxido de bifeprunox

30 g (66 mmol) de bifeprunox (7-[4-([1,1'-bifenil]-3-ilmetil)-1-piperazinil]-2(3H)-benzoxazolona) é dissolvido em 500 ml de acetonitrila e 130 ml de água. Em seguida, 20 ml de H_2O_2 a 35 % são adicionados e a mistura é agitada a 50° C. Mais H_2O_2 é adicionado depois de 2 horas (100 ml), 24 horas (100 ml) e 48 horas (100 ml). Depois de 120 horas parte da acetonitrila é evaporada e 3000 ml de água são adicionados. O produto é isolado por extração com DCM e evaporação. O N-óxido de bifeprunox (composto 3) é purificado por cristalização a partir de 700 ml de acetonitrila e 100 ml de água e recristalização a partir de 200 ml de isopropanol. P.f.: 178 a 181° C.

EXEMPLO 4: FORMULAÇÕES USADAS EM ESTUDOS EM ANIMAIS

Para administração oral (p.o.): à quantidade desejada (0,5 a 5 mg) do composto de teste sólido em um tubo de vidro, algumas pérolas de vidro foram adicionadas e o sólido foi moído por turbilhonamento durante 2 minutos. Depois da adição de 1 ml de uma solução de 1 % de metilcelulose em água e 2 % (v/v) de Poloxamer 188 (Lutrol F68), o composto foi colocado em suspensão por turbilhonamento durante 10 minutos. O pH foi ajustado para 7. Partículas remanescentes na suspensão foram colocadas em suspensão ainda usando-se um banho ultrassônico.

Para administração intravenosa (i.v.): compostos foram dissolvidos em solução salina fisiológica (0,9 % de NaCl) e o pH foi ajustado para 7.

Para administração intraperitoneal (i.p.): à quantidade desejada (0,5 a 15 mg) do composto de teste sólido em um tubo de vidro, algumas pérolas de vidro foram adicionadas e o sólido foi moído por turbilhonamento durante 2 minutos. Depois da adição de 1 ml de uma solução de 1 % de metilcelulose e 5 % de manitol em água, o composto foi colocado em suspensão por turbilhonamento durante 10 minutos. Finalmente o pH foi ajustado para 7.

EXEMPLO 5: RESULTADOS DE TESTE FARMACOLÓGICO

A partir dos dados *in vitro* (ver tabela 1, abaixo) é evidente que o N-óxido de SLV308 é muito menos ativo do que o composto precursor. Também está claro que a atividade medida de N-óxido é real, e não causada por exemplo, pela possibilidade de que N-óxido foi 'contaminado' por quantidade pequena de SLV308. Isto pode ser concluído das observações que as razões de potência não são constantes: suas afinidades por receptores de dopamina-D₄ diferem em um fator 10, embora para afinidade de receptor de dopamina-D₂ esta razão é um fator 100 ou mais.

A ED₅₀ de SLV308 como antagonista de comportamento de escalada induzido por apomorfina é 0,07 mg/kg i.v. Sob as mesmas condições

de teste a ED₅₀ do N-óxido é mais do que dez vezes mais alta: 0,90 mg/kg. Entretanto, quando testados oralmente, ambos os compostos, SLV308 e seu N-óxido, foram mostrados ser equipotentes (valores de ED₅₀ de 0,75 e 0,79 mg/kg respectivamente). A partir destes dados é evidente que depois da dosagem oral o N-óxido SLV308 seja reduzido à amina terciária correspondente: SLV308.

Estas descobertas foram corroboradas por medições de níveis plasmáticos de SLV308 e seu N-óxido depois da dosagem oral com SLV308 e o N-óxido. Depois da administração oral de SLV308 apenas quantidades traço do N-óxido foram encontradas no plasma sanguíneo, entretanto, depois da administração oral do N-óxido, níveis plasmáticos do N-óxido e SLV308 foram aproximadamente iguais.

Tabela 1: farmacologia *in vitro* e *in vivo* de SLV308 e seu N-óxido

Afinidade de receptor <i>in vitro</i>			SLV308	N-óxido
Receptor	S ¹	radioligando	K _i (nM)	K _i (nM)
Dopamina-D ₁	h	[³ H]-SCH 23390	160	> 1.000
Dopamina-D ₂	h	[³ H]-espiperona	10	> 1.000
Dopamina-D _{2S}	h	[³ H]-espiperona	10	> 1.000
Dopamina-D ₄	h	[³ H]-espiperona	16	130
Dopamina-D ₅	h	[³ H]-SCH 23390	250	> 1.000
5-HT _{1A}	h	[³ H]-8-OH-DPAT	3	200
5-HT _{1B}	r	[³ H]-serotonina	1.300	> 1.000
5-HT _{1D}	b	[³ H]-serotonina	400	> 1.000
5-HT _{2A}	h	[³ H]-cetanserina	1.600	> 1.000
5-HT _{2C}	h	[¹²⁵ I]-DOI	800	> 1.000
5-HT ₃	r	[³ H]-GR 38032F	3.200	> 1.000
5-HT ₇	h	[³ H]-LSD	63	> 1.000
α ₁ -adrenérgico	r	[³ H]-prazosina	16	> 1.000
α _{1A} -adrenérgico	r	[³ H]-prazosina	32	630
α _{1B} -adrenérgico	r	[³ H]-prazosina	10	400
α ₂ -adrenérgico	r	[³ H]-RX 821002	40	500
α _{2C} -adrenérgico	h	[³ H]-MK912	63	400
β ₁ -adrenérgico	h	[³ H]-CGP 12177	320	> 1.000
β ₂ -adrenérgico	h	[³ H]-CGP 12177	1.000	> 1.000
μ-opioid	r	[³ H]-DAMGO	400	> 1.000

κ -opioide	r	[³ H]-U 69593	1.000	> 1.000
Atividade de receptor funcional <i>in vitro</i>			SLV308	N-óxido
Antagonismo de receptor de dopamina-D ₃ humano (pA ₂)			9,0	< 5,0
Agonismo de receptor de dopamina-D ₃ humano (pEC ₅₀)			8,9	7,3
Atividade intrínseca de receptor de dopamina-D ₃ humano (α)			0,67	0,60
Farmacologia <i>in vivo</i>			SLV308	N-óxido
Antagonismo de comportamento de escalada induzido por apomorfina depois da dosagem intravenosa: ED ₅₀ em mg/kg			0,07	0,90
Antagonismo de comportamento de escalada induzido por apomorfina depois da dosagem oral: ED ₅₀ em mg/kg			0,75	0,79
Antagonismo de comportamento giratório induzido por 6-OH dopamina depois da dosagem oral: ED ₅₀ em mg/kg			0,032	< 1,0*

S¹: (espécie): b = bovino, h = humano, r = rato; *: a ser quantificado

Os dados farmacológicos coletados na tabela acima foram obtidos de acordo com os protocolos fornecidos acima.

EXEMPLO 6: CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE AMINAS

5 TERCIÁRIAS E SEUS N-ÓXIDOS

Bifeprunox, SLV308 e SLV318 assim como seus N-óxidos respectivos foram individualmente administrados (intravenosa (i.v.) ou oralmente (p.o.)) aos camundongos (3 animais por ponto no tempo), depois do que seu sangue foi analisado por LC-MS (ver método acima) tanto para a amina precursora quanto seu N-óxido. Dados foram apresentados em média (n = 3), e coletados nas tabelas abaixo.

Administrado	Tempo (h)	Analisado no sangue	
		Bifeprunox [ng/ml]	N-óxido [ng/ml]
Bifeprunox 0,5 mg/kg i.v.	0	361	0
	0,17	334	57
	0,5	288	67
	1	175	35
	3	212	35

	7	69	11
	24	4	0
N-óxido 0,5 mg/kg i.v.	0	0	170
	0,17	133	134
	0,5	176	85
	1	134	33
	3	80	10
	7	33	5
	24	1,6	0
Bifeprunox 5 mg/kg p.o.	0	-	-
	0,17	149	32
	0,5	485	90
	1	520	99
	3	364	63
	7	221	36
	24	33	2
N-óxido 5 mg/kg p.o.	0	-	-
	0,17	26	11
	0,5	310	37
	1	520	70
	3	576	74
	7	310	48
	24	38	6
Conclusão: Quando administrado a camundongos (i.v. ou p.o.), até certo ponto bifeprunox é metabolizado a seu N-óxido, mas a concentração deste nunca aproxima-se daquela do composto precursor. Quando o N-óxido por si só é administrado, dentro de dez minutos (0,17 h) a concentração deste no plasma é igual a, ou excedida por aquela da molécula precursora. Em particular depois da dosagem oral o N-óxido evidentemente é uma pró-droga de bifeprunox. Concentrações plasmáticas de bifeprunox não diferem significativamente depois da dosagem com 5 mg/kg p.o. de bifeprunox ou a mesma dose de seu N-óxido.			

administrado	Analisado no sangue		
	Tempo (h)	SLV308 [ng/ml]	N-óxido [ng/ml]
SLV308 0,5 mg/kg i.v.	0	-	-
	0,17	303	8
	0,5	53	0
	1	24	0
	3	2	0
	7	0,2	0
	24	0	0
N-óxido 0,5 mg/kg i.v.	0	-	-
	0,17	24	130
	0,5	8	30
	1	3	12
	3	0,3	1
	7	0	0

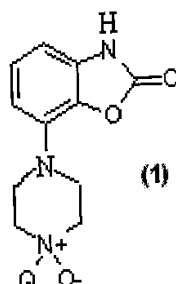
	24	0	0
SLV308 5 mg/kg p.o.	0	-	-
	0,17	300	5
	0,5	53	2
	1	24	2
	3	2	1
	7	0,2	3
	24	0	4
N-óxido 5 mg/kg p.o.	0	-	-
	0,17	-	-
	0,5	48	84
	1	55	80
	3	59	33
	7	14	7
	24	0	0
Conclusão: Quando administrado aos camundongos (i.v. ou p.o.), SLV308 não é significativamente metabolizado ao seu N-óxido. Quando o N-óxido por si só é administrado intravenosamente, ele é até certo ponto reduzido ao composto precursor, mas a concentração deste nunca excede aquela do N-óxido. Entretanto, quando o N-óxido é administrado oralmente, muito em breve a concentração deste no plasma será igual àquela da molécula precursora. Depois da dosagem oral o N-óxido evidentemente é uma pró-droga de SLV308. Concentrações plasmáticas de SLV308 não diferem significativamente depois da dosagem com 5 mg/kg p.o. SLV308 ou a mesma dose de seu N-óxido.			

administrado	Analisado no sangue		
	Tempo (h)	SLV318 [ng/ml]	N-óxido [ng/ml]
SLV318 0,5 mg/kg i.v.	0	-	-
	0,17	164	1
	0,5	51	0
	1	18	0
	3	2	0
	7	0,2	0
	24	0	0
N-óxido 0,5 mg/kg i.v.	0	-	-
	0,17	88	45
	0,5	50	14
	1	17	3
	3	3	0
	7	0	0
	24	0	0
SLV318 5 mg/kg p.o.	0	-	-
	0,17	71	0
	0,5	33	0
	1	19	0

	3	9	0
	7	2	0
	24	0	0
N-óxido 5 mg/kg p.o.	0	-	-
	0,17	1	1
	0,5	7	1
	1	20	2
	3	30	0
	7	7	0
	24	0	0
Conclusão: Quando administrado aos camundongos (i.v. ou p.o.), SLV318 não é metabolizado ao seu N-óxido. Quando o N-óxido é administrado intravenosamente, ele é rapidamente reduzido ao composto precursor: já depois de 10 minutos a concentração de SLV318 é mais alta do que aquela do N-óxido. Quando o N-óxido é administrado oralmente, dentro de dez minutos a concentração deste no plasma é igual àquela da molécula precursora. Evidentemente, depois da dosagem oral o N-óxido é uma pró-droga de SLV318. Depois de 1 hora concentrações plasmáticas de SLV318 não diferem significativamente depois da dosagem com 5 mg/kg SLV318 p.o. ou a mesma dose de seu N-óxido.			

REIVINDICAÇÕES

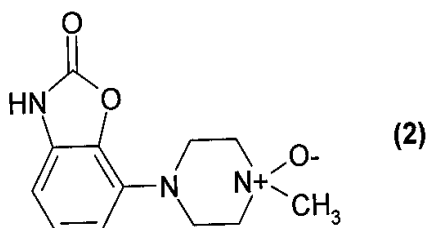
1. Derivados de piperazina e piperidina, caracterizados pelo fato de que são da fórmula geral (1):



em que:

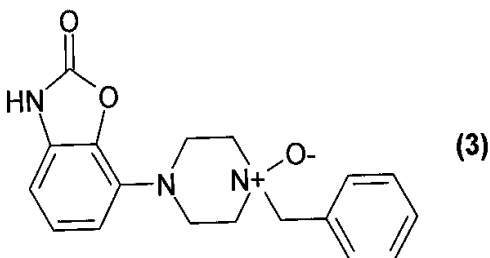
- 5 - Q é metila, benzila ou (1,1'-bifenil)-3-il-metila, e tautômeros, estereoisômeros, sais, hidratos e solvatos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo fato de que Q é metila, assim representado pela fórmula (2):



- 10 e tautômeros, estereoisômeros, sais, hidratos e solvatos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

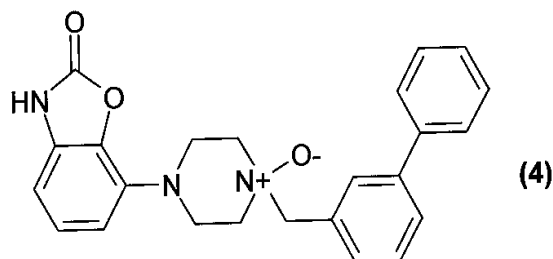
3. Composto de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo fato de que Q é benzila, assim representado pela fórmula (3):



e tautômeros, estereoisômeros, sais, hidratos e solvatos

farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo fato de que Q é (1,1'-bifenil)-3-il-metila, assim representado pela fórmula (4):



5 e tautômeros, estereoisômeros, sais, hidratos e solvatos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

5. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende, além de um carreador farmaceuticamente aceitável e/ou pelo menos uma substância auxiliar farmaceuticamente aceitável, uma quantidade
10 farmacologicamente ativa de pelo menos um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, ou um sal do mesmo, como um ingrediente ativo.

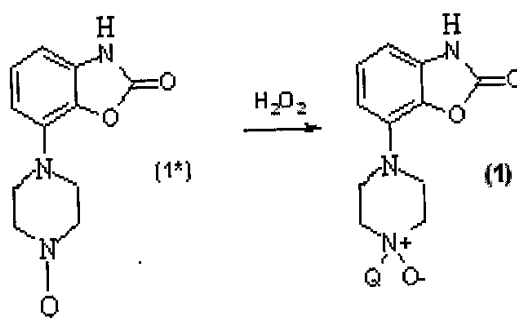
6. Método para preparar composições farmacêuticas como definidas na reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que um composto
15 como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 4 é produzido em uma forma adequada para administração.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, ou um sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para o uso como um medicamento.

20 8. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de distúrbios do CNS, incluindo distúrbios de ansiedade, distúrbio de ansiedade generalizado e distúrbio de pânico, distúrbio obsessivo-compulsivo, agressividade, adicção,

fissura e recidiva, depressão, autismo, vertigem, esquizofrenia e outros distúrbios psicóticos, mal de Parkinson e outros distúrbios de movimento, e perturbações de cognição e memória.

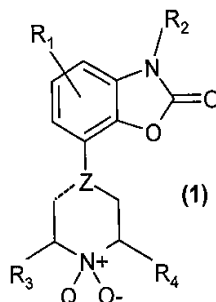
- 5 9. Processo para a preparação de composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que um composto da fórmula geral (1*) é oxidado com peróxido de hidrogênio para produzir um composto da fórmula geral (1)



RESUMO

“DERIVADOS DE PIPERAZINA E PIPERIDINA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA PREPARAR COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, USO DE UM COMPOSTO, E, PROCESSO PARA A
5 PREPARAÇÃO DE COMPOSTO”

A presente invenção diz respeito a N-óxidos de certos derivados de piperazina e piperidina e a métodos para a preparação destes compostos. A invenção também diz respeito ao uso de compostos divulgados aqui para a fabricação de um medicamento fornecendo um efeito benéfico. Um efeito
10 benéfico é divulgado aqui ou evidente a uma pessoa habilitada na técnica a partir do relatório descritivo e conhecimento geral na técnica. A invenção também diz respeito ao uso de um composto da invenção para a fabricação de um medicamento para tratar ou prevenir uma doença ou condição. Mais particularmente, a invenção diz respeito a um novo uso para o tratamento de uma
15 doença ou condição divulgada aqui ou evidente a uma pessoa habilitada na técnica a partir do relatório descritivo e conhecimento geral na técnica. Em formas de realização dos compostos específicos da invenção divulgados aqui são usados para a fabricação de um medicamento útil no tratamento de distúrbios do CNS, em particular no tratamento de distúrbios de ansiedade, incluindo distúrbio de
20 ansiedade generalizado e distúrbio de pânico, distúrbio obsessivo-compulsivo, agressividade, adicção (incluindo fissura), depressão, autismo, vertigem, esquizofrenia e outros distúrbios psicóticos, mal de Parkinson e perturbações de cognição e memória. Os compostos têm a fórmula geral (1)



em que os símbolos têm os significados dados no relatório descritivo.