



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0706992-8 B1



(22) Data do Depósito: 13/02/2007

(45) Data de Concessão: 04/05/2021

(54) Título: COMPOSTO DE FÓRMULA (I) E FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: C07D 405/12; A61K 31/4045; A61K 31/315; A61P 3/10; A61P 25/20.

(30) Prioridade Unionista: 15/02/2006 US 60/773,322.

(73) Titular(es): NEURIM PHARMACEUTICALS (1991) LTD..

(72) Inventor(es): MOSHE LAUDON; TAL PELEG-SHULMAN.

(86) Pedido PCT: PCT IB2007000330 de 13/02/2007

(87) Publicação PCT: WO 2007/093880 de 23/08/2007

(85) Data do Início da Fase Nacional: 11/08/2008

(57) Resumo: COMPOSTO, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, E USO DE UM COMPOSTO, SAL OU ESTEREOISÔMERO A presente invenção refere-se a novos derivados de pirona-indol, às formulações farmacêuticas que contêm os mesmos e à utilização dos compostos na manufatura de medicamentos para o tratamento ou a prevenção de várias doenças.

COMPOSTO DE FÓRMULA (I) E FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[001] Foi verificado que as alfa e gama-pironas são classes de compostos que são ligados a diversas características comportamentais e farmacológicas que incluem os efeitos sedativos, antiansiolíticos, neuroprotetores e antioxidantes. Especificamente, um derivado de gama-pirona chamado maltol foi isolado da flor do maracujá, e foi verificado que causa a sedação do sistema nervoso central (SNC) e uma redução na agitação induzida por cafeína e na motilidade espontânea em animais; estes efeitos são mediados através da ativação dos receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA) (Soulimani et al., J. Ethnopharmacology 57: 11, 1997; Dhawan et al., J. Ethnopharmacology 78: 165-70, 2001). Foi mostrado que outros elementos desta família, os ácidos gama-pironas comênico, inecônico e quelidônico exercem efeitos sedativos através da interação com os receptores opióides (Pedido de Patente Norte-americano N° 2003/0181516).

[002] A superfamília do receptor de GABA_a representa uma das classes de receptores através da qual o neurotransmissor inibitório principal, GABA, age. Extensamente, embora desigualmente distribuídos através do cérebro de mamífero, estes receptores e, em particular, um complexo de proteínas chamado de receptor de GABA_a, causa alterações na condutância de cloreto e na polarização da membrana (Mehta e Ticku, Brain Res. Brain Rev. 29:196-217, 1999).

[003] As drogas de benzodiazepina exercem as suas ações hipnótica, analgésica e antiansiolítica ao interagirem com os sítios de ligação de benzodiazepina no

receptor de GABA_a. Além do sítio de ligação à benzodiazepina, o receptor de GABA_a contém diversos sítios de interação distintos com outras classes de drogas que modulam as atividades GABAérgicas, que incluem agentes hipnóticos que não de benzodiazepina (por exemplo, zolpidem, zaleplon, indiplon, zopiclone) (Sanger, CNS Drugs 18 (Suppl. 1): 9-15, 2004), esteróides, pictrotoxina e barbituratos. Os sítios de ligação de benzodiazepina e que não de benzodiazepina no complexo do receptor de GABA_a não são sobrepostos ao GABA ou a quaisquer outros sítios de ligação de drogas (consultar, por exemplo, Cooper, et al., The Biochemical Basis of Neuropharmacology, 6^a ed., pp. 145-148, Oxford University Press, New York, 1991). Os estudos eletrofisiológicos indicam que a ação principal das benzodiazepinas e que não de benzodiazepinas é a intensificação da inibição GABAérgica de excitabilidade neuronal. Isto se dá devido à potenciação do influxo de cloreto induzido por GABA nas células e subsequentemente a hiperpolarização da membrana. A modulação alossetérica clinicamente importante dos receptores de GABA por benzodiazepinas e por não-benzodiazepinas foi uma área de descoberta farmacológica intensa nos últimos anos. Os agonistas que agem no sítio da benzodiazepina são conhecidos por exibir efeitos antiansiolíticos, sedativos e hipnóticos, sendo que os compostos que agem como agonistas inversos neste sítio provocam efeitos ansiogênicos, intensificadores da cognição e pró-convulsivantes (Dawson et al., CNS Spectr. 10:21-7, 2005).

[004] Os principais distúrbios para os quais os receptores GABA_a representam alvos terapêuticos importantes incluem distúrbios de ansiedade, distúrbios cognitivos, epilepsias, distúrbios do humor, esquizofrenia, dor e

distúrbios do sono. Os moduladores do receptor de GABA são conhecidos por desempenhar um papel importante no sono, e os moduladores alostéricos positivos dos receptores de GABA_A são extensamente utilizados para promover e manter o sono em uma variedade de distúrbios primários e secundários do sono (Sanger, CNS Drugs, 18 (Suppl. 1): 9-15, 2004).

[005] Embora as benzodiazepinas tenham um longo histórico de utilização farmacêutica como antiansiolíticos, estes compostos frequentemente exibem uma série de efeitos colaterais não desejados. Estes podem incluir a dificuldade cognitiva, sedação, ataxia, potenciação de efeitos do etanol, risco de quedas aumentado e uma tendência à tolerância e à dependência de drogas. Um aspecto importante destas atividades é o efeito diário residual que tem por resultado a dificuldade de vigilância durante o dia. Portanto, novos moduladores do receptor de GABA com efeitos colaterais menos refratários são procurados.

[006] Os compostos de indol, especificamente aqueles relacionados à serotonina (5-hidróxitriptamina; 5-HT) e à melatonina (N-acetil-5-metóxi-triptamina) têm efeitos profundos no SNC e afetam, desse modo, o sono, a vigília, o apetite e o humor. Há uma série extensa de áreas clinicamente relevantes em que a participação do sistema da melatonina foi demonstrada (Bubenik et al. Biol. Signal s Recept. 7: 195-219, 1998). Estas incluem a regulação da temperatura corpórea central (Strassman et al., J. Appl. Physiol. 71: 2178-2182, 1991; Krauchi et al. J. Appl, Physiol. 83: 134-9, 1997), respostas imunológicas, (Maestroni e Conti, J. Neuroimmun. 28:167-176 1990; Fraschini et al., Acta Oncol. 29:775-776, 1990; Guerrero e Reiter, Endocr. Res. 18:91-113, 1992), o

desenvolvimento puberal, a ovulação, a reprodução sazonal, a gordura retroperitoneal e epididimal, bem como os níveis de insulina do plasma, leptina, hormônio do crescimento e grelina (Rasmussen et al., *Endocrinology* 140:1009-12, 1999; Cramer et al., *Arzneim-Forsch* 26:1076-1078, 1976; Wright et al., *Clin. Endocrinol.* 24: 375-382, 1986, Paccotti et al, *Chronobiology* 15: 279-288, 1988; Valcavi et al., *Clin. Endocrinol.* 39: 139-199, 1993; Mustonen et al. *Endocrine* 16:43-6, 2001), ritmos do cortisol, pressão ocular (Sampes et al. *Curr. Eye Res.* 7:649-653, 1988; Rhode et al., *Ophthalmic Res.* 25: 10-15, 1993), pressão sanguínea (Scheer et al., *Hypertension* 43:192-7, 2004), metabolismo da glicose, grelina, leptina e massa de gordura corpórea, vasopressina e excreção de urina (Song et al., *FASEB J.* 11:93-100, 1997; Yasin et al. *Brain Res. Bull.* 39:1-5, 1997). Em alguns casos, os distúrbios psiquiátricos podem ter etiologias cronobiológicas subjacentes (por exemplo, distúrbio afetivo sazonal) e são candidatos definitivos para a terapia de melatonina (Miller, *Altern. Med. Rev.* 10:5-13, 2005). A melatonina também age como um removedor de radicais livres e um antioxidante (Pooggeler et al., *J. Pineal Res.* 14: 151-168, 1993).

[007] Há uma forte evidência que a melatonina regula especificamente o sono e a vigília nos seres humanos. A melatonina foi administrada para re-sincronizar os ritmos circadianos que estão fora da fase com o ciclo fotoperiódico local. Por exemplo, os distúrbios do sono/vigília causados pelo cruzamento rápido de zonas de tempo (tontura de fuso horário), pacientes com a síndrome da fase do sono atrasada (DSPS), turno de trabalho e cegueira total, podem ser tratados com a melatonina ou com análogos de melatonina (consultar as

Patentes Norte- americanas N°. 4.600.723 e 4 .666.086 de Short et al. e 5.242.941 de Lewy et al.). Além disso, a melatonina tem propriedades sedativas hipnóticas diretas em indivíduos humanos normais e insones (por exemplo, Luboshizslcy et al. Sleep Med. Rev. 2:191-202, 1998; Patente Norte- americana N°. 5.403. 851 de D'Orlando et al.). Foi demonstrado que os distúrbios do sono em pessoas idosas respondem ao tratamento com melatonina (Garfinkel et al., Lancet 346:541-543, 1995; Pandi-Perumal et al., Exp. Gerontol. 40:911-25, 2005; Patente Norte-americana N° 5.498.423 de Zisapel). A melatonina e seus análogos reduzem a latência ao início do sono nos pacientes com insônia (Roth et l., Sleep, 28:303-7, 2005, Zhdanova et al. CI in. Pharmacol. Ther. 57:552-8, 1995) ou a depressão (Pape et al., Neuropsychopharmacology 28:694-703, 2003) e intensificam particularmente o valor reparador do sono em pacientes com insônia, tendo por resultado a vigília intensificada durante o dia (Zisapel, Pedido de Patente PCT WO N° 03/015690).

[008] Há um amplo espectro de respostas sintomáticas aos tratamentos com melatonina em distúrbios diferentes. Estes incluem ansiedade (Loiseu Eur. Neuropsychopharmacol. 2005), crises convulsivas (Munoz-Hoyos et al., J. Chi Id. Neurol. 13:501-9, 1998), dor (Ray et al. 15 J. Indian Med. Sci. 58:122-30, 2004) cefaléia em salvas e enxaqueca (Peres, Cephalalgia 25:403-11, 2005), depressão, mania e esquizofrenia (consultar Dobocovich "Antidepressant Agents", Patente Norte-americana N°. 5.093.352; Shamir et al., J. Clin. Psychopharmacol. 20: 691-4, 2000) glaucoma, envelhecimento, estresse (Armstrong e Redman, Med. Hypotheses 34:300-309, 1991; Reiter, Bioassays 14:169-175, 1992),

hipertensão (Scheer et al., Hypertension 43:192-7 2004, Zisapel, Pedido de Patente Norte-americano N° 10/169.467), síndrome da abstinência de drogas (Zisapel, Patente Norte-americana N°. 6.469.044), osteoporose (Cardinali et al., J. Pineal Res. 34:81-7, 2003), vários cânceres (Gonzalez et al., Melanoma Res. 1:237-243, 1991; Lissoni et al., Eur. J. Cancer 29A:185-189, 1993; Blask et al., Endocrine 27: 179-88 2005; Patente Norte-americana N° 5.196.435 de Clemens et al. e 5.272.141 de Fraschini et al.), tumores benignos e doenças proliferativas tais como a Hiperplasia Prostática Benigna (BPH) (Patente Norte-americana N° 5.750. 557 e Patente Européia N° 0565296B de Zisapel), psoríase, contracepção e fertilidade, puberdade precoce, síndrome pré-menstrual e hiperprolactinemia (Pevre et. al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 47:1383-1388, 1978; Purry et al., Ain. J. Psychiatry 144:762-766, 1987; Waldhauser et al., Clin, Endocrinol. Metab. 73:793-796, 1991; Bispink et al., J. Pineal Res. 8:97-106, 1990; Cagnacci et. al., J. Clin Endocrinool. Metab. 73:783-796, 1991; Voordouw et. al., J. Clin Endocrinool. Metab. 74:10-108, 1992; vide as Patentes Norte Americanas N° 4.855.305 e 4.945.103 de Cohen et al., e 5.272.141 de Fraschini et al.).

[009] A melatonina é benéfica para o tratamento e a prevenção de distúrbios neurodegenerativos (Skene et al., brain Ver. 528:170-174, 1990; feng et al., J Pineal Res. 37:129-36, 2004), acidente vascular cerebral isquêmico (Cho et. al., Brain Research 755:335-338, 1997; Reiter et. al., Exp. Bio Med.230:104-17, 2005), doença de Alzheimer (Pappola et. al., J. Neurosci. 17:11683-90, 1997; Feng e Zhang, Free Radic. Biol. Med. 37:1790801, 2004) e síndrome da morte

infantil repentina (SIDS) Patente Norte Americana N° 5.500.225 de Laudon et. al.).

[010] Três subtipos de receptores de melatonina foram identificados até agora: MT-1, MT-2 e reductase de ribosídeo-quinona de diidronicotinamida 2 que é denominado algumas vezes como receptores de melatonina MT-3 ou ML2 (Dubocovich et. al., 1-UPHAR media, Londres, Reino Unido, 187-93, 1998; Maillet et al., FEBS Lett. 3: 578-116-20, 2004). O MT-I fica localizado no SNC e em órgãos periféricos tais como os rins e o trato urogenital, sendo que o MT-2 fica localizado principalmente no sistema nervoso central. Não há nenhuma atividade fisiológica atribuída (ML2) aos sítios MT-3. Além disso, a melatonina interage com as proteínas intracelulares tais como a calmodulina (Anton-Tay et al., J. Pineal Res. 24:35-42, 1998) e proteínas associadas à tubulina (Cardinale et al., J. Pineal Res. 23: 32-9, 1997). Os padrões de retenção da melatonina radioativa inj etados em camundongos demonstram a acumulação de melatonina no cérebro, na pituitária, nos pulmões, no coração, nas gônadas e nos órgãos sexuais 5 acessórios (Withyachumnarnkul et al. Life sci. 12:1575-65, 1986).

[011] É evidente que existe uma ampla faixa de utilizações terapêuticas para a melatonina e seus análogos. Consequentemente, é de interesse contínuo a identificação de 10 novos compostos que interagem com o sistema melatoninérgico como agentes terapêuticos potenciais (Zlotos, Arch. Pharm. Chem. Life Sci. 338:229-247, 2005). Estes compostos podem propiciar uma duração mais longa, localização seletiva e uma eficácia maior em relação àqueles de melatonina.

[012] A serotonina (5-HT) é conhecida agora como moduladora de numerosos sistemas fisiológicos e comportamentais de modo que explicam muitas drogas à base de 5-HT utilizadas como tratamentos em condições clínicas muito diferentes. Há terapêuticas extensivas direcionadas para aumentar ou diminuir a função de 5-HT em sítios selecionados, em condições clínicas extensamente diferentes. As sondas de *turnover* de 5-HT no SNC e no tecido periférico demonstraram que as alterações no metabolismo de 5-HT estão associadas com uma ampla série de condições clínicas e foi demonstrado que muitas drogas, tais como os antidepressivos, antipsicóticos e antiansiolíticos alteram a função de 5-HT em diversos distúrbios. O desenvolvimento e a utilização clínica difundida dos inibidores seletivos da recaptação de 5-HT (SSRI) e a delineação pré-clínica dos subtipos múltiplos do receptor de 5-HT e de seus acoplamentos a sistemas do mensageiro intracelular e ao desenvolvimento de drogas que agem seletivamente nestes sistemas, catalisaram uma explosão de novas informações sobre pesquisa neste campo. Está agora claro que os sistemas de 5-HT são extremamente diversos e que estão envolvidos em uma pluralidade de processos fisiológicos e comportamentais. Por outro lado, o desenvolvimento de agonistas e antagonistas específicos do receptor de 5-HT conduziram a intervenções terapêuticas alvejadas mais específicas, tais como a utilização do agonista de 5-HT, a sumatriptina, na enxaqueca e na cefaleia em salvas e do antagonista de 5-HT₃, o ondansetron, no controle da náusea e da emese.

[013] Há um número extensivo de áreas clinicamente relevantes em que a participação do sistema de 5-

HT foi demonstrada. Estes incluem a regulação do humor, do medo e da ansiedade, aprendizagem e memória, controle cognitivo e regulação de apetite e da alimentação, do sono, da função sexual, o controle dos impulsos, a regulação comportamental desenvolvimental, o envelhecimento e a neurodegeneração, a motivação e a recompensa, a sensibilidade à dor, a emese, o mioclônus, a regulação neuroendócrina, a regulação do ritmo circadiano, a resposta ao estresse e a síndrome carcinóide.

[014] Há um amplo espectro de respostas sintomáticas aos tratamentos seletivos do inibidor de recaptação de serotonina (SSRI) em distúrbios diferentes. A disponibilidade aumentada de uma série de SSRI para a utilização clínica conduziu às experimentações de tratamento em uma ampla variedade de condições clínicas diferentes. Os estudos controlados com placebo demonstraram resultados positivos no tratamento com o SSRI em: depressão, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), síndrome do pânico, síndrome pré-menstrual, bulimia nervosa, distúrbio autístico, neuropatia diabética e obesidade diabética. O amplo espectro de condições clínicas diferentes que foram relatadas para demonstrar uma resposta sintomática após o tratamento com SSRI inclui a depressão profunda, depressão secundária à condição médica, depressão pós-derrame, distímia, distúrbio afetivo sazonal, TOC, síndrome do pânico, fobia social, distúrbio da personalidade limítrofe, síndrome da despersonalização, síndrome corporal dismórfica, síndrome pré-menstrual, distúrbios do pós-parto, 5 bulimia nervosa, distúrbio do estresse pós-traumático, distúrbio autístico, déficit de atenção, distúrbio de hiperatividade, síndrome de Tourette, tricotilomania, onicofagia, síndrome de Prader-Willi,

parafilias e compulsões sexuais, ejaculação precoce, profilaxia da enxaqueca, neuropatia diabética, síndromes de dor, obesidade, ganho de peso em fumantes, alcoolismo, risco emocional após lesão no cérebro, paralisia do sono, ciúme patológico, esquizofrenia crônica, comportamento autodestrutivo, artrite, fenômeno de Raynaud, fibromialgia, síndrome da fadiga crônica, síndrome do intestino irritável, síncope da inclinação à direita, mioclônus intencional e regulação neuroendócrina.

[015] Os dados pré-clínicos em 5-HT indicam que os sistemas de 5-HT são predominantemente modulatórios e que a maioria dos efeitos da 5-HT interagem com o status crescente de outros sistemas de neurotransmissor envolvidos. A neuroanatomia do sistema de 5-HT sugere que até ou mais da 5-HT liberada pode não estar nas sinapses. Desse modo, não se esperaria que os efeitos da 5-HT estivessem localizados ou que demonstrassem as propriedades associadas com os sistemas que mais diretamente mediam a neurotransmissão. A natureza modulatória dos sistemas de 5-HT pode ser vista em nível clínico através das interações com outros sistemas de neurotransmissores. Em animais que se comportam, a atividade dos neurônios serotonérgicos do cérebro está intimamente ligada ao ciclo de dormir-acordar-levantar: a taxa mais elevada de ativação ao acordar ou levantar ativo, nível intermediário de descarga durante estados em repouso e sono de ondas lentas, e o silêncio virtual durante o sono do movimento rápido dos olhos. Alguns compostos de SSRI são associados com a perda de peso refrataria ou o ganho excessivo de peso, a insônia e a disfunção sexual.

[016] A participação difundida dos sistemas de 5-HT na modulação de funções fisiológicas de um grande número de sistemas biológicos diferentes e importantes, acoplados com o progresso rápido de abordagem biológica molecular no descobrimento de novos subtipos de receptor de 5-HT deve promover a atividade de pesquisa aumentada direcionada ao desenvolvimento de moduladores de 5-HT clinicamente aplicáveis que podem ser dotados com outras propriedades farmacológicas a fim de otimizar os parâmetros de utilização de drogas para o efeito clínico.

[017] Os novos compostos relacionados à melatonina ou à serotonina e às pironas, mas com perfis farmacológicos ou farmacocinéticos diferentes destas moléculas, são provavelmente novos produtos farmacêuticos importantes. Por exemplo, vide a Patente Norte-americana N^o 5.403.851, que descreve a utilização de triptaminas substituídas, fenilalquilaminas e compostos relacionados, a fim de tratar uma série de indicações farmacêuticas que incluem distúrbios do sono, indicações endócrinas, distúrbios do sistema imunológico, etc. O Pedido de Patente PCT WO N^o 87/00432 descreve as composições para o tratamento ou a prevenção de a psoríase que contêm melatonina ou compostos relacionados. A Patente Norte-americana 5.122.535 descreve a produção de melatonina e de análogos desta para várias finalidades terapêuticas, que incluem a administração de melatonina em combinação com uma azidotimidina para o tratamento da AIDS. Os análogos de melatonina à base das propriedades bioisostéricas do anel naftalênico e do anel de indol foram descritos em J. Med. Chem. 1992, 35: 1484-1485, Pedido de Patente Europeu 662471 A2 950712 de Depreux et al.,

WO 9529173 AI 951102 de Ladlow et al., Patentes Norte-americanas N° 5.151.446 de Horn et al., 5.194.614 de Adrioux et al. e 5.276.051 de Lesieur et al. A melatonina e seus análogos podem potencializar os efeitos de moduladores do receptor de GABA (Zisapel, Pedido de Patente Norte-americano N° US20055175692, Zisapel, Patente Norte-americana N°. 469. 044).

[018] O diabetes resistente à insulina e o diabetes não dependente da insulina são predominantes em até da população, dependendo da idade e da natureza do subconjunto. Nos Estados Unidos somente, 16 milhões de pessoas têm o diabetes tipo 2 e 13 milhões tem a tolerância a glicose prejudicada. Realmente, o diabetes tipo 2 atingiu proporções epidêmicas em todo o mundo. Por volta de 2025, estima-se que 300 milhões de pessoas terão diabetes, sendo que a maioria irá habitar a China, a Índia e os Estados Unidos. Por causa de uma população obesa, envelhecendo e cada vez mais sedentária com dietas insalubres e que se alteram, a resistência à insulina também está aumentando de modo alarmante (já é duas a três vezes mais predominante do que o diabetes tipo 2).

[019] A resistência à insulina ocorre geralmente cedo no desenvolvimento do diabetes tipo 2. Um equilíbrio alterado no sistema nervoso autônomo em determinados trajetos endócrinos e inflamatórios poderia contribuir para o desenvolvimento de resistência à insulina. No diabetes, a hiperglicemia agrava adicionalmente a resistência à insulina bem como a disfunção das células beta, mas os mecanismos que causam este fenômeno, isto é, a glicotoxicidade, não são inteiramente compreendidos. A resistência à insulina pode ser demonstrada em parentes saudáveis de primeiro grau de pacientes

que sofrem de diabetes tipo 2, parentes estes que também têm um risco elevado de desenvolver o diabetes tipo 2.

[020] A hiperglicemia de jejum do diabetes tipo 2 existe na presença de hiperinsulinemia; isto reflete a presença de resistência à insulina no fígado com glicogenólise e gliconeogênese resultantes. Além da supressão de insulina prejudicada da produção de glicose hepática, uma diminuição da captação de glicose mediada pela insulina pelas células musculares contribui (em aproximadamente 50%) à hiperglicemia resultante.

[021] A tolerância à glicose declina com a idade por causa de: 1) resistência à insulina aumentada do receptor de células; 2) distúrbios do pós-receptor intracelular e 3) sensibilidade diminuída à insulina e à glicose das células beta de ilhotas pancreáticas. A resistência à insulina, com hiperinsulinemia e/ou hiperglicemia secundárias, contribui para muitos distúrbios associados com o envelhecimento, isto é, a hipertensão, a obesidade, a aterosclerose, anomalias de lipídeos, coagulopatias e perturbações metabólicas crônicas que incluem o diabetes tipo 2. A insulina é um dos hormônios anabólicos mais importantes no corpo e é essencial para o controle do metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas. A insulina é secretada das células beta no pâncreas endócrino. Ela age ao se ligar ao receptor de insulina de transmembrana nas células alvo, e este ativa o domínio de cinase de tirosina na parte intracelular do receptor, conduzindo à fosforilação de substratos do receptor de insulina (IRS). Isto inicia uma cascata de reações de sinalização na célula, conduzindo a efeitos metabólicos. Os tecidos alvo principais de ação metabólica da insulina são os músculos, o fígado e o tecido

adiposo. A insulina estimula a captação de glicose em tecidos sensíveis à insulina, principalmente no músculo esquelético, e inibe a produção de glicose no fígado e promove a armazenagem de glicogênio no fígado e no músculo esquelético. Ela promove a distribuição de ácidos graxos não-esterificados (NEFA) ao tecido adiposo, onde eles são armazenados como triglicerídeos, e a lipólise nas células de gordura é inibida. Em geral, a síntese de proteína total é aumentada.

[022] Pesquisas recentes sugerem que há uma expressão elevada do fator- α de necrose de tumor de citocina (TNF- α) nos adipócitos de indivíduos obesos e que este TNF- α é um contribuinte principal para a resistência à insulina e ao subsequente diabetes tipo 2 da obesidade. O TNF- α é um regulador importante dos processos de apoptose e, modula, desse modo, o volume do tumor, de tecidos adiposos e musculares. Ele é produzido não somente pelas células imunocompetentes, mas também pelos adipócitos e pelas células musculares. Esta citocina é ativada nos tumores e na obesidade, entre outras condições. Ao agir na fosforilação de IRS-I e na 3-cinase de fosfatidilinositol (PI-3), ao modificar a resistência através da regulação da síntese do transportador de glicose responsivo à insulina GLUT4 e através da interferência com a sinalização de insulina (talvez através da leptina), o TNF- α promove a resistência à insulina e a anorexia.

[023] Independentemente da causa, a resistência insulina é associada com os efeitos difundidos e adversos saúde. Isto é verdadeiro até mesmo quando a tolerância à glicose é prejudicada apenas ligeiramente, mas não ainda na escala diabética aberta. São marcantes entre os efeitos adversos a predisposição à doença vascular que afeta grandes

vasos sanguíneos e uma associação com a hipertensão e a dislipidemia (triglicerídeos elevados e HDL diminuído). De fato, esta combinação de 1) intolerância à glicose, 2) resistência à insulina, 3) hipertensão e 4) dislipidemia é suficientemente comum para ter adquirido o nome de Síndrome X, síndrome de resistência à insulina ou síndrome de Reaven. Clinicamente, define centenas de milhões de pessoas em todo o mundo.

OBJETIVOS DA INVENÇÃO

[024] Em vista da discussão acima, os derivados de pirona-indol devem ser de utilização terapêutica para uma variedade de doenças e condições, particularmente aquelas associadas com a melatonina, a 5-HT, a insulina e a desregulação GABAérgica. A presente invenção refere-se à necessidade de compostos terapeuticamente mais avançados do que aqueles visados para modular uma destas classes sozinha. Tal agente que age como MT-1 e MT-2 ou agonistas/antagonistas do receptor de serotonina com propriedades de modulação do receptor de GABA adicionais pode prover novas drogas com, mas sem ficar a ela limitada, a eficácia sedativa com benefícios clínicos adicionais, tal como a melhoria do sono com efeitos benéficos na vigília durante o dia. Devido a este modo de ação exclusivo, estes agentes não irão exibir efeitos colaterais típicos relacionados às benzodiazepinas, tais como a tolerância e os sintomas da interrupção de drogas.

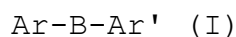
[025] Além disso, a presente invenção refere-se à necessidade de novos derivados melatoninérgicos que afetam a resistência à insulina e o diabetes tipo II.

[026] Supõe-se que todo o conteúdo das patentes, dos pedidos de patente e dos artigos de literatura citados

acima são incorporados na presente invenção a título de referência.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

[027] A invenção refere-se aos compostos que têm a fórmula (I):



em que:

B representa:

- X-Y-Z-, em que

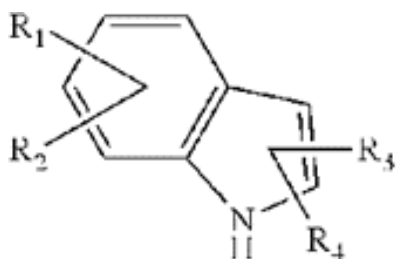
X representa - (CH₂)_n (em que n é 0-6) em que a porção alquila é linear ou ramificada,

Y representa oxigênio, enxofre, >NH ou está ausente,

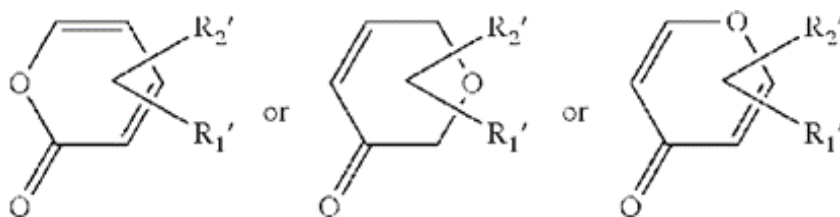
Z representa >C = O, >O, >COO ou está ausente,

em que pelo menos um de X, Y e Z deve estar presente;

Ar representa um sistema de anel de núcleo de indol:



[028] Ar' representa um sistema de anel do núcleo de alfa, beta ou gama-pirona:



em que cada um de R₁₋₄ substitui o anel Ar em qualquer posição disponível (incluindo a posição N) e cada um de R_{1'-2'} substitui o anel Ar' em qualquer posição disponível e em que cada um de R₁₋₄ representa independentemente hidrogênio,

oxigênio, halo, halo C₁₋₅ alquila, arila, acila, um grupo heterocíclico C₁₋₇ que contém um a três heteroátomos selecionados independentemente entre nitrogênio, oxigênio e enxofre; um grupo heteroarila C₆₋₈ que contém um a três heteroátomos selecionados independentemente entre nitrogênio, oxigênio ou enxofre; alquila C₁₋₅, alquenila C₂₋₅, arilalquinila C₂₋₅, alquilarila C₁₋₅, alquenilarila C₂₋₅, alquinila C₂₋₅, hidróxi alquila C₁₋₅, nitro, amino, ciano, cianamido, guanidino, amidino, acilamido, alquilamina C₁₋₅, alquilamido C₁₋₅, hidróxi, tiol, acilóxi, azido, alcóxi C₁₋₅, carbóxi, carbonilamido ou estirila; em que os ditos grupos arilalquila, arilalquenila, aralalquinila ou estirila podem ser opcionalmente substituídos por anel por um a quatro substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halo, halo-alquila C₁₋₅, arila, um grupo heterocíclico C₅₋₇ que contém um a três heteroátomos selecionados independentemente entre nitrogênio, oxigênio ou enxofre; um grupo heteroarila que contém um a três heteroátomos selecionados independentemente entre nitrogênio, oxigênio e enxofre; alquila C₁₋₅, alquenila C₂₋₅, alquinila C₂₋₅, alquilarila C₁₋₅, arilalquenila C₁₋₅, arilalquinila C₂₋₅ alquinila, hidróxi alquila C₁₋₅ nitro, amino, ciano, cianamido, guanidino, amidino, acilamido, hidróxi, tiol, acilóxi, azido, alcóxi, carbóxi, carbonilamido, S-alquila ou alquiltiol; e R₃ ou R₄ pode incluir ou representar adicionalmente uma ligação a B; em que Ar pode ser ligado a B em qualquer posição no anel de Ar não substituído por R₁ e R₂, incluindo a posição N e Ar' pode ser ligado a B em qualquer carbono no anel de Ar' não substituído por R₁ ou por R₂; ou um sal ou um estereoisômero farmacêuticamente aceitável destes.

[029] Tal como utilizado na presente invenção, "arila" representa fenila ou naftila.

[030] Sem detrimento da generalidade dos compostos da presente invenção, um subgrupo de compostos presentemente preferidos é definido de modo que na fórmula (I), X é $(CH_2)_2-$, Y é $>NH$ ou $>O$, Z é $>C=O$, Ar é um indol que contém uma ligação, R₃, a X na posição 3 do anel de indol, R₁ é metóxi na posição 5 do anel de indol, sendo que cada um de R₂ e R₄ é hidrogênio e (a) Ar' é uma gama-pirona ligada a Z na posição 2 do anel de pirona, R_{1'}, é hidrogênio ou um grupo hidróxi na posição 5 do anel de pirona, e R₂ é hidrogênio ou um grupo carboxi na posição 6 do anel de gama-pirona ou (b) Ar' é um anel de alfa-pirona ligado a Z na posição 5 do anel de pirona, cada um de R₁, e R₂ é hidrogênio nas posições 3, 4 ou 6 do anel de pirona; ou um sal ou um estereoisômero farmacêuticamente aceitável destes.

[031] A presente invenção também inclui em seu âmbito as composições farmacêuticas que contêm como substância ativa uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável deste bem como qualquer estereoisômero, englobado pela fórmula (I), em associação com um ou mais diluentes, conservantes, solubilizantes, emulsificantes, adjuvantes, excipientes ou veículos farmacêuticamente aceitáveis utilizados convencionalmente nas formulações farmacêuticas e veterinárias. As presentes formulações farmacêuticas podem ser adotadas para a administração a seres humanos e/ou a animais.

[032] Os compostos da fórmula (I) são úteis para o tratamento e/ou a prevenção e/ou a minimização da resistência à insulina e ao diabetes tipo II, a perda neuronal associada

com o acidente vascular cerebral, a isquemia, o trauma do sistema nervoso central (SNC), distúrbios do SNC incluindo doenças neurodegenerativas (tais como o mal de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica (ELA), o mal de Huntington, o mal de Parkinson e a síndrome de Down); para o tratamento ou a prevenção das consequências adversas da superestimulação dos aminoácidos excitatórios; para o tratamento ou a prevenção de distúrbios psiquiátricos, epilepsia e outros distúrbios convulsivos, ansiedade, distúrbios do sono incluindo a insônia, doenças psiquiátricas (por exemplo, depressão, psicose) dor crônica (analgesia) glaucoma, retinite por citomegalovírus (CMV) e incontinência urinária e 30 indução à anestesia, bem como intensificação da cognição e impedimento e tratamento de sintomas da tolerância e da abstinência de opiáceos.

[033] Por meio de uma elaboração ou de uma explanação adicional, as condições que são contempladas presentemente podem ser receptivas ao tratamento pela administração dos presentes compostos, tais condições incluem impotência; distúrbios cardiovasculares (incluindo a hipertensão); distúrbios de coagulação sanguínea; distúrbios inflamatórios; neuropatia; distúrbios com base cronobiológica (por exemplo, tontura de fuso horário); distúrbios do sono circadianos (tais como a síndrome do sono atrasado, os problemas com turnos de trabalho e distúrbios relacionados às estações, por exemplo, o distúrbio afetivo sazonal (SAD)); indicações endócrinas (por exemplo, contracepção e infertilidade, puberdade precoce, síndrome pré-menstrual, hiperprolactinemia e deficiência do hormônio do crescimento) doenças neoplásicas (incluindo câncer outras doenças

proliferativas (benignas e crescimento de tumor da próstata); distúrbios do sistema imunológico incluindo a AIDS; condições associadas com a senescência; doenças oftalmológicas; cefaléia em salvas; enxaqueca; proteção da pele; distúrbios da estabilização do diabetes e de ganho de peso (leptina, obesidade); para prover a proteção da pele e como um auxílio à criação de animais (por exemplo, regulação da fertilidade, puberdade e cor da pelagem).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[034] A presente invenção refere-se aos compostos que têm a fórmula (I): Ar-B-Ar' (I)

em que:

-B-representa:

X-Y-Z em que

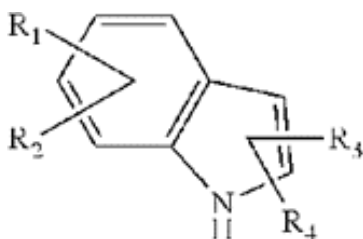
X representa $-(\text{CH}_2)_n-$ (em que n é 0-6) em que a porção alquila é linear ou ramificada,

Y representa oxigênio, enxofre, $>\text{NH}$ ou está ausente;

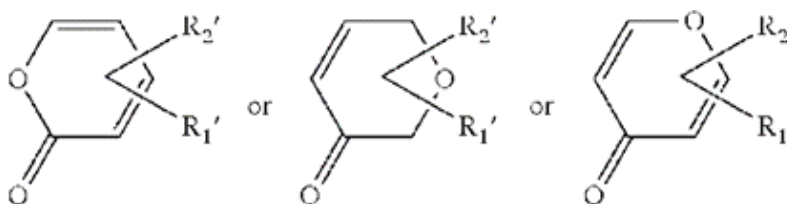
Z representa $>\text{C}=\text{O}$ ou $>\text{O}$ ou $>\text{COO}$ ou está ausente;

em que pelo menos um de X, Y e Z deve estar presente;

o sistema de anel de Ar representa um núcleo de indol:



[035] Ar' representa um sistema de anel do núcleo de alfa, beta ou gama-pirona:



em que cada um de R_{1-4} substitui os sistemas de anel de Ar em qualquer posição disponível (incluindo a posição N) e cada um de R_{1-2} substitui o sistema de anel de Ar' em qualquer posição disponível e em que cada um de R_{1-4} e $R_{1'-2'}$ representa independentemente hidrogênio, oxigênio, halo, halo-C₁₋₅ alquila, arila, acila, um grupo heterocíclico C₅₋₇ que contém um a três heteroátomos selecionados independentemente entre nitrogênio, oxigênio e enxofre; um grupo heteroarila C₆₋₈ que contém um a três heteroátomos selecionados independentemente entre nitrogênio, oxigênio e enxofre; alquila C₁₋₅, alquenila C₂₋₅, alquinila, alquilarila C₁₋₅, arilalquenila C₂₋₅, arilalquinila C₂₋₅, hidróxi alquila C₁₋₅, nitro, amino, ciano, cianamido, guanidino, amidino, acilamido, alquilamina C₁₋₅, alquilamido C₁₋₅, hidróxi, tiol, acilóxi, azido, alcóxi C₁₋₅, carbóxi, carbonilamido ou estirila; em que os ditos grupos arilalquila, arilalquenila, arilalquinila ou estirila podem ser opcionalmente substituídos em anel por um a quatro substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halo, haloalquila C₁₋₅, arila, um grupo heterocíclico C₅₋₇ que contém de um a três heteroátomos selecionados independentemente entre nitrogênio, oxigênio e enxofre; um grupo heteroarila que contém de um a três heteroátomos selecionados independentemente entre nitrogênio, oxigênio e enxofre; alquila C₁₋₅, alquenila C₂₋₅, alquinila C₂₋₅, alquenilarila C₂₋₅, arilalquinila C₂₋₅, hidróxi alquila C₁₋₅, nitro, amino, ciano, cianamido, guanidino, amidino, acilamido, hidróxi, tiol, acilóxi, azido, alcóxi, carbóxi, carbonilamido, S-alquila ou alquiltiol; e R₃ ou R₄ pode incluir ou representar adicionalmente uma ligação a B;

em que Ar pode ser ligado a B em qualquer posição no anel de

Ar não substituído por R₁ e por R₂ incluindo a posição N e Ar' pode ser ligado a B em qualquer carbono no anel de Ar' não substituído por R₁' ou R₂';

ou um sal ou um estereoisômero farmacologicamente aceitável destes.

[036] Tal como utilizado na presente invenção, "arila" representa fenila ou naftila.

[037] Também Tal como utilizado na presente invenção, a referência a "um" composto, sal ou estereoisômero da fórmula (I) se presta a englobar "um ou mais" tais compostos, sais ou estereoisômeros. Além disso, a referência a um "composto" da fórmula (I) tal como na discussão abaixo de formulações farmacêuticas, também se presta a incluir um sal ou um estereoisômero do composto.

[038] Em uma realização preferida, X é $-(CH_2)_n-$, em que n é qualquer um de 0 a 6, e preferivelmente qualquer um de 1 a 6, Y é ou e Z é $>CO$.

[039] Sem detrimento da generalidade dos compostos da presente invenção, em uma realização preferida dos compostos definida pela fórmula (I), X é $-(CH_2)_2-$, Y é $>NH$ ou $>O$, Z é $>C=O$, Ar é um indol que contém uma ligação, R₃ a X na posição 3 do anel de indol, R₁ é metóxi na posição 5 do anel de indol, sendo que cada um de R₂ e R₄ é hidrogênio, Ar' é uma gama-pirona ligada a Z na posição 2 do anel de pirona, R₁, é hidrogênio ou um grupo hidróxi na posição 5 do anel de pirona e R₂, é hidrogênio ou um grupo carboxi na posição 6 do anel de gama-pirona; ou um sal ou um estereoisômero farmacologicamente aceitável destes. Em uma segunda realização preferida, Ar é

tal como definido acima e Ar' é um anel de alfa-pirona ligado a Z na posição 5 do anel de alfa-pirona e RI, e RT são hidrogênios; ou um sal ou um estereoisômero farmacologicamente aceitável destes.

[040] A presente invenção também inclui dentro de seu âmbito a preparação das composições que contêm um composto da fórmula (1) as composições são úteis como medicamentos. As composições farmacêuticas contêm como substância ativa uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável deste bem como qualquer estereoisômero abrangido pela fórmula (I) em associação com um ou mais diluentes, conservantes, solubilizantes, emulsificantes, adjuvantes, excipientes e veículos farmacologicamente aceitáveis utilizados convencionalmente nas formulações farmacêuticas e veterinárias. As presentes formulações farmacêuticas podem ser adaptadas para a administração a seres humanos e/ou a animais.

[041] Formulação farmacêutica, de acordo com a invenção, é caracterizada preferivelmente por pelo menos uma das seguintes características:

(i) é adaptada para ser administrada pelas vias de administração oral, parenteral (por exemplo, injeção intramuscular, intraperitoneal, intravenosa ou subcutânea ou implante), nasal, vaginal, retal, sublingual ou tópica e pode ser formulada nas formas de dosagem apropriadas para cada via de administração;

(ii) está na forma de dosagem unitária, sendo que cada dosagem unitária compreende uma quantidade de pelo menos um composto da fórmula (I) que está na faixa de aproximadamente 2,5 µg a 25 mg/kg de peso corpóreo;

(iii) é uma formulação de liberação prolongada, em que pelo 5 menos um composto da fórmula (I) é liberado a uma taxa controlada predeterminada.

[042] As formulações adicionais podem ser caracterizadas pelo fato de que podem ser administradas sozinhas ou em combinação com ou conjuntamente com outros compostos que são conhecidos no estado da técnica como sendo úteis para a prevenção e o tratamento de distúrbios do sistema nervoso central (SNC) e de distúrbios metabólicos, incluindo, mas sem ficar limitados, doenças neurodegenerativas, distúrbios do sono, resistência à insulina e diabetes tipo II.

[043] Os sais farmaceuticamente aceitáveis apropriados dos compostos da fórmula (1) de utilização na presente invenção incluem os sais que podem, por exemplo, ser formados ao misturar uma solução do composto com uma solução de um ácido não- tóxico farmaceuticamente aceitável, tais como o ácido clorídrico, o ácido fumárico, o ácido maléico, o ácido succínico, o ácido acético, o ácido cítrico, o ácido tartárico, o ácido carbônico, o ácido fosfórico ou o ácido sulfúrico. Os grupos sais de amina também podem compreender os sais de amônio quaternário em que o átomo de amino nitrogênio contém um grupo alquila, alquenila, alquinila ou aralquila. Onde o composto contém um grupo ácido, por exemplo, um grupo ácido carboxílico, a presente invenção também contempla os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, preferivelmente os sais atóxicos destes, tais como os sais de sódio, de potássio e de cálcio dos mesmos.

[044] Os compostos da fórmula (I) podem ser administrados aos mamíferos para o tratamento e/ou a prevenção da resistência à insulina e o diabetes tipo II; a perda

neuronal associada com acidente vascular cerebral; isquemia; trauma do sistema nervoso central (SNC); distúrbios do SNC que incluem doenças neurodegenerativas (tais como o mal de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica (ELA), mal de Huntington, mal de Parkinson e síndrome de Down); as consequências adversas da superestimulação dos aminoácidos excitatórios; doenças psiquiátricas; epilepsia e outros distúrbios convulsivos; ansiedade; distúrbios do sono incluindo a insônia; doenças psiquiátricas (por exemplo, depressão, psicose); dor crônica (analgesia); glaucoma; retinite por citomegalovírus (CMV); incontinência urinária; e sintomas da tolerância e da abstinência de opiáceos. Os compostos também podem ser administrados para induzir a anestesia, bem como para intensificar a cognição.

[045] Além disso, os compostos da invenção podem ser administrados a um mamífero para o tratamento e/ou a prevenção da impotência ; distúrbios cardiovasculares(incluindo a hipertensão, distúrbios coagulação sanguínea) distúrbios inflamatórios; neuropatia; distúrbios com base cronobiológica (por exemplo, tontura de fuso horário); distúrbios do sono circadianos (tais como a síndrome do sono atrasado, os problemas com turnos de trabalho e distúrbios relacionados às estações do ano (por exemplo, distúrbio afetivo sazonal (SAD)); indicações endócrinas (por exemplo, contracepção, infertilidade, puberdade precoce, síndrome pré-menstrual, hiperprolactinemia e deficiência do hormônio do crescimento); doenças neoplásicas (incluindo e câncer outras doenças proliferativas (benignas crescimento de tumor da próstata); distúrbios do sistema imunológico incluindo a AIDS; as condições associadas com a senescência;

doenças oftalmológicas; cefaleia em salvas; enxaqueca; distúrbios do ganho do peso (leptina, obesidade); para prover a proteção à pele e como um auxílio à criação de animais, por exemplo, regulação da fertilidade, da puberdade e da cor da pelagem.

[046] Tal como utilizado na presente invenção, "tratar" significa aliviar ou curar uma doença, um distúrbio ou uma condição ou facilitar pelo menos um sintoma da doença, do distúrbio ou da condição.

[047] Em realizações preferidas, a doença ou o distúrbio é sofrido por seres humanos e os compostos da invenção são 10 administrados aos seres humanos.

[048] Os compostos da invenção podem ser administrados sozinhos ou em combinação com outros agentes conhecidos como benéficos no tratamento da doença, do distúrbio ou da condição a ser tratada. Tal como utilizado na presente invenção, "em combinação" significa que o composto da fórmula (I) e outro agente pode ser co-administrado, em terapia concomitante ou em uma combinação física fixa ou pode ser administrado em períodos separados, mas para complementar um ao outro.

[049] Em uma realização preferida, os compostos da fórmula (1) podem ser administrados para alterar os ritmos circadianos ou para melhorar a qualidade do sono ou para o tratamento ou a prevenção de distúrbios do sono ou distúrbios do sono em um mamífero, especialmente um ser humano. Além disso, os compostos da fórmula (I) podem ser administrados para aumentar a eficiência do sono e para aumentar a manutenção do sono. Os distúrbios e as perturbações do sono que podem ser tratados ou impedidos através da administração dos compostos

da fórmula (I) incluem os problemas do sono associados com a insônia, hipersonia, apneia do sono, narcolepsia, mioclônus noturno, interrupções do sono REM, tontura de fuso horário, distúrbios do sono relacionados a turnos de trabalho, dissonias, terror noturno, insônias associadas com a depressão ou com os distúrbios emocionais e sonambulismo e enurese, bem como os distúrbios do sono que acompanham o envelhecimento, as condições associadas com a ritmicidade circadiana, os distúrbios mentais e físicos associados com viagens através dos fusos-horários e com programações de turnos de trabalho rotatórias ou síndrome tal como a fibromialgia que é manifestada pelo sono não-reparador e por dor muscular ou a apneia do sono que é associada com os distúrbios respiratórios durante o sono.

[050] No tratamento ou na prevenção das condições antecedentes, definidas amplamente como distúrbios do ritmo circadiano ou distúrbios do sono, o composto da fórmula (I) pode ser administrado sozinho ou em combinação com outros compostos conhecidos no estado da técnica como sendo úteis para intensificar a qualidade do sono e para a prevenção e o tratamento de distúrbios e perturbações do sono, incluindo, por exemplo, sedativos, hipnóticos, antiansiolíticos, antipsicóticos, agentes antiansiedade, tranquilizantes leves, agonistas antagonistas de melatonina, melatonina, benzodiazepinas, barbituratos, antagonistas de 5-HT-2 e outros ainda, como: adinazolam, alobarbitol, alonimida, alprazolam, amitriptilina, amobarbitol, amoxapina, bentazepam, benzoctamina, brotizolam, bupropion, buspriona, butabarbital, butalbital capurida, carbocloral, betaína cloral, hidrato de cloral, clordiazepóxido, clomipramina, cloperidona,

clorazepato, cloretato, clozapina, ciprazepam, de sipramina, dexclamol, diazepam, dicloralfenazona, divalproex, difenidramina, doxepin, estazolam, eszopiclona, etclorvinol, etomidato, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fluvoxaimina, fluoxetina, forazepam, gaboxadol, glutetimida, . halazepam, hidroxizine, imiprainine, indiplon, lítio, lorazepam, lormetazepam, maprotiline, mecloqualona, melatonina, mefobarbital, meprobamato, metaqualona, midaflur, midazolam, nefazodona, nisobainato, nitrazepam, nortriptilina, oxazepam, paraldeído, paroxetina, . pentobarbital, perlapine, perfenazina, fenelzina, fenobarbital, prazepam, prometazine, propofol, protriptilina, quazepam, ramelteon, reclazepam, roletamida, secobarbital, sertralina, suproclona, temazepam, tioridazine, tracazolato, tranilcipromaina, trazodona, triazolam, trepipain, tricetamida, triclofos, trifluoperazina, trimetozina, trimipramina, uldazepam, valproato, venlafaxina, zaleplon, zolazepam, zolpidem, zopiclona e os sais e combinações dos mesmos, e outros ainda.

[051] As combinações de um ou de mais destes agentes terapêuticos conhecidos com um composto da fórmula (I) irão conferir efeitos adicionais, complementares e frequentemente sinérgicos para intensificar as propriedades desejáveis do agente terapêutico conhecido.

[052] O composto da fórmula (I) sozinho ou em combinação com um dos agentes terapêuticos conhecidos acima mencionados pode ser administrado adicionalmente em combinação a métodos de tratamento físicos, tais como a terapia de luz (tal como descrito nas Patentes Norte-americanas N° 5.447.527 e 5.562.719, sendo que ambas são incorporadas na presente invenção a título de referência).

[053] Em uma outra realização, os compostos da fórmula (I) podem ser administrados em combinação com um agente antidiabético, tal como a insulina, sulfoniluréias, biguanidas (tais como a metformina) inibidores de alfa-glucosidase (tais como a acarbose) agonistas do gama receptor ativados pelo proliferador de peroxissomo (PPAR γ) tais como tiazolidinedionas, que incluem a pioglitazona e rosiglitazona, agentes para a diminuição do colesterol tais como inibidores da reductase de HMG-CoA (lovastatina, sinvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina, itavastatina e outras estatinas), sequestrantes (derivados de colestiramina, colestipol e dialquilaminoalquila de um dextrano reticulado) álcool nicotínico, ácido nicotínico ou um sal deste, os agonistas de PPAR α (genfibrozil, clofibrato, fenofibrato e bezafibrato), probucol, agonistas de PPAR α / γ , tais como KRP-297, agentes antiobesidade, tais como fenfluramina, dexfenfluramina, fentiramina, subitramina, orlistat, inibidores do neuropeptídeo Y5, agonistas do receptor beta adrenérgico, inibidores da dipeptidil peptidase-4 e inibidores de PTP-IB.

[054] Quando um composto da fórmula (I) é administrado em combinação com um outro agente terapêutico, tal como um agente antidiabético ou um agente para tratar um distúrbio do sono ou distúrbio do ritmo circadiano, o composto da fórmula (I) e o agente terapêutico conhecido podem ser administrados independentemente em uma dosagem diária que varia de um centésimo a uma vez os níveis de dosagem que são eficazes quando os compostos são administrados sozinhos.

[055] Os compostos da fórmula (I) podem ser formulados na composição farmacêutica apropriada para as vias

de administração oral parenteral (por exemplo, injeção intramuscular, intraperitoneal, intravenosa ou subcutânea, ou implante) nasal, vaginal, retal, sublingual ou tópica. As composições podem compreender um ou mais diluentes, conservantes, solubilizantes, emulsificantes, adjuvantes, excipientes e/ou veículos farmacologicamente aceitáveis.

[056] As formas de dosagem sólidas para a administração oral incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e grânulos. Em tais formas de dosagem sólidas, o composto ativo é misturado com pelo menos um veículo farmacologicamente aceitável inerte tal como a sacarose, a lactose ou o amido. Tais formas de dosagem também podem compreender, como é a prática normal, substâncias adicionais com exceção dos diluentes inertes, por exemplo, agentes lubrificantes tais como o estearato de magnésio. Os exemplos de adjuvantes que podem ser incorporados em comprimidos, cápsulas e outros ainda são os seguintes: um aglutinante tal como a goma de tragacanto, acácia, amido de milho ou gelatina; um excipiente tal como a celulose microcristalina; um agente desintegrante tal como o amido de milho, amido pré-gelatinizado, ácido algínico, e outros ainda; um lubrificante tal como o estearato de magnésio; um agente adoçante tal como a sacarose, a lactose ou a sacarina; um agente flavorizante tal como hortelã-pimenta, óleo de gualtéria ou cereja. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, as formas de dosagem também podem compreender agentes de tamponamento. Quando a forma de dosagem unitária é uma cápsula, pode conter, além dos materiais do tipo acima, um portador líquido tal como um óleo graxo. Vários outros materiais podem estar presentes como revestimento ou então modificam a forma física da dosagem unitária. Os comprimidos

e as pílulas também podem ser preparados com revestimentos entéricos e os comprimidos podem ser revestidos com goma-laca, açúcar ou ambos.

[057] As formas de dosagem líquidas para a administração oral incluem emulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmaceuticamente aceitáveis que contêm os diluentes inertes utilizados geralmente no estado da técnica, como a água. Além de tais diluentes inertes, as composições também podem incluir agentes adjuvantes, tais como os agentes de umidificação, emulsificação e suspensão e agentes adoçantes, flavorizantes e perfumantes. Um xarope ou um elixir pode conter o composto ativo, sacarose como um agente adoçante, metil e propil parabenos como conservantes, um corante e um flavorizante tal como o sabor de cereja ou de laranja.

[058] Os preparados de acordo com a presente invenção para a administração parenteral incluem soluções, suspensões ou emulsões aquosas ou não-aquosas estéreis. As composições estéreis para a injeção podem ser formuladas de acordo com a prática farmacêutica convencional ao dissolver ou suspender a substância ativa em um veículo tal como a água para injeção, um óleo vegetal natural como o óleo de gergelim, óleo de coco, óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, etc., ou um veículo gorduroso sintético tal como o oleato de etila ou outros ainda. Os tampões, conservantes, antioxidantes e outros ainda podem ser incorporados conforme necessário. Os exemplos de solventes ou de veículos não-aquosos incluem o propileno glicol, o polietileno glicol, óleos vegetais, tais como o azeite de oliva e o óleo de milho, gelatina e ésteres orgânicos injetáveis, tal como o oleato de etila. Tais formas de dosagem também podem conter adjuvantes tais como agentes de

conservação, umidificação, emulsificação e dispersão. Eles podem ser esterilizados, por exemplo, pela filtração através de um filtro de retenção de bactérias, ao incorporar os agentes esterilizantes nas composições, ao irradiar as composições, ou ao aquecer as composições. Eles também podem ser manufaturados na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas em água estéril ou em algum outro meio injetável estéril imediatamente antes do uso.

[059] As composições para a administração retal ou vaginal são preferivelmente supositórios que podem conter, além da substância ativa, excipientes tais como a manteiga de cacau ou uma cera para supositório. As composições para a administração nasal ou sublingual também são preparadas com os excipientes padrão bem conhecidos no estado da técnica.

[060] A dosagem do agente ativo nas composições da presente invenção pode variar, contanto que uma quantidade terapêutica seja administrada. O agente ativo é administrado desejavelmente a um paciente (humano ou animal) com necessidade de tal tratamento nas dosagens que irão propiciar a eficácia farmacêutica mais favorável. A dosagem selecionada depende da natureza e da gravidade da doença ou do distúrbio a ser tratado, do efeito terapêutico desejado, da via de administração e da duração do tratamento. Uma quantidade de dosagem também pode variar dependendo do peso do paciente e de outros fatores. Por exemplo, o efeito de um composto da fórmula (I) que induz um deslocamento de fase em um marcapasso circadiano central pode ser dependente do ambiente e da época circadiana da administração. O mesmo composto pode induzir um avanço de fase, um atraso de fase ou tem um efeito menor em um ritmo circadiano particular, dependendo do tempo de

administração circadiana. A dose irá variar de paciente para paciente, dependendo da natureza e da gravidade da doença, do peso do paciente, das dietas especiais que estiverem sendo seguidas pelo paciente, de medicação simultânea, da biodisponibilidade do composto quando da administração e de outros fatores que um técnico no assunto . irá reconhecer.

[061] No tratamento de uma condição de acordo com a presente invenção, um nível diário de dosagem apropriado será geralmente de aproximadamente 2,5 µg a 25 mg/kg do peso corpóreo do paciente. A quantidade de dosagem diária pode ser administrada em uma dose única ou em doses múltiplas por dia. Preferivelmente, o nível de dosagem será de aproximadamente 2,5 µg de aproximadamente 20 mg/kg de peso corpóreo do paciente; com mais preferência, de aproximadamente 2,5 µg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corpóreo do paciente. Por exemplo, para obter um efeito de deslocamento de fase do ritmo circadiano, a restauração do relógio circadiano interno, encurtando o tempo de retomada de ritmos circadianos, aliviando um distúrbio do ritmo circadiano ou intensificando a qualidade do sono, um nível de dosagem apropriado varia de aproximadamente 2,5 µg a aproximadamente 25 mg/kg do peso corpóreo do paciente, preferivelmente de aproximadamente 2,5 µg a aproximadamente 20 mg/kg do peso corpóreo do paciente, e especialmente de aproximadamente 2,5 µg a 10 mg/kg do peso corpóreo do paciente. Em mamíferos maiores, por exemplo, seres humanos, uma dose diária indicada típica para a administração oral é de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1000 mg. Preferivelmente, a dosagem oral diária fica compreendida na faixa de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50 mg, e com mais preferência na faixa de aproximadamente 2,5 a

aproximadamente 20 mg. Ao utilizar uma formulação injetável ou tópica, um nível de dosagem preferido varia de aproximadamente 2,5 µg a 5 mg/kg do peso corpóreo do paciente e especialmente de aproximadamente 2,5 µg a 1 mg/kg do peso corpóreo do paciente. Em mamíferos maiores, por exemplo, os seres humanos, uma dose indicada típica é de aproximadamente 100 µg a 100 mg i.v. Um composto pode ser administrado em um regime de uma vez a diversas vezes por . dia, por exemplo, uma a quatro vezes por dia, preferivelmente uma vez ou duas vezes por dia.

[062] As formulações da presente invenção podem estar na forma de liberação imediata, ou, onde apropriado, como formulações sólidas para a administração oral, podem estar em formas de liberação prolongada. As formulações de liberação prolongada incluem formulações de liberação retardada, sustentada, pulsada ou controlada. As formulações de liberação prolongada apropriadas úteis para as finalidades da presente invenção incluem os tipos de formulação descritos nas Patentes 6.106.864; 7.053.122 e 7.118.762, incorporadas na presente invenção a título de referência. Os detalhes de outros tipos de tecnologias de liberação apropriadas, tais como dispersões de energia elevada e partículas osmóticas e revestidas podem ser encontrados, por exemplo, em Verma, R. e S. Garg, *Pharmaceutical Technology On -Line* 25(2) 1-14 (2001) também incorporado na presente invenção a título de referência.

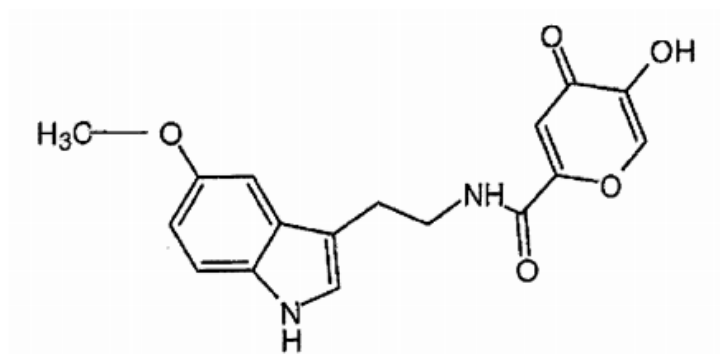
[063] O período de tempo em que uma formulação de liberação prolongada libera o composto varia com base na indicação e nos níveis terapêuticos alvo. Para a insônia, por exemplo, é desejável limitar os efeitos farmacológicos do composto administrado ao período noturno, por exemplo, aproximadamente oito horas. Para o tratamento antidiabetes, é

desejável que o composto tenha efeito continuamente, por exemplo, uma eficácia de doze horas com administração da formulação duas vezes ao dia, de manhã e à noite.

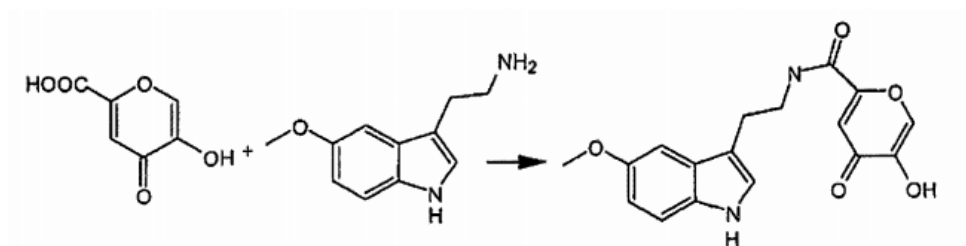
[064] A invenção será ilustrada pelos seguintes exemplos. Deve ficar compreendido que os seguintes exemplos são ilustrativos somente e não se prestam a limitar o âmbito da presente invenção de maneira alguma.

Exemplo 1

N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-comenamida



Esquema de Reação para a síntese da síntese de N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-comenamida



Procedimento geral da síntese de N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-comenamida

[065] Sob uma atmosfera de argônio, um frasco com três gargalos de fundo arredondado de 100 ml foi carregado com ácido comênico (560 mg, 1 equivalente) e 5-metóxi-triptamina (750 mg, 1,1 equivalente) dissolvido em DMF (20 ml) e colocado a 0°C por meio de um banho de gelo. HOBt (1-

monoidrato de hidróxibenxotriazol, 535 mg, 1,1 equivalente), EDC (cloridreto de 1-(3 -dimetilaminopropil)-3 -etil carbodiimida, 760 mg, 1,1 equivalente) e trietilamina (1,25 ml, 2,5 equivalentes) foram então adicionados com agitação magnética. A mistura foi agitada por mais quinze minutos a 0°C e colocada para reagir subsequentemente por 48 horas à temperatura ambiente. Água (25 ml) foi então adicionada e a mistura foi extraída completamente com diclorometano (6x30 ml). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ e o solvente foi removido por evaporação giratória. O componente bruto foi submetido à cromatografia sobre uma coluna em gel de sílica ao eluir com diclorometano/metanol 95/5. O produto foi recuperado como um óleo grosso, o qual foi separado três vezes com éter dietílico para se obter um sólido marrom (180 mg, rendimento de 15%).

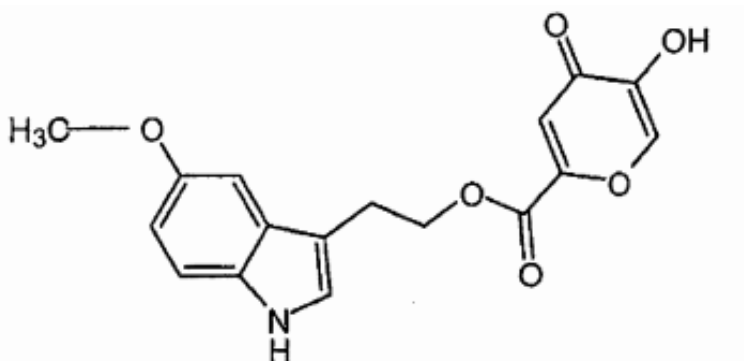
[066] **Dados experimentais para** N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil] comenamida

MS (ESI POS): 329 (M + H), 351 (M + Na), 392 (M + Na + CH₃CN) Ensaio de HPLC: 97%

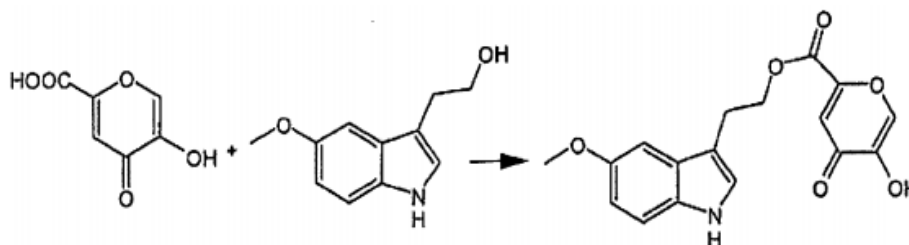
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3,06 (t, j = 6,7 Hz, 2H, CH₂CH₂NH), 3,76-3,79 (m, 2H, CH₂CH₂NH), 3,84 (s, 3H OCH₃), 6,32 (br s, 1H, OH), 6,76 (br s, 1H, CH₂CH₂NH), 6,9 (dd, J₁ = 2,3 Hz, J₂ = 8,8 Hz, 1H, H aromático) 7,04 (d, j = 2,3 Hz, 1H, H, aromático) 7,06 (d, 2,3 Hz, 1H, H aromático) 7,27 (s, 1H, CH), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H, H aromático) 7,73 (s, 1H, CH, 7,96 (br s, 1H, NH).

Exemplo 2

Éster O-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-comênico



Esquema de Reação para síntese do éster O-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-comênico



[067] Sob uma atmosfera de argônio, um frasco de três gargalos de fundo arredondado de 100 ml foi carregado com ácido comênico (300 mg, 1 equivalente) e 5-metóxi triptofol (365 mg, 1 equivalente) dissolvido em CH₂Cl₁/DMF (10/5 ml, respectivamente). DDC (díciclohexil carbodiimida, 435 mg, 1,1 equivalente) e DMAP (4 -dimetilaminopiridina, 45 mg, 0,2 equivalente) foram então adicionados com agitação magnética. Depois que a mistura foi agitada por dezesseis horas à temperatura ambiente, o precipitado branco que se formou foi descartado por meio de filtração através de um funil Buchner. Do material filtrado claro, o solvente foi removido por evaporação giratória. O produto bruto foi então submetido à cromatografia sobre uma coluna em gel de sílica ao eluir com 250 ml de CH₂Cl₁ seguido por diclorometano/metanol 97/3. As frações que contêm o produto foram combinadas e concentradas e o sólido resultante foi recristalizado a partir do

cicloexano/acetato de etila. O éster O-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-comênico puro foi obtido como um sólido amarelo claro (250 mg, rendimento de 40%).

[068] **Dados experimentais para o éster O- [2-(5-metóxi-indol-3-il) - etil] -comênico**

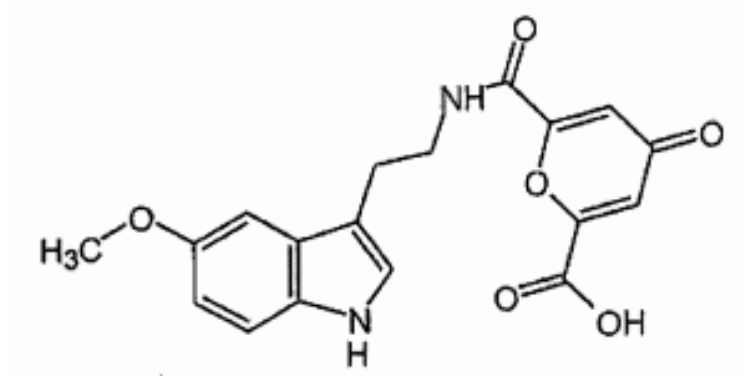
MS (ESI POS): 330 (M + H), 352 (M + Na), 393 (M + Na + CH₃CN)

Ensaio de HPLC: 97%

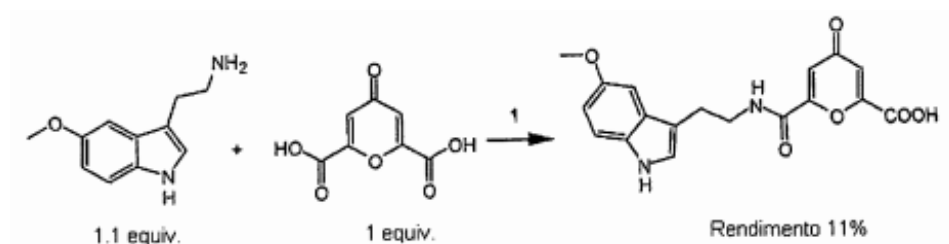
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3,18-3,22 (m, 2H, CH₂CH₂O), 3,87 (s, 3H, OCH₃), 4,60-4,64 (m, 2H, CH₂CH₂O), 6,40 (br s, 1H, OH), 6,88 (dd, J, = 2,2 Hz, J₂= 8,8 Hz, 1H, H aromático), 7,06-7,08 (m, 2H, H aromático + CH), 7,22 (s, 1H, H aromático), 7,25-7,28 (m, 1H, H aromático), 7,96-8,0 (s + br s, 2H, NH+ CH).

Exemplo 3

N-[2-5-metóxi-indol-3-il)-etil]-quelidonamida



Esquema de Reação para a síntese de N-[2-5-metóxi-indol-3-il)-etil]-quelidonamida



i) DMF, HOBt 1,1 equivalentes, EDC 1,1 equivalentes, Net_3 2,5 equivalentes, temperatura ambiente, 24 horas.

Procedimento geral para a síntese de N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-quelidonamida

[069] Em um frasco de quatro gargalos de fundo arredondado de 100 ml mantido sob uma atmosfera de argônio, 5-metóxi-triptamina (350 mg, 1,1 equivalente) foi dissolvida em 10 ml de DMF. Sob agitação magnética, ácido quelidônico (310 mg, 1,1 equivalente) foi adicionado. A solução resultante foi colocada a 0°C por meio de um banho de gelo e HOBt (1-monoidrato de hidróxi benxotriazol, 250 mg, 1,1 equivalente), EDC (cloridreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3- etil carbodiimida, 350 mg, 1,1 equivalente) e trietilamina (0,6 ml, 2,5 equivalentes) foram então adicionados sob agitação magnética. A mistura permaneceu sob agitação por mais quinze minutos a 0°C e foi colocada subsequentemente para reagir por 48 horas à temperatura ambiente. O curso da reação foi seguido por HPLC-MS. Os materiais precipitados foram removidos por meio de filtração. Água (100 ml) foi adicionada ao material filtrado e a mistura foi extraída com diclorometano (3 x 50 ml). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 e o solvente foi removido por evaporação giratória. O produto bruto foi então submetido à cromatografia sobre uma coluna em gel de sílica pela eluição inicial com diclorometano/etanol 8/2. Após a eluição de um produto lateral, a polaridade do eluente foi aumentada (diclorometano/etanol 1/1) e o produto foi recuperado como um sólido amarelo pálido (70 mg, rendimento de 11%).

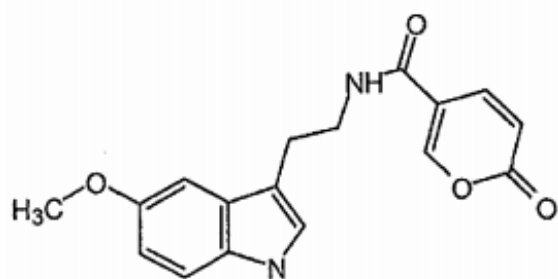
[070] **Dados experimentais para N- [2- (5-metóxi-indol-3-il) -etil] - quelidonamida**

MS (ESI POS): 357 (M + H), 374 (M + Na), 398 (M + H + CH₃CN) **Ensaio de HPLC:** 97%

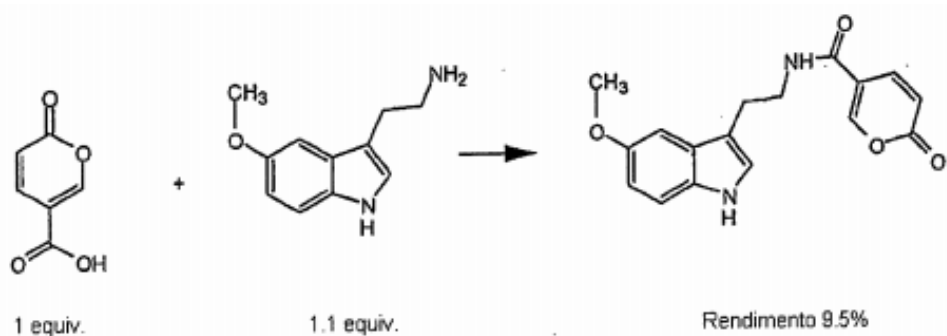
¹H NMR (DMSO-d₆ 400 MHz) δ 2,91 (t, J = 7,5 Hz, 2H, CH₂CH₂NH), 3,50-3,55 (m, 2H, CH₂CH₂NH), 3,76 (s, 3H, OCH₃), 6,64-6,71 (m, 3H), 7,07 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H, H), 8,92 (br t, J = 5,8 Hz, 1H, CH₂CH₂NH), 10,62 (br s, 1H, COOH).

Exemplo 4

N-[2-(5-metóxiindol-3-il)-etil]-cumalilamida



Procedimento geral para a síntese de N-[2-(5-metóxiindol-3-il)-etil]-cumalilamida



[071] Sob uma atmosfera de argônio, um frasco de três gargalos de fundo arredondado de 100 ml foi carregado com ácido cumálico (600 mg, 1 equivalente) e 5-metóxi-triptamina (900 mg, 1,1 equivalente), dissolvido em DMF (25 ml) e trazido a 0°C por meio de um banho de gelo. HOBt (1-monoidrato de hidróxi benxotriazol, 640 mg, 1,1 equivalente), EDC (cloridreto de 1- (3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida,

900 mg, 1,1 equivalente) e trietilamina (1,5 ml, 2,5 equivalentes) foram então adicionados sob agitação magnética. A mistura foi agitada por mais quinze minutos a 0°C e colocada para reagir subsequentemente por 48 horas à temperatura ambiente. O curso da reação foi seguido por HPLC-MS. Água (40 ml) foi então adicionada e a mistura foi extraída completamente com diclorometano (6 x 30 ml). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄ e o solvente foi removido por evaporação giratória. O produto bruto foi então submetido à cromatografia sobre uma coluna em gel de sílica ao eluir com diclorometano/metanol 95/5 e o produto foi recuperado (130 mg, rendimento de 9,5%).

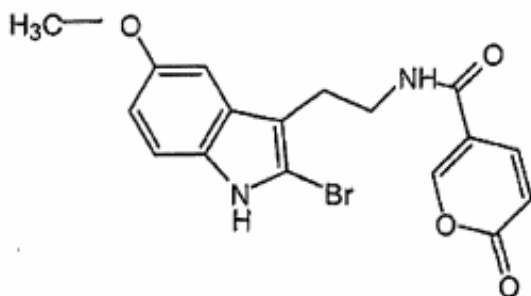
[072] **Dados experimentais para N-[2-(5-metóxiindol-3-il)-etil]-cumalilamida**

MS (ESI POS): 313 (M + H), 335 (M + Na), 376 (M + Na + CH₃CN) Ensaio de HPLC: 95%

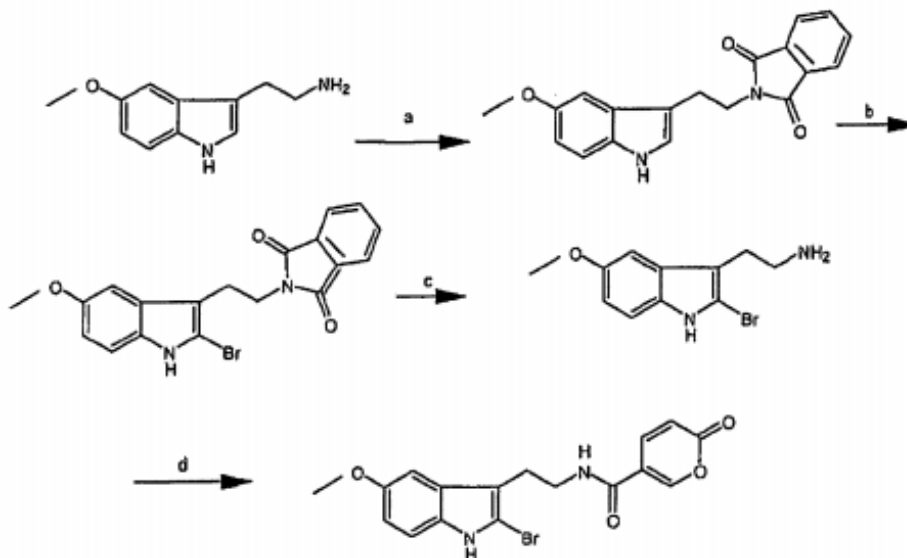
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3,09 (t, J = 6,1 Hz, 2H, CH₂CH₂NH), 3,70-3,74 (m, 2H, CH₂CH₂NH), 3,87 (s, 3H, OCH), 5,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H, CH), 6,88-7,04 (m, 5H, 4 H aromático + 1 CH), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H, CH), 8,03 (br s, 1H, NH), 9,65 (br s, 1H, CH₂CH₂NH).

Exemplo 5

N-[2-(2-bromo-5-metóxi-indol-3-il)-etil]-cumalilamida



[073] **Esquema de Reação para a síntese de N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-cumalilamida**



a) anidrido ftálico, TEA, tolueno, refluxo, até a manhã seguinte b) tribrometo de piridínio, THF/clorofórmio, -10°C , 30 min. c) metilamina, EtOH, temperatura ambiente, 3 horas, d) ácido cumálico, NMM, TBTU, DMF, temperatura ambiente, 5 horas

a. 5-metóxi-triptamina e anidreto ftálico foram refluxados em tolueno por dezesseis horas. A concentração da reação sob pressão reduzida resultou no produto bruto que foi utilizado na etapa seguinte sem purificação adicional.

b. A ftaloiltryptamina bruta foi dissolvida em THF:CHCl₃(1:1) e a solução resultante foi resfriada até -10°C e então tratada com perbrometo de brometo de piridínio. A reação foi verificada por TLC e foi colocada para aquecer até a temperatura ambiente; CH₂Cl₂ foi adicionado. A solução foi lavada com Na₂SO₄ aquoso saturado e as camadas aquosas foram extraídas com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO₄), filtradas, concentradas sob pressão reduzida,

e o produto bruto foi utilizado na etapa seguinte sem purificação adicional.

c. O grupo ftalimido foi removido pelo tratamento com metilamina aquosa em etanol à temperatura ambiente.

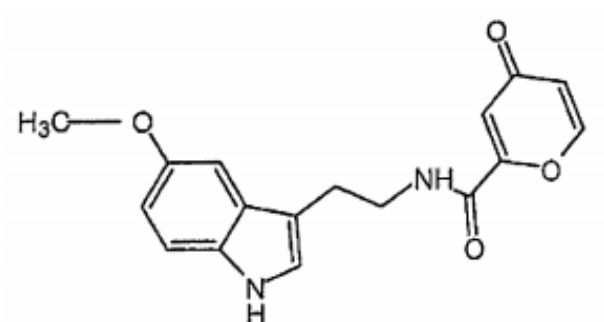
d. N-metilmorfolina foi adicionada a uma solução de ácido cumálico em dimetil formamida seguida por tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il) -1,1,3,3-tetrametil urônio (TBTU) sob uma atmosfera de nitrogénio. Depois que a mistura de reação foi agitada por vinte minutos à temperatura ambiente, 5-metóxi-triptamina foi adicionada lentamente e a mistura foi agitada por cinco horas. A DMF da mistura de reação foi removida sob vácuo elevado. O produto sólido foi dissolvido em CH₂Cl₂ e a fração orgânica resultante foi lavada com HCl 0,2N, NaHCO₃, 0,2N e água, e então secada (MgSO₄), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto resultante foi purificado por meio de cromatografia de coluna.

[074] **Dados experimentais para N-[2-(2-bromo-5-metóxi-indol-3-il) - etil]-cumalilamida**

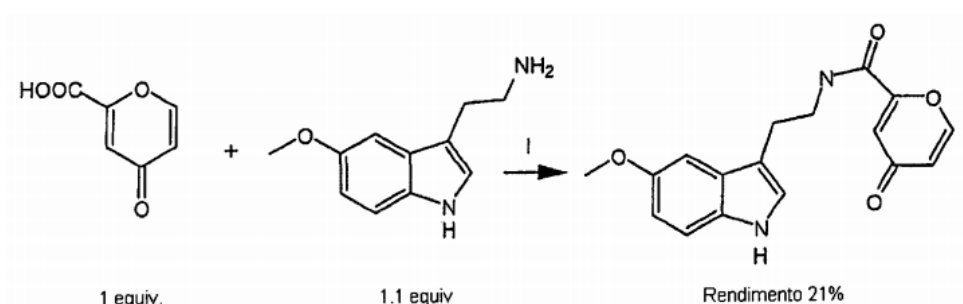
¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 10,00 MR (s, 1H, NH) , 8,00 (s, 1H, COOCH aromático), 7,06 (t, 1H, J = 9 Hz, CONH) , 6,78-6,67 (m, 4H, H aromático), 5,41 (d, 1H, J = 9,6 Hz, COCH aromático), 3,67 (s, 3H, OCH), 3,52 (q, 2H, J = 6,24 Hz), 2,87 (t, 2H, J = 6,3 Hz)

Exemplo 6

N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-comanilamida



[075] **Esquema de Reação para a síntese de N- [2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-comanilamida**



i. DMF, HOBT 1,1 equivalente, EDC 1,1 equivalentes, Net_3 2,5 equivalentes, temperatura ambiente, 6 horas.

Procedimento geral para a síntese de N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-comanilamida

[076] Sob uma atmosfera de argônio, um frasco com três gargalos de fundo arredondado de 100 ml foi carregado com ácido comânico (500 mg, 1 equivalente) e 5-metóxi-triptamina (760 mg, 1,1 equivalente), dissolvido em DMF (25 ml) e colocado a 0°C por meio de um banho de gelo. HOBT (1-monoidrato de hidróxi benzotriazol, 530 mg, 1,1 equivalente), EDC (cloridreto de 1-(3-dimetilininopropil)-3-etil carbodiimida, 750 mg, 1,1 equivalente) e trietilamina (1,25 ml, 2,5 equivalentes) foram então adicionados sob agitação magnética. A mistura foi agitada por mais quinze minutos a 0°C e colocada para reagir subsequentemente por seis horas à

temperatura ambiente. O curso da reação foi seguido por HPLC-MS. Água (50 ml) foi então adicionada e a mistura foi extraída com diclorometano (3 x 50 ml). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 o solvente foi removido por evaporação giratória. O produto bruto foi então submetido à cromatografia sobre uma coluna em gel de sílica ao eluir com diclorometano/metanol 95/5. O produto foi recuperado como um sólido amarelo brilhante (235 mg, rendimento de 21%).

[077] **Dados experimentais para N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-comanilamida**

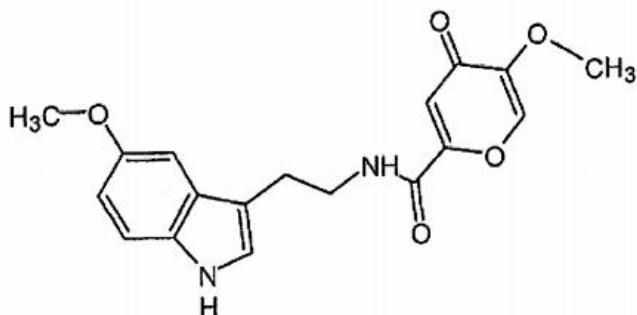
MS (ESI POS): 313 (M + H), 330 (M + H_2O), 335 (M + Na), 376 (M + Na + CH_3CN)

Ensaio de HPLC: 98%

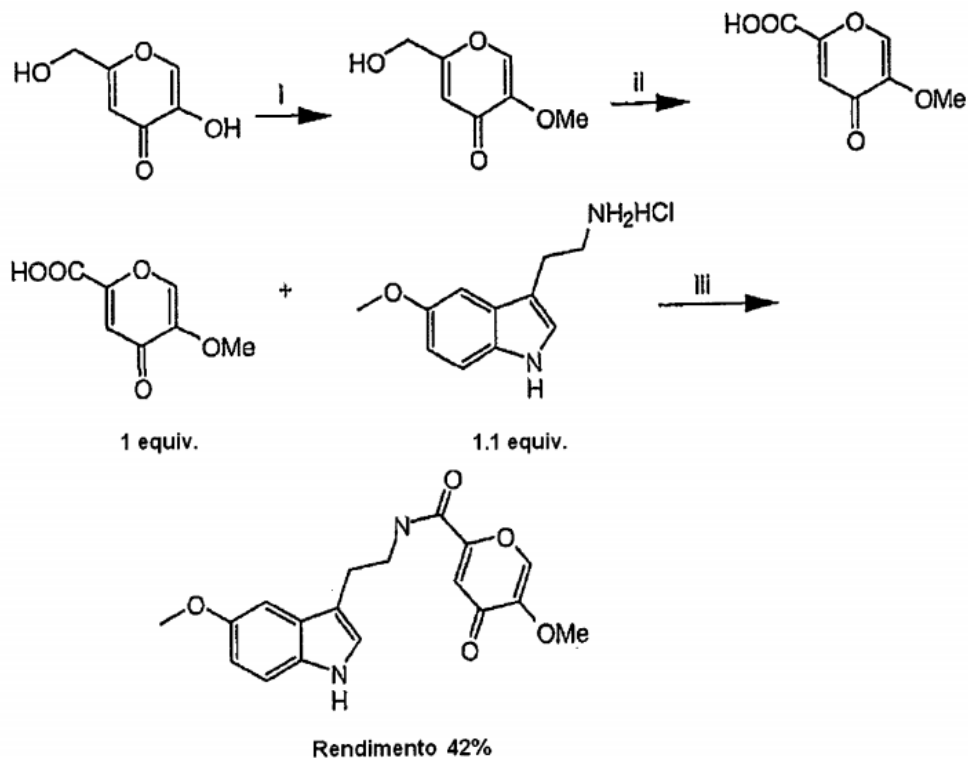
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2,88-2,92 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3,48- 3,53 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3,75 (s, 3H, OCH) , 6,42 (dd, $J_1 = 2,3$ Hz, J_2 5,9 Hz, 1H, CH = CH), 6,71 (dd, $J_1 = 2,1$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H, H aromático), 6,78 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H, H aromático), 7,04 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H, CH), 7,13 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, H aromático), 7, 22 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, H aromático), 8,21 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H, CH = CH-CO) , 9,04 (br t, $J = 5,8$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 10,65 (br s, 1H, NH).

Exemplo 7

N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-2-metóxi-comenamida



[078] **Esquema de Reação para a síntese de N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-2-metóxi-comenamida**



i) CH_3I 2,2 equivalentes, CH_3ONa 1,1 equivalente, CH_3OH , temperatura ambiente, 72 horas.

ii) MnO_2 16 equivalentes, CH_3OH , refluxo, 1,5 hora; Ag_2O 1 equivalente, H_2O , NaOH 1N, temperatura ambiente, 1 hora.

iii) HOBt 1,1 equivalente, EDC 1,1 equivalente, Net_3 5 equivalentes, temperatura ambiente, 16 horas.

[079] **Procedimento geral para a síntese de N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-2-metóxi-comenamida**

[080] Em um frasco de quatro gargalos de fundo arredondado de 250 ml mantido sob uma atmosfera de argônio, 3,2 g de ácido kójico (1 equivalente) foram dissolvidos em 80 ml de metanol. Metóxido de sódio em solução metanólica (4,6 ml, 1,1 equivalente; Fluka, 5,4 M) foi então adicionado sob

agitação magnética em uma porção. Após quinze minutos, uma solução de 2,95 ml (1,1 equivalente) de iodeto de metila em 10 ml de CH_3OH foi adicionada por gotejamento e a solução resultante foi colocada para reagir à temperatura ambiente. O curso da reação foi seguido por TLC (diclorometano/metanol 9/1 como o eluente). Após sete horas, a conversão era de aproximadamente 50%; assim sendo, outro 1,1 equivalente de CH_3I (2,95 ml em 10 ml de CH_3OH) foi adicionado. A mistura de reação foi então reagida sob agitação à temperatura ambiente por mais 65 horas, depois do que água (400 ml) foi adicionada. A solução foi concentrada até um volume residual de aproximadamente 25-30 ml e foi deixada em 4°C por catorze horas. O precipitado resultante foi coletado por meio de filtração, lavado com éter dietílico e secado sob o vácuo a 50°C. 2-hidroxi-5-metóxi-4-piranona foi recuperada como um sólido cristalino amarelo (2,2 g, rendimento de 63%).

[081] Em um frasco de fundo arredondado de 250 ml, 2-hidroxi-5-metóxi-4-piranona (2,2 g, 1 equivalente) foi dissolvida em 85 ml de metanol e 19,6 g de dióxido de manganês ativo foram adicionados (16 equivalentes). A mistura de reação foi aquecida sob o refluxo por uma hora e meia, e a seguir resfriada até a temperatura ambiente. A parte insolúvel foi filtrada e a solução do material filtrado restante foi concentrada até aproximadamente um terço do volume inicial. A isto, 30 ml de água, 10 ml de NaOH 1N e 3,3g de óxido de prata (1 equivalente) foram adicionados. A mistura resultante foi reagida por uma hora à temperatura ambiente e então filtrada sobre um chumaço de Celite para eliminar os sais. O material filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para remover o metanol do mesmo e foi então lavado com diclorometano. HCl 2N

(12 ml) foi adicionado subsequentemente à fase solúvel em água para formar um precipitado, o qual foi coletado por meio de filtração, lavado com éter dietílico e secado sob vácuo a 50 °C. O ácido 5-metóxi-4-oxo-4H-piran-2-carboxílico foi obtido como um sólido branco (1,2 g, rendimento de 50%).

[082] Sob uma atmosfera de argônio, um frasco de três gargalos de fundo arredondado de 100 ml foi carregado com ácido 5- metóxi-4-oxo-4H-piran-2-carboxílico (340 mg, 1 equivalente) e cloridreto de 5-metóxi-triptamina (500 mg, 1,1 equivalente), dissolvidos em DMF (15 ml) e colocados a 0°C por meio de um banho de gelo. HOBt (1-monoidrato de hidróxi benxotriazol, 300 mg, 1,1 equivalente), EDC (cloridreto de 1-(3- dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida, 425 mg, 1,1 equivalente) e trietilamina (0,98 ml, 3,5 equivalentes) foram então adicionados sob agitação magnética. A mistura foi agitada por mais quinze minutos a 0°C e colocada para reagir subsequentemente por dezesseis horas à temperatura ambiente. O curso da reação foi seguido por HPLC-MS. Água (25 ml) foi então adicionada e a mistura foi extraída com diclorometano (2 x 30 ml). Após um tempo, uma suspensão apareceu nas fases orgânicas combinadas. O sólido assim formado foi então coletado por meio de filtração, lavado com diclorometano e secado a 50°C. O produto foi recuperado como um sólido branco (210 mg). Do material filtrado, o solvente foi removido por evaporação giratória. O resíduo sólido obtido foi triturado com diclorometano/éter de petróleo e colocado em repouso à temperatura ambiente por 24 horas. A mistura foi então filtrada para prover N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-2-metóxi-comenamida adicional (70 mg, rendimento de 42%).

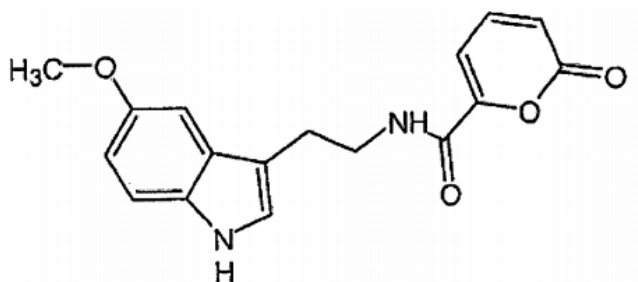
[083] **Dados experimentais para N- [2- (5-metóxi-indol-3-il) -etil] -2- metóxi - comenamida**

MS (ESI POS): 343 (M + H), 365 (M + Na), 406 (M + Na + CH₃CN) **Ensaio de HPLC:** 98%

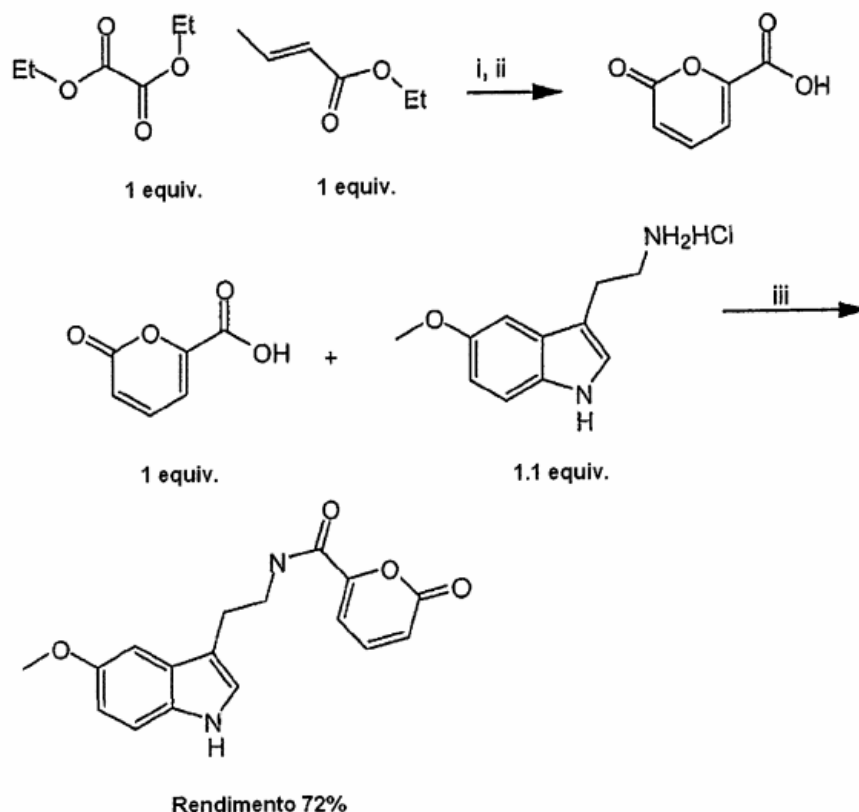
¹HNMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 2,87-2,91 NMR (m, 2H, CH₂CH₂NH), 3.47-3,52 (m, 2H, CH₂CH₂NH), 3,70 (s, 3H, OCH), 3,74 (s, 3H, OCH), 6,70 (dd, J₁ = 2,2 Hz, J = 8,8 Hz, 1H, H aromático), 6,83 (s, 1H, CH), 7,03 (d, J = 2,8 Hz, 1H, H aromático), 7,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H, H aromático), 7,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H, H aromático), 8,12 (s, 1H, CH), 9,02 (br t, J = 5,7 Hz, CH₂CH₂NH), 10,64 (br s, 1H, NH).

Exemplo 8

N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-2-pirona-6-carboxamida



[084] **Esquema de Reação para a síntese de N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-2-pirona-6-carboxamida**



i KOEt 0,998 equivalente, tolueno, temperatura ambiente, 18 horas; H₂O/HCl 37%, temperatura ambiente, 30 minutos.

ii HCl 37%, 100°C, 6 horas.

iii DME, HOBt 1,1 equivalente, EDC 1,1 equivalente, Py 2,2 equivalentes, Net₃ 1,4 equivalente, temperatura ambiente, 3 horas.

[085] **Procedimento geral para a síntese de N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-2-pirona-6-carboxamida**

[086] **Etapas 1 e 2** - em um frasco de quatro gargalos de fundo arredondado de 100 ml mantido sob uma atmosfera de argônio, 5,0 g de oxalato de dietila (1 equivalente) foram dissolvidos em 35 ml de tolueno seco. Etóxido de potássio (2,9 g, 0,998 equivalente) foi então adicionado sob agitação magnética em pequenas porções. A

temperatura interna atingiu 40 °C e a suspensão inicial se transformou lentamente em uma solução alaranjada. Após duas horas, a solução foi colocada a 0°C por meio de um banho de gelo e o crotonato de etila (4,3 ml, 1 equivalente) foi adicionado por gotejamento durante um período de dez minutos. Após quinze minutos do final da adição, foi observada a formação de um precipitado amarelo do sal de potássio de 2,4-hexadieno-5-hidróxi-1,6-dioato. A suspensão foi colocada para reagir até a manhã seguinte à temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada subsequentemente e o precipitado amarelo obtido foi lavado com cicloexano e éter dietílico e secado sob o vácuo a 50 °C para resultar em 4,9 g de um sólido amarelo. Este último foi dissolvido então em 70 ml de água, à qual 5 ml de HCl a 37% foram adicionados. Após alguns minutos, um precipitado amarelo foi formado. A suspensão foi agitada à temperatura ambiente por mais trinta 30 minutos e foi então armazenada a 4°C até a manhã seguinte. O intermediário de 2,4-hexadieno-5-hidróxi-1,6-dioato de dietila foi coletado por meio de filtração e lavado com água.

[087] O éster bruto obtido dessa maneira foi aquecido a 100 °C com 6 ml de ácido clorídrico concentrado. A suspensão inicial se transformou em uma solução quando a temperatura alcançou 60 °C. Após uma hora, um sólido amarelo começou a se formar. Após seis horas, a suspensão foi resfriada e o ácido de pirona foi filtrado. O volume do material filtrado foi reduzido por meio de evaporação; o líquido mãe residual foi resfriado e éter dietílico foi adicionado a fim de precipitar uma quantidade adicional de ácido, o qual foi então recuperado por meio de filtração.

[088] O ácido 2-pirona-6-carboxílico foi obtido juntamente com um sólido amarelo pálido (1,5 g, rendimento de 31%).

[089] **Etapla 3** - Em um frasco de três gargalos de fundo arredondado de 100 ml mantido sob uma atmosfera de argônio, cloridreto 5-metóxi-triptamina (430 mg, 1,1 equivalente) foi suspenso em 1,2-dimetoxietano (DME, 15 ml). Piridina foi adicionada (0,34 ml, 2,2 equivalentes) e a suspensão foi agitada à temperatura ambiente por trinta minutos. O ácido 2-pirona-6-carboxílico (250 mg, 1 equivalente) foi então adicionado e a temperatura interna foi colocada a 0°C por meio de um banho de gelo. HOBt (1-monoidrato de hidróxi benxotriazol, 260 mg, 1,1 equivalente), EDC (cloridreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida, 370 mg, 1,1 equivalente) e trietilamina (0,34 ml, 1,4 equivalente) foram então adicionados sob agitação magnética. A mistura foi agitada por mais quinze minutos a 0°C e colocada para reagir subsequentemente por três horas à temperatura ambiente. O curso da reação foi seguido por HPLC-MS. A solução obtida foi concentrada sob vácuo e o resíduo bruto foi purificado por cromatografia de coluna, ao eluir com diclorometano/metanol 98/2. N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-2-pirona-6-carboxamida foi recuperado como um sólido amarelo (400 mg, rendimento de 72%).

Dados experimentais para N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-2-pirona-6-carboxamida

MS (ESI POS): 313 (M + H), 330 (M + H₂O), 376 (M + Na + CH₃CN)

Ensaio de HPLC: 97%

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 2,87-2,91 (m, 2H, CH₂CH₂NH), 3,47- 3,52 (m, 2H, CH₂CH₂NH), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 6,55 (d, J = 9,4 Hz, 1 H, CH), 6,70 (dd, J₁= 2,9 Hz, J₂= 8,8 Hz, 1H, H aromático), 7,02 (Br d, J = 6,6 Hz, 1H, CH), 7,06 (d, J = 2,1 Hz, 1H, H aromático), 7,13 (d, J = 2,2 Hz, 1H, H aromático), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H, H aromático), 7,67 (dd, J₁ = 6,6 Hz, J₂ = 9,4 Hz, 1H, CH), 8,87 (br t, J = 5,8 Hz, 1H, CH₂CH₂NH), 10,65 (br s, 1H, NH).

Teste Biológico dos Compostos da Invenção

Experiência 1

[090] Potenciação do Tempo de Sono em Camundongos com Hexobarbital-Na Camundongos CD1 foram divididos aleatoriamente em grupos de sete camundongos cada um. Os camundongos em cada grupo receberam intraperitonealmente uma dose de um dos seguintes: 100 mg/kg de uma das substâncias de teste de éster O-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-comênico, N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-comenamida, N-[2-(5-1-3 metóxi-indol-3-il)-etil]-cumalilamida, N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]quelidonamida, N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-comanilamida ou N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-2-metóxi-comenamida em solução salina (0,1 ml/10 g do peso corpóreo) ou solução salina sozinha. Quinze minutos depois, os camundongos receberam uma dose de 50 mg/kg de hexobarbital-Na intravenosamente. O tempo de sono foi medido em cada animal como o tempo de perda à recuperação do reflexo de ficar em pé.

[091] Conforme mostrado na Tabela 1 abaixo, 100 mg/kg i.p de éster O-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-comênico, N[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-cumalilamida e N-[2-(5-

metóxiindol-3-il)-etil]-comenamida aumentaram significativamente o tempo de narcose com hexobarbital-Na e N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-quelidonamida e N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-comanilamida aumentaram moderadamente o tempo de narcose com hexobarbital-Na. Os resultados demonstram a potência hipnótica dos compostos através de um mecanismo de ligação alostérica positivo de GABA_a.

Tabela 1. Efeitos de 100 mg/kg dos compostos de teste no tempo de sono induzido por hexobarbital-Na em camundongos

Substâncias	Tempo de sono médio/veículo (min) ±SE	Tempo de sono médio/tratamento (min)±SE	Mudanças (%) versus veículo	valor P (t-teste)
éster O-[2-(5-metóxi-indol-3-il)etil]comênico	7,28 ± 1,40	15,15 ± 6,02	+108	0,01
N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]comenamida	9,10±2,26	17,13 ± 8,06	+88	0,04
N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)etil]cumalilamida	8,02 ± 0,71	23,58 ± 3,19	+194	0,001
N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]quelidonamida	8,02 ± 0,71	12,37 ± 1,85	+54	0,054
N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)etil] comanilamida	10,93 ± 1,30	17,52 ± 3,07	+49	0,15
N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-2-metóxi comenamida	9,75±1,74	7,70 ± 1,24	-21	0,36

Experiência 2

[092] Ligação da ¹²⁵I-melatonina nas Membranas de Células de CHO-K1

[093] Aliquotas das membranas suspensas de células recombinantes humanas CHO-K1 (ovário de hamster chinês) que expressam estavelmente os receptores de

melatonina-1 ou de melatonina-2 (MT-1 ou MT-2) humanos ou de cérebro de hamster (MT-3) foram incubadas a 25°C com 0,05 nM de ¹²⁵I-melatonina em tampão (25 mM de HEPES, pH 7,4, 5 mM de MgCl₂, 1 mM de CaCl₂, 0,5% de BSA) ou com 0,1 nM, para MT-3 sozinho ou na presença de 1 nM, 10 nM, 0,1 µM, 1 µM e 10 µM das substâncias de teste N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-comenamida, N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-comanilamida, N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-cumalilamida, N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-2-metóxi-comenamida, N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-quelidonamida, éster O-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-comênico, N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-2-pirona-6carboxamida e N-[2-(2-bromo-5-metóxi-indol-3-il)-etil]-cumalilamida por três horas para MT-1, quatro horas para MT-2 e trinta minutos para MT-3. A reação de ligação foi completada e as membranas foram lavadas com 4 ml de tampão HEPES gelado por meio de filtração a vácuo. As membranas foram então coletadas, e os filtros contendo a ¹²⁵I-melatonina ligada foram testados quanto à quantidade de radioatividade em um γ -contador. A ligação não-específica foi avaliada utilizando uma reação com 1 µM de 6-cloromelatonina (MT-1 e MT-2) ou 30 µM de melatonina (MT-3).

[094] Os resultados, mostrados nas Tabelas 2 e 3, demonstram a competição dos compostos na ligação específica de ¹²⁵I-melatonina aos receptores de MT-1, MT-2 e MT-3. Foi mostrado que N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-comenamida e N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-comanilamida se ligam com uma afinidade elevada aos três subtipos de receptor de melatonina, sendo que foi mostrado que o restante dos compostos se liga com uma afinidade pelo menos moderada aos receptores de melatonina.

Tabela 2. Efeitos dos compostos de teste na ligação aos receptores de MT-1 ou MT-2

	Ligação de receptor MT-1			Ligação de receptor MT-2		
	% de inibição por 10 μ M	IC50	KI	% de inibição por 10 M	IC50	KI
N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)etil]comenamida	99%	24 nM	13	101%	13 nM	7nM
N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)etil]comanilamida	98%	42 nM	22 nM	100%	65 nM	34 nM
N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)etil]coumalilnamida	89%	750 nM	390 nM	95%	370 nM	190 nM
N-[2-(5-metóxiindol-3-il)etil]comenamida	76%	2130 nM	1110 nM	93%	826 nM	429 nM
N-[2-(5-metóxiindol-3-il)etil]quelidonamida		2470 nM	1280 nM	89%	1760 nM	910 nM
Éster metóxi-indol-3-il)etil]comênico	47%	na	na	78%	1640 nM	850 nM
N-P-(5-metóxiindol-3-il)-etil]-2pirona-6-carboxamida	50%	10100 nM	5240 nM	65%	5060 nM	2630 nM
N-[2-2(-bromo-5-metóxi-indol-3-il)etil coumalilamida	76%	2400 nM	1250 nM	89%	850 nM	441 nM

Tabela 3

	Ligação de receptor MT-3		
	% de inibição por 10 µM	IC50	KI
N-[2-(5-metóxi-indol-3-il-etil)comenamida	98%	800 nM	780 nM
N-[2-(5-metóxi-indol-3-il-etil)comanilamida	100%	310 nM	300 nM
N-[2-(5-metóxi-indol-3-il-etil)coumalilamida	95%	980 nM	960 nM
N-[2-(5-metóxi-indol-3-il-etil)comenamida	99%	230 nM	220 nM
N-[2-(5-metóxi-indol-3-il-etil)quelidonamida	86%	2200 nM	2200 nM
Melatonina	100%	47 nM	46 nM

Experiência 3

[095] Subtipos de Receptor de Serotonina que se Ligam às Membranas das Células CHO-K1

[096] Aliquotas das membranas suspensas das células CHO- K1 recombinantes humanas que expressam estavelmente os receptores de 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₄, 5-HT₆ ou 5-HT₇ humanos foram pré-incubadas a 25°C com 1,5 nM de [³H] 8-OH-DPAT (5-HT_{1A}), 1,5 nM de [³H] Ketanserin (5-HT_{2A}), 0,01 nM de [¹²⁵I] Cyanopindolol (5-HT_{1B}), 1 nM de [³H] Mesulergine (5-HT_{2C}), 0,7 nM de [³H] GR-113808 (5-HT₄) ou a 37°C, 1,2 nM de [³H] LSD (5-HT_{2B}, 5-HT₆ 5-HT₇) em tampão (50 mM de Tris-HCl, pH 7,7) sozinho ou na presença de 1 nM, 10 nM, 0,1 µM, 1 µM e 10 µM de N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-comenamida, N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-cumalilamida, N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-comanilamida, N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-2-metóxi-comenamida ou N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-quelidonamida por sessenta minutos. A reação de ligação foi terminada e lavada com 4 ml de tampão gelado de 50 mM de Tris-HCl por filtração a vácuo. As membranas foram então coletadas, e os filtros contendo os ligandos ligados foram testados quanto à quantidade de radioatividade em um b-contador. A ligação não-específica foi avaliada utilizando uma reação com 10 µM de Metergoline (5-HT_{1a}), 1 µM de Mianserin

(5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}) ou 10 µM de serotonina (5-HT_{1B}, 5-HT_{2B}, 5-HT₄, 5-HT₆ 5-HT₇).

[097] Os resultados, mostrados na Tabela 4 abaixo, demonstram a competição dos compostos na ligação de receptores de 5-HT específicos. Foi mostrado que N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-comenamida se liga com uma afinidade moderada aos receptores de 5-HT_{1A}, 5-HT_{2B} 5-HT₇, N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-cumalilamida se liga com uma afinidade moderada aos receptores de 5-HT_{2B} 5-HT₇, N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-comanilamida se liga com uma afinidade moderada ao receptor de 5-HT_{1B}, N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-2-metóxi-comenamida se liga com uma afinidade moderada aos receptores de 5-HT_{2B} 5-HT₇ e N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-quelidonamida se liga com uma afinidade moderada aos receptores de 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B}.

Tabela 4. Efeitos dos compostos de teste na ligação aos receptores de 5-HT

Subtipo de receptor	Parâmetro	N-[2-(5-metóxiindol-3-il)-etil]comenamida	N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)etil]coulalilamida	N-[2-(5-metóxiindol-3-il)etil]comanilamida	N-[2-(5-etóxiindol-3-il)etil]-2-metóxi-comenamida	N-[2-(5-metóxiindol-3-il)etil]quelidonamida
5-HT _{1A}	IC50	0,68 µM	1,97 µM	1,95 µM	1,93 µM	1,03 µM
	KI	0,39 µM	0,65 µM	1,11 µM	1,10 µM	0,58 µM
5-HT _{1B}	IC50	3,91 µM	1,64 µM	2,14	5,44 µM	nt
		3,71 µM	1 55 µM	2,03 µM	5,16 µM	nt
5-HT _{2A}	IC50	n	na	na	na	7,5 µM
		na	na	na	na	2,14 µM
5-HT _{2B}	IC50	2,25 µM	3 0 µM	6,78 µM	1,76 µM	2,1 µM
		1,43 µM	1,91 µM	4,32 µM	1,12 µM	1,33 µM

5-HT _{2c}	IC ₅₀	7,2 µM	na	na	na	11,2 µM
		3,8 µM	na	na	na	5,8 µM
5-HT ₄	IC ₅₀	na	na	nt	na	nt
	KI	na	na	nt	na	na
5-HT ₆	IC ₅₀	na	na	na	na	na
	KI	na	na	na	na	na
5-HT ₇	IC ₅₀	0,23 µM	0,664 µM	nt	0,735 µM	nt
	KI	9,132 µM	0,381 µM	nt	0,42 µM	nt

Experiência 4

[098] Os compostos hipnóticos causam uma depressão da atividade locomotora, capacidade de elevação sobre as patas traseiras reduzida, hipotermia e ataxia avaliada em uma barra 5 giratória em camundongos (Crabbe et al. *Psychopharmacology*, 161; 408-416, 2002).

Ensaio de Motímetro

[099] Os camundongos ficaram sem comer por dezesseis horas antes do tratamento. Os camundongos CDI machos, pesando 25-30g, foram tratados intraperitonealmente com melatonina, N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-comanilamida ou N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-comenamida em uma dose de 100 mg/kg.

[0100] Os movimentos horizontal (isto é, a locomoção) e vertical (isto é, elevação sobre as patas traseiras) foram medidos por cinco minutos duas vezes, trinta e sessenta minutos após o tratamento. Oito camundongos/grupo foram utilizados. O medidor da atividade do canal 4 é uma armação em formato de quadrado que contém gaiolas acrílicas

permeáveis infravermelhas transparentes. As armações apresentam dois pares de tiras de feixe de luz para medir os movimentos horizontais, e dois pares para medir a elevação sobre as patas traseiras. Cada tira é equipada com dezesseis sensores infravermelhos.

[0101] No ensaio de motímetro, a melatonina, N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-comanilamida e N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-comenamida na dose intraperitoneal de 100 mg/kg não alteraram significativamente a atividade motora e a elevação sobre as patas traseiras medidas entre 30 e 35 minutos e 60 e 65 minutos após o tratamento (Tabela 5).

[0102] N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-cumalilamida na dose intraperitoneal de 100 mg/kg diminuiu significativamente a atividade motora e de elevação sobre as patas traseiras nos dois intervalos de tempo mencionados acima. Estes resultados 10 demonstram os efeitos hipnótico e sedativo de N-[2-(5-metóxiindol-3-il)-etil]-cumalilamida.

Ensaio de Roda Giratória

[0103] As incidências de animais correndo mais de 120 minutos na roda giratória foram anotadas e as significâncias foram calculadas pelo teste X^2 não-paramétrico. Oito camundongos/grupo foram utilizados.

[0104] O aparelho de roda giratória é dividido em cinco zonas de teste, de modo que até cinco camundongos podem ser testados ao mesmo tempo. A roda foi especialmente usinada para prover uma alça apropriada para o animal. O diâmetro da roda é de 3,5 cm. A velocidade de rotação é de 15 rpm. Quando o animal cai da roda giratória, ele pressiona um botão para gravar automaticamente o tempo gasto na roda. No dia antes da experiência, os camundongos foram treinados a correr na roda

giratória com 15 rpm. Diazepam foi administrado oralmente sessenta minutos antes do ensaio da roda giratória, e as substâncias de teste foram administradas intraperitonealmente quinze minutos antes do teste.

[0105] No teste da roda giratória, a dose de N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-comanilamida e de N-[2-(5-metóxiindol-3-il)-etil]-comenamida prejudicou de maneira dependente o desempenho dos camundongos na velocidade de rotação de 15 rpm (Tabela 6).

[0106] Diazepam na dose oral de 1,5 mg/kg potencializou significativamente o desempenho da roda giratória, prejudicando os efeitos de ambos os compostos em todas as três doses aplicadas. Estes resultados demonstram os efeitos hipnóticos sinérgicos de N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil] comanilamida e N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-comenamida administrados com diazepam do agente hipnótico de benzodiazepina.

Tabela 5: Efeitos da melatonina e de N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-cumalilamida na atividade motora em camundongos (movimento horizontal)

		30 minutos	60 minutos
Substâncias	Dose, mg/kg	Média ± SE	Média ± SE
Veículo	-	430,0 ± 30,1	316,4 ± 35,1
Melatonina	100 i.p.	316,1±45,5	256,1±27,3
Mudanças(%)	-	-26,5	-19,0
N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]coumalilamida	100 i.p.	158,8 ±37,0*	62,3 ± 16,6*
Mudanças(%)	-	-63, 1	-80,3

Tabela 6: Efeitos da interação de N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-comanilamida e de N-[2-(5-metóxi-indol-3-

il)-etil] comenamida com diazepam no ensaio de roda giratória em camundongos

Doses de substâncias, mg/k	Incidência de desempenho
Veículo p.o. + Veículo i.p.	8/8
Diazepam 1,5 p.o. + Veículo i.p.	6/8
Veículo p.o. + N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]comanilamida 5 i.p.	6/8
Veículo p.o. + N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]comanilamida 20 i.p.	5/8
Veículo p.o. + N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]comanilamida 50 i.p.	5/8
Veículo p.o. + N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]comenamida 5 i.p.	8/8
Veículo p.o. + N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]comenamida 20 i.p.	5/8
Veículo p.o. + N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]comenamida 50 i.p.	5/8
Diazepam 1,5 p.o. + N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]comanilamida 5 i.p.	4/8*
Diazepam 1,5 p.o. + N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]comanilamida 20 i.p.	2/8***
Diazepam 1,5 p.o. + N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]comanilamida 50 i.p.	1/8***
Diazepam 1,5 p.o. + N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]comenamida 5 i.p.	5/8**
Diazepam 1,5 p.o. + N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]comenamida 20 i.p.	3/8**
Diazepam 1,5 p.o. + N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]comenamida 50 i.p.	1/8***

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

*** $p < 0,005$

**** $p < 0,0001$

Experiência 5

[108] Adipócitos ficaram sem glicose por uma hora em tampão de HEPES-sal contendo 2% de BSA livre de AGL. Os AGL (ácidos graxos livres) foram então adicionados às células nas concentrações indicadas (300 μ M) pelos tempos indicados (três horas). Dez minutos antes do final do tratamento com AGL, as células foram estimuladas com insulina

(20 nM)/melatonina (10 nM) /compostos de teste (10 nM) a 37°C. 2-[³H]-deoxi-d-glicose em 1 µCi/mL e 0,1 mM de 2-deoxiglicose não-etiquetada em tampão de KRP-HEPES foram adicionados e as células foram incubadas por dez minutos à temperatura ambiente. A captação de glicose não-específica foi medida por incubações paralelas na presença de 10 µM de citocalasina B, bloqueando a captação de glicose mediada pelo transportador, e foi subtraída da captação total em cada ensaio. As células foram então lavadas três vezes com solução salina tamponada com fosfato gelado (STF) e solubilizadas em NaOH 1M por vinte minutos. A amostra foi então contada utilizando um contador de cintilação. A captação de 2- [³H]-deoxi-d-glicose foi testada em triplicatas para cada condição em pelo menos três experiências independentes. A captação de 2-[³H]-deoxi-d-glicose (contagens por minuto-cpm) é apresentada como média + SE de triplicatas em uma experiência representativa ou resultados de três experiências independentes. O teste ANOVA foi utilizado com significância de $P < 0,05$ (Tabela 7).

Tabela 7

Substâncias	absorção de 2-[H]-deóxi-d-glicose (cpm)	S.E.	Valor P
Absorção não-específica	709	29,4	
Insulina (20 µM)	1839	163,2	d
AGL (300 µM)	975	44,5	
Insulina + AGL (200 µM e 300 µM)	1212	69,6	a
Insulina + AGL + Melatonina (10 nM)	1489	32,3	ab
Insulina + AGL + N-[2-(5-metóxi-indol-3-il-etil)comenamida (10 nM)	1530	80,6	abc
Insulina + AGL + N-[2-(5-metóxi-indol-3-il-etil)comanilamida (10 nM)	1492	37,5	ab

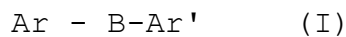
Insulina + AGL + N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]-2-metóxi-coumalilamida (10nM)	1494	134,9	ab
Insulina + AGL + N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]comenamida (10 nM)	1522	35,7	ab
Insulina + AGL + N-[2-(5-metóxi-indol-3-il)-etil]quelidonamida (10 nM)	1407	34	ab
Insulina + AGL + éster O-[2-(5-metóxi-indol-3-il) -etil]comênico (10 nM)	1787	118,7	abc

(a:P < 0,05 versus grupo C, b:P < 0,05 versus grupo D, c:P < 0,05 versus grupo da melatonina, d:P < 0,05 versus todos os outros grupos, ANOVA).

[109] Adipócitos 3T3-L1 foram utilizados como um modelo *in vitro* para avaliar o efeito celular de derivados de pirona- indol e de melatonina na resistência à insulina iniciada pelo tratamento com AGL elevados. Nos adipócitos 3T3-L1, o tratamento com AGL prejudicou a sinalização de insulina os derivados de melatonina/pirona-indol aprimoraram o transporte da glicose. Portanto, a melatonina e os derivados de pirona- indol poderiam incrementar a resistência à insulina iniciada por AGL.

REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSTO, caracterizado por compreender a fórmula:



em que:

-B- representa:

X-Y-Z, em que

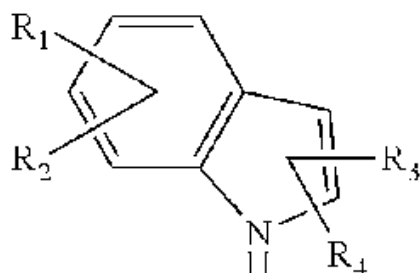
X representa $-(\text{CH}_2)_n$ (em que n está entre 0 a 6) em que a porção alquila é linear ou ramificada;

Y representa oxigênio, enxofre, >NH ou está ausente;

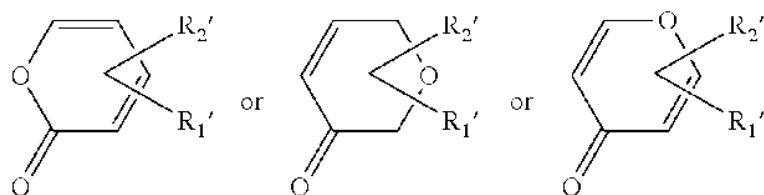
Z representa $>\text{C} = \text{O}$, $>\text{O}$, $>\text{COO}$ ou está ausente;

em que pelo menos um dentre X, Y e Z deve estar presente;

Ar representa um sistema de anel de núcleo de indol:



Ar' representa um sistema de anel do núcleo de alfa, beta ou gama-pirona:



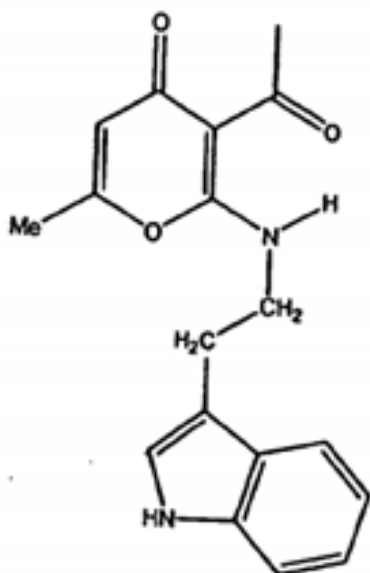
em que cada um de R_{1-4} substitui o sistema de anel de Ar em qualquer posição disponível (incluindo a posição N) e cada um de $\text{R}_{1'}-\text{R}_{2'}$, substitui o sistema de anel de Ar' em qualquer posição disponível e em que cada um de R_1-R_4 e de $\text{R}_{1'}-\text{R}_{2'}$, representa independentemente hidrogênio, oxigênio, halo,

halo-C₁₋₅ alquila, , um grupo heterocíclico C₅₋₇ que contém um a três heteroátomos selecionados independentemente entre nitrogênio, oxigênio ou enxofre; um grupo heteroarila C₆₋₈ que contém um a três heteroátomos selecionados independentemente entre nitrogênio, oxigênio ou enxofre, alquila C₁₋₅, alquenila C₂₋₅, alquinila C₂₋₅, arilalquila C₁₋₅, arilalquenila C₂₋₅, arilalquinila C₂₋₅, hidróxi alquila C₁₋₅, nitro, amino, ciano, cianamido, guanidino, amidino, acilamido, alquilamida C₁₋₅, alquilamido C₁₋₅, hidróxi, tiol, acilóxi, azido, alcóxi C₁₋₅, carbóxi, carbonilamido ou estirila; em que os ditos grupos arilalquila, arilalquenila, arilalquinila ou estirila podem, opcionalmente, substituídos em anel por um ou quatro substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste em hidrogênio, halo, halo- C₁₋₅ alquila, um grupo heterocíclico C₁₋₇ que contém um a três heteroátomos selecionados independentemente entre nitrogênio, oxigênio e enxofre; um grupo heteroarila que contém um a três heteroátomos selecionados independentemente entre nitrogênio, oxigênio e enxofre; alquila C₁₋₅, alquenila C₂₋₅, alquinila C₂₋₅, alquilarila C₁₋₅, arilalquenila C₂₋₅, arilalquinila C₂₋₅, hidróxi alquila C₁₋₅, nitro, amino, ciano, cianamido, guanidino, amidino, acilamido, hidróxi, tiol, acilóxi, azido, alcóxi, carbóxi, carbonilamido, S-alquila ou alquiltiol;

e tanto R₃ quanto R₄ pode incluir ou representar adicionalmente uma ligação a B;

em que Ar pode ser ligado a B em qualquer posição no anel de Ar não substituído por R₁ e R₂, incluindo a posição N, e Ar' pode ser ligado a B em qualquer carbono no anel de Ar' não substituído por R₁' e R₂';

ou um sal ou um estereoisômero farmacologicamente aceitável destes; e
em que o composto não é



com a condição de exclusão do composto, quando X - $(\text{CH}_2)_2$ -, Y -NH₂-, Z estar ausente e Ar' ser uma gama-pirona substituída.

2. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por X ser $-(\text{CH}_2)_n$, em que n está entre 0 e 6, Y ser >NH ou >O e Z é >CO.

3. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por Ar' ser um sistema do anel de alfa-pirona.

4. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por Ar' ser um sistema do anel de beta-pirona.

5. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por Ar' ser um sistema do anel de gama-pirona.

6. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por

X ser $-(\text{CH}_2)_2$ -, Y ser >NH ou >O e Z é >CO,

Ar ser um anel de indol;

R_3 ser uma ligação a X na posição 3 do anel de indol;

R_1 ser um grupo metóxi na posição 5 do grupo do anel de indol e cada um de R_2 e R_4 ser hidrogênio;

Ar' é um anel de gama-pirona ligado a Z na posição 2 do anel de pirona; R_1' ser hidrogênio ou um grupo hidróxi na posição 5 do grupo do anel de pirona; e R_2' ser hidrogênio ou um grupo carbóxi na posição 6 do anel de gama-pirona;

ou um sal ou um estereoisômero farmaceuticamente aceitável destes.

7. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por

X ser $-(CH_2)_2-$, Y ser $>NH$ ou $>O$ e Z ser $>CO$;

Ar ser um anel de indol; R_3 ser uma ligação a X na posição 3 do anel de indol; R_1 ser um grupo metóxi na posição 5 do anel de indol e cada um de R_2 e R_4 ser hidrogênio;

Ar' ser um anel de alfa-pirona substituído por Z na posição 5 do anel de pirona; e cada um de R_1' e R_2' ser hidrogênio ou um sal ou um estereoisômero farmaceuticamente aceitável destes.

8. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por

X ser $-(CH_2)_2-$, Y ser $>NH$; e Z ser $>CO$;

Ar ser um anel de indol;

R_3 ser uma ligação a X na posição 3 do anel de indol;

R_1 ser um grupo metóxi na posição 5 do anel de indol e cada um de R_2 e R_4 ser hidrogênio;

Ar' ser um anel de gama-pirona substituído por Z na posição 2 do anel de pirona; R_1' ser um grupo hidróxi na posição 5 do anel de pirona; e R_2' ser hidrogênio; ou um sal ou um estereoisômero destes.

9. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por

X ser $-(CH_2)_2-$, Y é $>O$ e Z é $>CO$;

Ar ser um anel de indol;

R₃ ser uma ligação a X na posição 3 do anel de indol;

R₁ ser um grupo metóxi na posição 5 do anel de indol e cada um de R₂ e R₄ ser hidrogênio;

Ar' ser um anel de gama-pirona substituído por Z na posição 2 do anel de pirona; R₁' ser um grupo hidróxi na posição 5 do anel de pirona; e R₂' ser hidrogênio; ou um sal ou um estereoisômero destes.

10. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por:

X ser $-(CH_2)_2-$, Y ser $>NH$ e Z ser $>CO$;

Ar ser um anel de indol;

R₃ ser uma ligação a X na posição 3 do anel de indol;

R₁ ser um grupo metóxi na posição 5 do anel de indol e cada um de R₂ e R₄ ser hidrogênio;

Ar' ser um anel de gama-pirona substituído por Z na posição 2 do anel de pirona;

cada um de R₁' e R₂' ser hidrogênio; ou um sal ou um estereoisômero destes.

11. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por

X ser $-(CH_2)_2-$, Y ser $>NH$ e Z ser $>CO$;

Ar ser um anel de indol; R₃ ser uma ligação a X na posição 3 do anel de indol;

R₁ é um grupo metóxi na posição 5 do anel de indol e cada um de R₂ e R₄ ser hidrogênio;

Ar' é um anel de alfa-pirona substituído por Z na posição 5 do anel de pirona; e

R₁' e R₂' ser hidrogênio; ou um sal ou um estereoisômero destes.

12. FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, caracterizada por compreender uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, de um sal ou de um estereoisômero, conforme definido nas reivindicações 1 a 11, em combinação com um ou mais diluentes, conservantes, solubilizantes, emulsificantes, adjuvantes, excipientes ou veículos farmacêuticamente aceitáveis.