



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

(21) **PI0707093-4 A2**

(22) Data de Depósito: 12/03/2007
(43) Data da Publicação: 19/04/2011
(RPI 2102)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 451/02
A01N 43/42
A61K 31/44

(54) Título: **COMPOSTO E MÉTODO DE ALÍVIO DE UM OU MAIS SINTOMAS DE UMA DISFUNÇÃO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL EM UM INDIVÍDUO**

(30) Prioridade Unionista: 10/03/2006 US 60/781.245

(73) Titular(es): THE RESEARCH FOUNDATION OF STATE UNIVERSITY OF NEW YORK

(72) Inventor(es): HUW M.L. DAVIES

(74) Procurador(es): David Nascimento Advogados Associados

(86) Pedido Internacional: PCT US07006169 de 12/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/106423 de 20/09/2007

(57) Resumo: COMPOSTO E MÉTODO DE ALÍVIO DE UM OU MAIS SINTOMAS DE UMA DISFUNÇÃO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL EM UM INDIVÍDUO. São descritos compostos de pró-drogas com base em tropano que contêm substituintes aromáticos e ésteres graxos. Os compostos podem ser utilizados para aliviar sintomas de disfunções do SNC.

COMPOSTO E MÉTODO DE ALÍVIO DE UM OU MAIS SINTOMAS
DE UMA DISFUNÇÃO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL EM UM INDIVÍDUO

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se, de forma geral, a
5 disfunções do sistema nervoso central e, mais
particularmente, ao alívio de sintomas de disfunções do
Sistema Nervoso Central.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

As disfunções do Sistema Nervoso Central são
10 econômica e socialmente devastadoras. Esquizofrenia, por
exemplo, é uma das principais causas de incapacidade em todo
o mundo com incidência ao longo da vida de 0,6 a 1,3%,
caracterizada por alta morbidez e mortalidade. Apenas menos
de 15% das pessoas com esta incapacidade são empregadas
15 competitivamente, enquanto cerca de 20% vivem
independentemente.

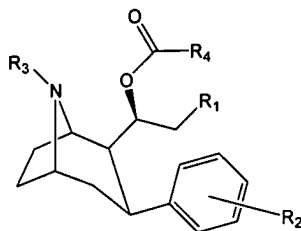
Esquizofrenia geralmente é caracterizada por
sintomas positivos (tais como delírios, alucinações,
comportamento desorganizado), sintomas negativos (tais como
20 falta de energia), sintomas afetivos (tais como disforia,
falta de esperança, ansiedade, hostilidade, agressão) e/ou
déficit cognitivo.

O tratamento típico para essas disfunções inclui
drogas que afetem os sistemas receptores de monanina. O
25 efeito primário dos antipsicóticos de primeira geração, por
exemplo, é o bloqueio de dopamina (receptor D2). Embora eles
sejam eficazes no tratamento dos sintomas positivos de
esquizofrenia, eles exercem efeitos modestos sobre os
sintomas negativos e déficits cognitivos. Portanto, apesar da
30 disponibilidade de algumas drogas para o tratamento de
disfunções do sistema nervoso central tais como
esquizofrenia, existem muitas necessidades não atendidas de
métodos e compostos aprimorados para o tratamento de

disfunções do sistema nervoso central.

RESUMO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece compostos de pró-drogas com base em tropano que contêm substituintes aromáticos e ésteres graxos. Os compostos de acordo com a presente invenção possuem geralmente a fórmula a seguir:



ou seu enantiômero e/ou suas misturas racêmicas.

em que R1 é um grupo alcano ou alqueno com três carbonos ou menos; R2 é um grupo alcano com três carbonos ou menos, p-metila ou um anel adjacente nas posições 2 e 3 que formam um grupo 2-naftila; R3 é um grupo alcano com três carbonos ou menos; e R4 é um alcano ou alqueno.

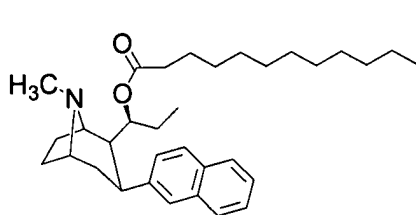
Também é fornecido um método de utilização das pró-drogas com base em tropano para aliviar os sintomas de disfunções do SNC. O método compreende a administração ao indivíduo de uma pró-droga de tropano em uma quantidade eficaz para reduzir os sintomas da disfunção do SNC. Essas doenças incluem, mas sem limitar-se a psicose de espectro amplo, tal como disfunções bipolares, depressão, disfunções do humor, vícios, disfunções cognitivas e doenças neurodegenerativas, tais como mal de Alzheimer e mal de Parkinson.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

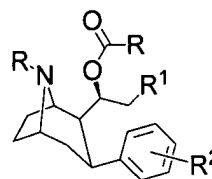
A presente invenção fornece compostos "pró-drogas" de tropano que podem ser utilizados para aliviar sintomas de disfunções do SNC por meio de um método também apresentado no presente.

As pró-drogas de tropano descritas no presente

podem funcionar como inibidores de transportadores de monoamina, que se demonstrou possuírem utilidade terapêutica significativa em seres humanos. Inibidores de transportador de serotonina seletivos (SERT), por exemplo, são alguns dos antidepressivos mais amplamente utilizados. Ligantes não seletivos que se unem a SERT bem como o transportador de norepinefrina (NET) também foram lançados como agentes antidepressivos. Inibidores de transportador de dopamina (DAT) são utilizados para o tratamento de Disfunções de Déficit de Atenção (embora os inibidores de DAT, tais como cocaína, possam ter potencial para abuso). Desta forma, inibidores de transportador de monoamina possuem efeitos benéficos reconhecidos em seres humanos.



Exemplo específico

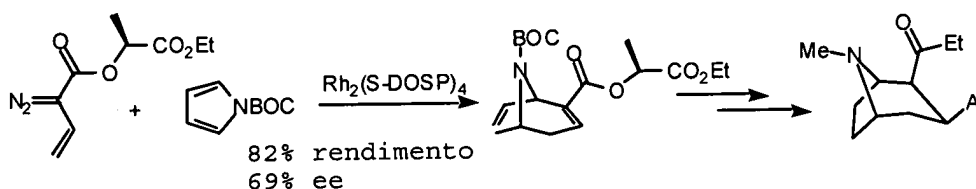


R= Cadeia longa de Hidrocarboneto
(6C ou mais longa) Classe geral

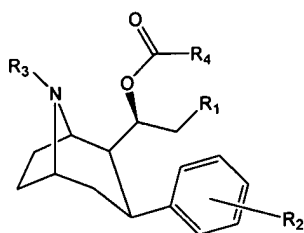
Química

A cicloadição [3 + 4] entre diazoacetatos de vinila e pirróis é um método direto de síntese de tropanos e foi extensamente utilizada para a síntese de vários 3β-ariltropanos (Esquema 1). A extensão desta química permite a síntese de pró-drogas de tropano conforme segue.

(1) Esquema 1



Os compostos de acordo com a presente invenção possuem geralmente a fórmula a seguir:

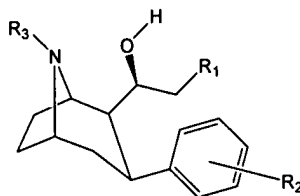


ou seu enantiômero e/ou suas misturas racêmicas.

em que R1 é um grupo alcano ou alqueno com três carbonos ou menos; R2 é um grupo alcano com três carbonos ou menos, p-metila ou um anel adjacente nas posições 2 e 3 que formam um grupo 2-naftila; R3 é um grupo alcano com três carbonos ou menos; e R4 é um alcano ou alqueno.

São preferidos compostos em que R1 e R3 são grupos etila e metila, respectivamente, e em que R4 é um grupo metila ou um grupo alcano linear que contém onze carbonos, em que R2 é um grupo p-metila ou um anel adjacente nas posições 2 e 3, de tal forma que um anel que contém R2 compreende um grupo 2-naftila.

Também são incluídos na presente invenção compostos correspondentes aos compostos tais como descrito acima, em que a funcionalidade éster foi substituída com um álcool (e seus enantiômeros e suas misturas racêmicas), conforme indicado abaixo:



Em outra realização, a presente invenção fornece um método de alívio dos sintomas de disfunções do SNC. O método compreende a administração a um indivíduo de uma composição que compreende uma pró-droga de tropano em uma quantidade eficaz para reduzir os sintomas da disfunção do SNC.

O método conforme a presente invenção é apropriado para aliviar um ou mais sintomas de uma série de disfunções

do SNC. Indivíduos com uma disfunção do SNC freqüentemente exibem um ou mais sintomas que são característicos da disfunção específica. Também se contempla que uma série de sintomas de diversas disfunções do SNC no mesmo indivíduo pode ser aliviada por meio do presente método. Neste particular, o reconhecimento de sintomas de disfunções do SNC e a determinação da redução dos mencionados sintomas durante ou após a prática do presente método encontra-se dentro da competência de uma pessoa que detenha conhecimentos comuns no assunto e pode ser realizado utilizando qualquer método clínico, diagnóstico, observacional ou outro apropriado. Sintomas de esquizofrenia incluem, por exemplo, mas sem limitar-se a delírios, alucinações e comportamento catatônico. Uma redução em qualquer destes sintomas específicos resultante da prática do método conforme a presente invenção é considerada alívio do sintoma. As disfunções do SNC específicas que apresentam sintomas apropriados para alívio segundo o método do presente incluem, mas sem limitar-se a psicose de espectro amplo, tal como disfunções bipolares, depressão, disfunções do humor, vícios, disfunções cognitivas e doenças neurodegenerativas, tais como mal de Alzheimer, mal de Parkinson e suas combinações. Os sintomas de cada uma dessas disfunções são bem conhecidos. O reconhecimento e a determinação de uma redução dos sintomas de qualquer uma dessas disfunções específicas podem ser facilmente realizados pelos técnicos no assunto.

As composições que compreendem uma quantidade eficaz do composto podem ser administradas por meio de qualquer processo convencional. Estas vias incluem, mas sem limitar-se a oral, parenteral, intramuscular, intravenosa e da mucosa. Em uma realização, a via de administração é oral. A determinação de um regime de dosagem dos compostos encontra-se bem dentro da competência dos técnicos no

assunto. Como forma de exemplo, os níveis de dosagem podem ser de 4 microgramas por quilograma de peso do corpo até 50 miligramas por quilograma de peso do corpo. Como forma de outro exemplo, a dose pode ser de 20 microgramas/kg até 15 mg/kg. Reconhecer-se-á que os parâmetros de dosagem, além do peso do indivíduo, também consideram a idade do indivíduo e o estágio da doença e podem ser determinados de acordo com procedimentos convencionais.

Outros componentes podem ser combinados com os compostos para formar preparações farmacêuticas para uso no presente método. Esses componentes podem ser selecionados dependendo de fatores que incluem, mas sem limitar-se à forma de dosagem, necessidades específicas do paciente e método de fabricação, entre outros. Exemplos desses componentes incluem, mas sem limitar-se a aglutinantes, lubrificantes, cargas, aromatizantes, conservantes, corantes, diluentes etc. Informações adicionais com referência a componentes de composições farmacêuticas para uso com o método do presente são descritas em Remington's Pharmaceutical Sciences (18ª Edição, A. R. Gennaro et al, Eds., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990). Conseqüentemente, a seleção de substâncias específicas e suas compatibilidades com as composições de acordo com a presente invenção podem ser facilmente determinadas pelos técnicos comuns no assunto. Detalhes adicionais são fornecidos na Patente Norte-Americana nº 5.763.455, que é incorporada ao presente como referência.

Embora a presente invenção seja ilustrada por meio dos exemplos a seguir, os exemplos destinam-se apenas a ilustrar realizações específicas da presente invenção e não pretendem ser limitadores de nenhuma forma.

Exemplo 1

Este Exemplo demonstra propriedades de união de receptores de composições de acordo com a presente invenção.

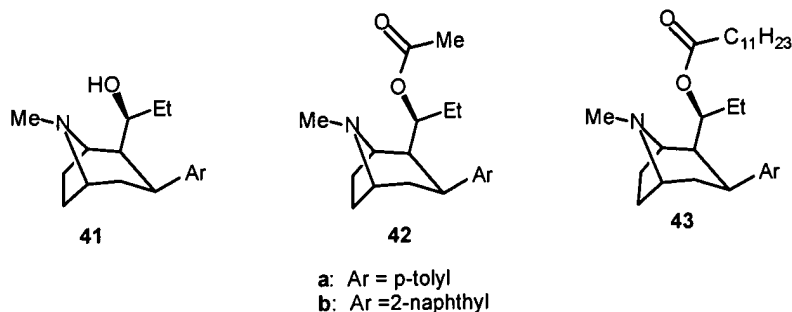
A união de transportadores de amina biogênica foi determinada utilizando estriado e córtex frontal dissecado de cérebros de rato Sprague-Dawley (Pel-Freez, Rogers, AR). As afinidades de análogos nos locais de transporte de dopamina foram determinadas por meio de deslocamento da união de [¹²⁵I]RTI-55 em membranas de estriado de rato, utilizando 0,5 mg (peso úmido original) de membranas e 10 pM de [¹²⁵I]RTI-55. A união não específica foi determinada na presença de 1 µM de WF-23 (análogo 3a). As afinidades de análogos nos locais de transporte de 5-HT foram determinadas por meio de deslocamento da união de [³H]paroxetina em membranas de córtex frontal de rato, utilizando 50 mg (peso úmido original) de membranas e 0,4 nM de [³H]paroxetina. A união não específica foi determinada na presença de 10 µM de fluoxetina. A união de análogos em locais de transporte de norepinefrina foi determinada por meio de deslocamento da união de [³H]nisoxetina em membranas de cérebro frontal de rato, utilizando 0,7 nM de [³H]nisoxetina. A união não específica foi determinada na presença de 1 µM de desipramina.

Foram calculadas potências a partir de curvas de deslocamento utilizando sete a dez concentrações de análogos não marcados, conforme analisado por meio de encaixe de curvas não lineares. Como a união de tropanos em transportadores de dopamina geralmente é considerada multifásica, potências na inibição da união de [¹²⁵I]RTI-55 são relatadas como valores IC₅₀. Para testes de união de [³H]paroxetina e [³H]nisoxetina, foram calculados valores K_i utilizando a equação de Cheng-Prusoff. Todos os dados são valores médios ± desvio padrão de pelo menos três experimentos separados, cada um dos quais foi conduzido em três vias.

As estruturas para afinidades de união in vitro

para DAT e SERT para pró-drogas relativas a PTT e WF-23 encontram-se resumidas na Tabela 1. Estes compostos exibem boas afinidades de união aos transportadores e, portanto, espera-se que funcionem como drogas de liberação lenta e ajam
5 como agonistas de longa atuação.

Tabela 1



Composto	Código n°	IC ₅₀ DA (nM)	K _i SERT (nM)
41a	HD-106	3.69	161
41b	HD-106	6.22	588
42a	HD-108	87.9	>10,000
42b	HD-109	1.72	1.06
43a	HD-110	0.891	1.91
43b	HD-111	109	90.8

A descrição acima das realizações específicas destina-se a fins de ilustração e não deve ser considerada
10 restritiva. A partir dos ensinamentos da presente invenção, os técnicos no assunto reconhecerão que diversas modificações e alterações podem ser realizadas sem abandonar o espírito da presente invenção.

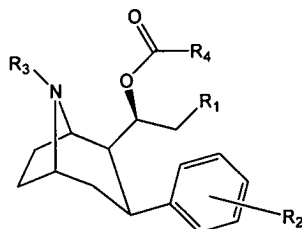
REFERÊNCIAS

- 15 (1) Madras, B. K.; Fahey, M. A.; Bergman, J.; Canfield, D. R., Spealman, R. D. Effects of cocaine and related drugs in nonhuman primates. I. [³H] Cocaine binding sites in caudate-putamen. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1989, 251, 132.

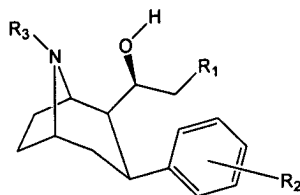
(2) Cheng, Y.-C., Prusoff, W. H. Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of inhibitor that causes 50 per cent inhibition (IC_{50}) of an enzymatic reaction. *Biochem. Pharmacol.* 1973, 22, 3099.

REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSTO, caracterizado por possuir uma das estruturas a seguir:



ou



ou seus enantiômeros e/ou suas misturas racêmicas;

5 em que R1, R3 e R4 são hidrogênio ou alcanos e R2 é um alcano ou um anel adjacente.

2. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

10 - R1 é um grupo alcano ou alqueno com três carbonos ou menos;

- R2 é um grupo alcano com três carbonos ou menos, p-metila ou um anel adjacente nas posições 2 e 3 que forma um grupo 2-naftila;

15 - R3 é um grupo alcano com três carbonos ou menos; e

- R4 é um alcano ou alqueno.

3. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R4 é um alcano ou alqueno com três carbonos ou mais.

20 4. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R4 é um alcano ou alqueno com seis carbonos ou mais.

5. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 4,

caracterizado pelo fato de que:

- R1 é etila;
- R2 é p-metila;
- R3 é metila; e
- R4 é hidrogênio ou um alcano linear com 11

carbonos.

6. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

- R1 é etila;
- R2 é um anel adjacente nas posições 2 e 3 que forma um grupo 2-naftila;
- R3 é metila; e
- R4 é um hidrogênio ou metila.

7. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que:

- R1 é etila;
- R2 é p-metila;
- R3 é metila; e
- R4 é hidrogênio ou um alcano linear com 11

carbonos.

8. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

- R1 é etila;
- R2 é um anel adjacente nas posições 2 e 3 que forma um grupo 2-naftila;
- R3 é metila; e
- R4 é um hidrogênio ou metila.

9. MÉTODO DE ALÍVIO DE UM OU MAIS SINTOMAS DE UMA DISFUNÇÃO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL EM UM INDIVÍDUO, que compreende a administração ao indivíduo de uma composição que compreende uma formulação que compreende o composto conforme a reivindicação 1.

870707093-4

RESUMO

COMPOSTO E MÉTODO DE ALÍVIO DE UM OU MAIS SINTOMAS
DE UMA DISFUNÇÃO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL EM UM INDIVÍDUO

São descritos compostos de pró-drogas com base em
5 tropano que contêm substituintes aromáticos e ésteres graxos.
Os compostos podem ser utilizados para aliviar sintomas de
disfunções do SNC.