



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

(11) PI 1009757-0 B1



(22) Data do Depósito: 26/02/2010

(45) Data de Concessão: 14/01/2020

(54) Título: COMPOSTO DERIVADO DE ARILPIPERAZINA ÚTIL NO TRATAMENTO DE PSICOSE, ESQUIZOFRENIA, MANIA AGUDA, DISTÚRBIO BIPOLAR, DISTÚRBIO AUTISTA OU DEPRESSÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DA MESMA

(51) Int.Cl.: A61K 31/497.

(30) Prioridade Unionista: 26/02/2009 US 61/155,791.

(73) Titular(es): REVIVA PHARMACEUTICALS, INC..

(72) Inventor(es): LAXMINARAYAN BHAT; PRABHU PRASAD MOHAPATRA; KOUACOU ADIEY.

(86) Pedido PCT: PCT US2010025687 de 26/02/2010

(87) Publicação PCT: WO 2010/099502 de 02/09/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 25/08/2011

(57) Resumo: COMPOSTO DERIVADO DE ARILPIPERAZINA ÚTIL NO TRATAMENTO DE PSICOSE, ESQUIZOFRENIA, MANIA AGUDA, DISTÚRBIO BIPOLAR, DISTÚRBIO AUTISTA OU DEPRESSÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DA MESMA A presente invenção fornece derivados de arilpiperazina que podem ser vantajosamente usados para tratar a esquizofrenia e as psicoses relacionadas tais como mania aguda, distúrbio bipolar, distúrbio autista e depressão.

COMPOSTO DERIVADO DE ARILPIPERAZINA ÚTIL NO TRATAMENTO DE PSICOSE, ESQUIZOFRENIA, MANIA AGUDA, DISTÚRBIO BIPOLAR, DISTÚRBIO AUTISTA OU DEPRESSÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DA MESMA
REFERÊNCIA CRUZADA AOS PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido reivindica o benefício de e a prioridade para, Pedido Provisória U.S. Nº 61/155.791, depositado em 26 de fevereiro de 2009, os conteúdos do qual são incorporados pela referência em sua totalidade.

CAMPO DA INVENÇÃO

[002] A presente invenção diz respeito às composições de derivados de arilpiperazina, síntese de derivados de arilpiperazina, e métodos de utilizar derivados de arilpiperazina. A presente invenção mais particularmente diz respeito a síntese, composições e métodos de utilizar compostos com base em arilpiperazina que são úteis para o tratamento farmacológico de esquizofrenia e psicoses relacionadas tal como mania aguda, distúrbio bipolar, distúrbio autista e depressão.

FUNDAMENTO DA INVENÇÃO

[003] As medicações usadas para tratar distúrbios psicóticos são chamadas antipsicóticos. Os antipsicóticos atípicos (algumas vezes são aludidos como antipsicóticos convencionais) são drogas anti-psicóticas de classe de primeira geração e usados para tratar psicose incluindo a esquizofrenia. Os antipsicóticos atípicos incluem clorpromazina (THORAZINE®), flufenazina (PROLIXIN®), haloperidol (HALDOL®), tiotixeno (NAVANE®), trifluoroperazina (STELAZINEO), perfenazina (TRILAFON®), e tioridazina (MELLARIL®). Os antipsicóticos de segunda geração introduzidos nos idos de 1990 são chamados de antipsicóticos atípicos. Comparados antipsicóticos da primeira geração, os antipsicóticos atípicos parecem ser igualmente eficazes em reduzir os sintomas positivos

como alucinações e desilusões, mas podem ser melhores do que os antipsicóticos atípicos no alívio dos sintomas negativos de esquizofrenia tais como apatia, retirada, depressão emocional e outros. Os antipsicóticos atípicos correntemente em uso clínico incluem Aripiprazol (ABILIFY®), clozapina (CLOZARIL®), risperidona (RISPERDAL®), olanzapina (ZYPREXA®), quetiapina (SEROQUEL®), e ziprasidona (GEODON®).

[004] Os antipsicóticos atípicos têm propensão diminuída para causar sintomas extrapiramidais (EPS) e discinesia tardia (TD) do que os antipsicóticos típicos. Os benefícios adicionais associados com os antipsicóticos atípicos incluem melhor tratamento de sintomas negativos, melhor aceitação, benefícios possíveis para deteriorações cognitivas, e taxas mais baixas de recaída. Dentro da classe dos antipsicóticos atípicos, entretanto, diferenças existem tanto na eficácia quanto nos efeitos colaterais. A clozapina não causa EPS, e é evidentemente mais eficaz do que todos os outros antipsicóticos usados em seres humanos até agora. Entretanto o mesmo é uma droga que altera a vida, por causa dos seus efeitos colaterais e necessidade de monitoração médica contínua, em alguns países, quanto à agranulocitose. Isto tem limitado acentuadamente o seu uso. Os outros antipsicóticos atípicos com a maior quantidade de dados de eficácia são risperidona e olanzapina. Estas drogas são os antipsicóticos de primeira linha mais comumente usados atualmente. Isto é justificado porque eles são mais clinicamente eficazes do que as drogas convencionais e muito mais fáceis de usar do que a clozapina. Entretanto, tanto risperidona quanto olanzapina são limitados pelos efeitos colaterais. A risperidona causa elevações de prolactina, ganho de peso e EPS dependente da dose. O uso de olanzapina está associado com muito mais ganho de peso além de anormalidades de lipídeo e glicose. A quetiapina e Ziprasidona podem ser alternativas mais seguras em relação à risperidona e olanzapina, mas estas drogas não parecem ser tão clinicamente eficazes como os outros antipsicóticos atípicos. Aripiprazol é um de uma nova geração de drogas antipsicóticas atípicas aprovado pelo FDA para o tratamento de esquizofrenia em

novembro de 2002 (Satyanarayana, C. *et al.* WO 2006/030446; Tsujimori, H. *et al.* WO 2004/063162; Salama, P. *et al.* WO 2004/099152; Wikstrom, H. *et al.* WO 2003/064393). O mesmo foi aprovado para o tratamento de mania aguda e episódio misto associado com distúrbio bipolar em março de 2005. Aripiprazol não difere enormemente de outros antipsicóticos atípicos com respeito à resposta ao tratamento, eficácia e tolerabilidade.

[005] Os antipsicóticos atípicos estão sendo crescentemente usados em crianças e adolescentes para uma variedade de condições psiquiátricas. As condições para as quais os antipsicóticos atípicos são prescritos incluem distúrbio bipolar, depressão psicótica, esquizofrenia, distúrbios desenvolvimentais pervasivos, distúrbio de déficit de atenção/ hiperatividade (ADHD), distúrbio desafiador oposicional (ODD), e distúrbio de conduta. Eles também são usados sintomaticamente para tratar raiva, insônia, e anorexia. Pacientes mais jovens parecem estar em um risco mais alto de efeitos adversos associados com o tratamento dos antipsicóticos atípicos especialmente ganho de peso e diabete melito induzida por droga.

[006] No geral, os antipsicóticos atípicos compartilham muitos dos efeitos colaterais dos antipsicóticos típicos, incluindo sedação, acatisia, ganho de peso, sintomas extrapiramidais (EPS), síndrome neuromaligna, e discinesia tardia; experiência mais longa com eles têm mostrado que novos riscos necessitam ser considerados, tais como síndromes metabólicas e prolongação de QTc. A prolongação de QTc é conhecida ter desvantagens potenciais para produzir arritmias cardíacas fatais de Torsades de Pointes (TdP). Os efeitos metabólicos adversos induzidos por droga tais como ganho de peso, anormalidades de lipídeo, e diabete melito foram identificados como um fator de risco maior para vários distúrbios médicos que seriam responsáveis por algumas das taxas de morbidez e mortalidade aumentadas em pacientes psicóticos tratados com os antipsicóticos atípicos.

[007] A farmacologia antialvo e as interações de droga para

droga são principalmente responsáveis pela maioria dos efeitos colaterais adversos associados com os antipsicóticos atípicos. Todos as drogas antipsicóticas atípicas que são correntemente usadas para o tratamento de esquizofrenia e distúrbios psicótico relacionados têm seletividade de alvo terapêutico insatisfatória. Por exemplo, uma das drogas antipsicóticas atípicos mais amplamente prescritos, a Olanzapina e a droga antipsicótica atípica mais eficaz, clozapina são relatados ter atividades significantes contra mais do que 12 receptores tais como os receptores de dopamina (D_1 , D_2 , D_3 e D_4), serotonina ($5-HT_{2A}$, $5-HT_{2C}$, $5-HT_6$, e $5-HT_7$), adrenérgicos (alfa 1 e alfa 2), histamina (H_1), muscarínicos (M_1), transportadores de dopamina (DAT) e transportadores de norepinefrina (NET) (Miyamoto *et al.*, Molecular Psychiatry, 2005, 10, 79). Similarmente, os outros antipsicóticos atípicos aprovados pelo FDA tais como risperidona e aripiprazol também são relatados ter atividades significantes contra mais do que nove dos receptores mencionados acima. A pesquisa corrente sugere que os compostos que exibem atividade contra os receptores da dopamina (D_2) e serotonina ($5-HT_{1A}$ e $5-HT_{2A}$) podem ter o efeito antipsicótico pretendido (Snyder, S. H., Nature 2008, 452, 38-39; Di Pietro, N. C., Seamans, J. K., Pharmacopsychitry 2007, 40(S1), S27-S33; Stark, A. D. *et al.*, Psychopharmacology 2007, 190, 373-382) enquanto que os compostos que exibem atividade contra outros receptores como serotonina, $5HT_{2C}$, histamina (H_1), e adrenérgico (alfa 1) podem causar efeitos colaterais adversos tais como arritmias cardíacas.

[008] Embora, os antipsicóticos atípicos (aripiprazol, clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, e ziprasidona) correntemente em uso clínico representem avanços significantes no tratamento de pessoas com esquizofrenia, existe uma necessidade quanto a novas drogas psicotrópicas com perfis de segurança melhorados.

[009] Portanto, o desenvolvimento de um novo antipsicótico que tenha seletividade de alvo terapêutico melhorada do que as terapias

concorrentemente disponíveis forneceriam drogas eficazes e mais seguros para o tratamento de esquizofrenia e distúrbios psicótico relacionados.

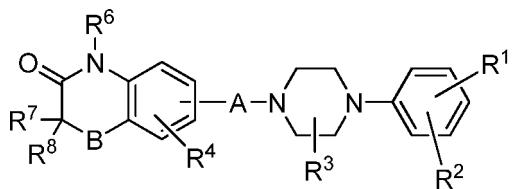
SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0010] A presente invenção fornece compostos, síntese dos compostos, composições e métodos de usar os compostos para tratar esquizofrenia e psicoses relacionadas tais como mania aguda, distúrbio bipolar, distúrbio autista e depressão, onde os compostos são derivados de arilpiperazina. A presente invenção fornece métodos para sintetizar tais compostos de arilpiperizina. A presente invenção também fornece métodos para o uso de antipsicóticos atípicos com base em aril-piperazina, e a composição dos antipsicóticos atípicos com base em arilpiperazina para tratar esquizofrenia e psicoses relacionadas tais como mania aguda, distúrbio bipolar, distúrbio autista e depressão.

[0011] Os compostos da invenção objeto fornecem novos antipsicóticos da próxima geração que são particularmente eficazes e mais seguros para o tratamento de esquizofrenia. Eles são vantajosos por causa dos seus perfis farmacológicos, metabólicos e farmacocinéticos altamente desejáveis. Os compostos da invenção são planejados:

- 1) para exibir afinidade ao receptor de dopamina 2 (D_2);
- 2) para exibir afinidade ao receptor de serotonina 1A ($5-HT_{1A}$);
- 3) para exibir afinidade aos receptores de serotonina 2A ($5-HT_{2A}$);
- 4) para formar metabólito(s) terapeuticamente inativo(s) ou menos ativo(s).

[0012] Em um aspecto, a presente invenção fornece derivados de arilpiperazina que compreendem compostos da fórmula (1):



Fórmula 1

em que:

A é $-(CH_2)_n-$, $-O-(CH_2)_n-$, $-S-(CH_2)_n-$, $-S(O)(O)-(CH_2)_n-$, $-NH-(CH_2)_n-$, $-CH_2-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S-CH_2-CH_2-$, $CH_2-S(O)(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S(O)(O)-CH_2-CH_2-$, $-O-C(O)-(CH_2)_n-$, $-S-C(O)-(CH_2)_n-$, $-NH-C(O)-(CH_2)_n-$, $-CH_2-C(O)-O-(CH_2)_n-$, $-CH_2-C(O)-NH-(CH_2)_n-$, $-CH_2-C(O)-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-C(O)-O-CH_2-CH_2-$, $(CH_2)_n-C(O)-NH-CH_2-CH_2-$, $-(CH_2)_n-C(O)-S-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-C(O)-(CH_2)_n-$, $-CH_2-NH-C(O)-(CH_2)_n-$, $-CH_2-S-C(O)-(CH_2)_n-$, $(CH_2)_n-O-C(O)-CH_2-CH_2-$, $(CH_2)_n-NH-C(O)-CH_2-CH_2-$, ou $(CH_2)_n-S-C(O)-CH_2-CH_2-$, em que n é um número inteiro de 1 a 7;

B é O, S, S(O)(O), ou NR⁵; e

cada um de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, e R⁸ é independentemente hidrogênio, alquila, alquila substituído, arila, arila substituído, arilalquila, arilalquila substituído, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloeteroalquila, cicloeteroalquila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heteroarilalquila, heteroarilalquila substituído, acilalquoxicarbonila, aciloxialquoxicarbonila, acilalquoxicarbonil-amino, aciloxialquoxicarbonilamino, alcóxi, alcoxicarbonila, alcóxi-carbonilalcóxi, alcoxicarbonilalquilamino, alquilassulfínica, alquil-sulfonila, alquiltio, amino, alquilamino, arilalquilamino, dialquilamino, arilalcóxi, arilalcoxicarbonilalcóxi, arilalcoxicarbonilalquilamino, arilóxi carbonila, ariloxicarbonilalcóxi, ariloxicarbonilalquilamino, carbóxi, carbamoíla, carbamato, carbonato, ciano, halo, heteroariloxicarbonila, hidróxi, fosfato, fosfonato, sulfato, sulfonato, ou sulfonamida, em que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ e R⁸ e A podem ser opcionalmente substituídos com isótopos que incluem,

mas não são limitados a ^2H (deutério), ^3H (trítio), ^{13}C , ^{36}Cl , ^{18}F , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , e ^{35}S ;

ou um sal, racemato ou misturas diastereoméricas farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[0013] Em um aspecto da invenção, as composições farmacêuticas são fornecidas que compreendem os compostos da presente divulgação.

[0014] Em um aspecto da invenção, os métodos de tratar um de psicose, esquizofrenia, mania aguda, distúrbio bipolar, distúrbio autista ou depressão são descritos, que compreendem administrar a um paciente em necessidade dos mesmos compostos da presente divulgação.

[0015] Em um aspecto da invenção, os compostos da presente divulgação são usados para tratar psicose, esquizofrenia, mania aguda, distúrbio bipolar, distúrbio autista ou depressão.

[0016] Em um aspecto da invenção, os compostos da presente divulgação são usados na fabricação de uma droga para o uso no tratamento da psicose, esquizofrenia, mania aguda, distúrbio bipolar, distúrbio autista ou depressão tratar psicose, esquizofrenia, mania aguda, distúrbio bipolar, distúrbio autista ou depressão.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0017] A presente invenção diz respeito a síntese, composições e métodos de usar derivados de arilpiperazina que são úteis para tratar esquizofrenia e psicoses relacionadas tais como mania aguda, distúrbio bipolar, distúrbio autista e depressão. A presente invenção fornece compostos, composições e métodos para tratamento farmacológico de esquizofrenia e psicoses relacionadas tais como mania aguda, distúrbio bipolar, distúrbio autista, e depressão.

DEFINIÇÕES

[0018] A menos que de outro modo estabelecido, os seguintes

termos usados neste pedido, incluindo o relatório descritivo e as reivindicações, têm as definições dadas abaixo. Quaisquer termos não diretamente definidos aqui devem ser entendidos ter os significados comumente associados com eles como entendido dentro da técnica da presente divulgação.

[0019] Deve ser mencionado, como usado no relatório descritivo e nas reivindicações anexas, as formas singulares “um,” “uma” e “o”, “a” incluem referentes plurais amenos que o contexto claramente dite de outro modo.

[0020] A definição dos termos da química padrão pode ser encontrada nos trabalhos de referência, incluindo Carey e Sundberg (1992) “Advanced Organic Chemistry 3^a Ed.” Vols. A e B, Plenum Press, Nova Iorque. A prática da presente invenção utilizará, a menos que de outro modo indicado, métodos convencionais de espectroscopia de massa, química de proteína, bioquímica, técnicas de DNA recombinantes e farmacologia, dentro da habilidade da técnica. As composições e formulações aqui descritas podem ser praticadas utilizando os excipientes e sais farmaceuticamente aceitáveis disponíveis em Remington’s Pharmaceutical Sciences, 18^a Edição (Easton, Pensilvânia: Mack Publishing Company, 1990).

[0021] “Compostos da invenção” referem-se aos compostos abrangidos pela Fórmula estrutural (1) como aqui divulgado. Os compostos da invenção podem ser identificados pela sua estrutura química e/ou nome químico. Quando a estrutura química e nome químico entram em conflito, as estruturas químicas são determinativas da identidade do composto. Os compostos da invenção podem conter uma ou mais centros quirais e/ou ligações duplas e portanto, podem existir como estereoisômeros, tais como isômeros de ligação dupla (isto é, isômeros geométricos), enantiômeros ou diastereoisômeros. Consequentemente, as estruturas químicas aqui descritas abrangem todos os enantiômeros e estereoisômeros possíveis dos compostos

ilustrados incluindo a forma estereoisomericamente pura (por exemplo, geometricamente pura, enantiomericamente pura ou diastereomericamente pura) e misturas enantioméricas e estereoisoméricas. As misturas enantioméricas e estereoisoméricas podem ser resolvidas em seus enantiômeros ou estereoisômeros componentes usando técnicas de separação ou técnicas de síntese quiral bem conhecidas pelo técnico habilitado. Os compostos da invenção também podem existir em diversas formas tautoméricas incluindo a forma de enol, a forma ceto e misturas das mesmas. Consequentemente, as estruturas químicas aqui descritas abrangem toda as formas tautoméricas possíveis dos compostos ilustrados. Os compostos da invenção também incluem compostos isotopicamente rotulados onde um ou mais átomos têm uma massa atômica diferente da massa atômica convencionalmente encontrada na natureza. Os exemplos de isótopos que podem ser incorporados nos compostos da invenção incluem, mas não são limitados a ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}Fe e ^{36}Cl . Além disso, deve ser entendido que, quando estruturas parciais dos compostos da invenção são ilustradas, que os parênteses de traços indicam o ponto de ligação da estrutura parcial ao resto da molécula.

[0022] “Composição da invenção” refere-se a pelo menos um composto da invenção e um veículo farmaceuticamente aceitável, com o qual o composto é administrado a um paciente. Quando administrado a um paciente, os compostos da invenção são administrados na sua forma isolada, que significa separada de uma mistura de reação orgânica sintética.

[0023] “Alquila” refere-se a um radical de hidrocarboneto saturado ou insaturado, de cadeia ramificada, reta ou cíclica monovalente derivado pela remoção de um átomo de hidrogênio de um único átomo de carbono de um alcano, alqueno ou alquino precursores. Os grupos alquila típicos incluem, mas não são limitados a metila; etilas tais como etanila, etenila, etinila; propilas tais como propan-1-ila, propan-2-ila, ciclopropan-1-

ila, prop-1-en-1-ila, prop-1-en-2-ila, prop-2-en-1-ila (alila), cicloprop-1-en-1-ila, cicloprop-2-en-1-ila, prop-1-in-1-ila, prop-2-in-1-ila, etc.; butilas tais como butan-1-ila, butan-2-ila, 2-metil-propan-1-ila, 2-metil-propan-2-ila, ciclobutan-1-ila, but-1-en-1-ila, but-1-en-2-ila, 2-metil-prop-1-en-1-ila, but-2-en-1-ila, but-2-en-2-ila, buta-1,3-dien-1-ila, buta-1,3-dien-2-ila, ciclobut-1-en-1-ila, ciclobut-1-en-3-ila, ciclobuta-1,3-dien-1-ila, but-1-in-1-ila, but-1-in-3-ila, but-3-in-1-ila, etc.; e outros.

[0024] O termo “alquila” especificamente pretende incluir radicais tendo qualquer grau ou nível de saturação, isto é, grupos tendo exclusivamente ligações de carbono-carbono simples, grupos tendo uma ou mais ligações de carbono-carbono duplas, grupos tendo uma ou mais ligações de carbono-carbono triplas e grupos tendo misturas de ligações de carbono-carbono simples, duplas e triplas. Onde um nível específico de saturação é pretendido, as expressões “alcanila,” “alquenila,” e “alquinila,” são usadas. Preferivelmente, um grupo alquila compreende de 1 a 20 átomos de carbono, mais preferivelmente, de 1 a 10 átomos de carbono.

[0025] “Alcanila” refere-se a um radical alquila saturado de cadeia ramificada, reta ou cíclica derivado pela remoção de um átomo de hidrogênio de um único átomo de carbono de um alcano precursor. Os grupos alcanila típicos incluem mas não são limitados a, metanila; etanila; propanilas tais como propan-1-ila, propan-2-ila (isopropila), ciclopropan-1-ila, etc.; butanilas tais como butan-1-ila, butan-2-ila (sec-butila), 2-metil-propan-1-ila (isobutila), 2-metil-propan-2-ila (t-butila), ciclobutan-1-ila, etc.; e outros.

[0026] “Alquenila” refere-se a um radical alquila insaturado de cadeia ramificada, reta ou cíclica tendo pelo menos uma ligação dupla de carbono-carbono derivado pela remoção de um átomo de hidrogênio de um único átomo de carbono de um alqueno precursor. O grupo pode estar na conformação cis ou trans em torno da(s) ligação(ões) dupla(s). Os grupos alquenila típicos incluem, mas não são limitados a, etenila; propenilas tais

como prop-1-en-1-ila, prop-1-en-2-ila, prop-2-en-1-ila (alila), prop-2-en-2-ila, cicloprop-1-en-1-ila, cicloprop-2-en-1-ila; butenilas tais como but-1-en-1-ila, but-1-en-2-ila, 2-metil-prop-1-en-1-ila, but-2-en-1-ila, but-2-en-2-ila, buta-1,3-dien-1-ila, buta-1,3-dien-2-ila, ciclobut-1-en-1-ila, ciclobut-1-en-3-ila, ciclobuta-1,3-dien-1-ila, etc.; e outros.

[0027] “Alquinila” refere-se a um radical alquila insaturado de cadeia ramificada, reta ou cíclica tendo pelo menos uma ligação tripla de carbono-carbono derivado pela remoção de um átomo de hidrogênio de um único átomo de carbono de um alquino precursor. Os grupos alquinila típicos incluem, mas não são limitados a, etinila; propinilas tais como prop-1-in-1-ila, prop-2-in-1-ila, etc.; butinilas tais como but-1-in-1-ila, but-1-in-3-ila, but-3-in-1-ila, etc.; e outros.

[0028] “Acila” refere-se a um radical C(O)R, onde R é hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila, arilalquila, heteroalquila, heteroarila, heteroarilalquila, como aqui definidos que podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes como aqui definidos. Os exemplos representativos incluem, mas não são limitados a formila, acetila, cicloexilcarbonila, cicloexilmetylcarbonila, benzoila, benzilcarbonila e outros.

[0029] “Aciloxialquilocarbonila” refere-se a um radical -C(O)OCR'R"OC(O)R'', onde R', R'' e R''' são cada um independentemente hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila, arilalquila, heteroalquila, heteroarila, heteroarilalquila, como aqui definidos que podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes como aqui definidos. Os exemplos representativos incluem, mas não são limitados a -C(O)OCH₂OC(O)CH₃, -C(O)OCH₂OC(O)CH₂CH₃, -C(O)OCH(CH₃)OC(O)CH₂CH₃, -C(O)OCH(CH₃)OC(O)C₆H₅ e outros.

[0030] “Acilalquilocarbonila” refere-se a um radical -C(O)O-CR'R"C(O)R'', onde R', R'', e R''' são cada um independentemente

hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila, arilalquila, heteroalquila, heteroarila, heteroarilalquila, como aqui definidos que podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes como aqui definidos. Os exemplos representativos incluem, mas não são limitados a -C(O)OCH₂C(O)CH₃, -C(O)OCH₂C(O)CH₂CH₃, -C(O)OCH(CH₃)C(O)CH₂CH₃, -C(O)OCH(CH₃)C(O)C₆H₅ e outros.

“Aciloxialquilocarbonilamino” refere-se a um radical -NRC(O)OCR'R"OC(O)R”, onde R, R’, R”, e R”” são cada um independentemente hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila, arilalquila, heteroalquila, heteroarila, heteroarilalquila, como aqui definidos que podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes como aqui definidos. Os exemplos representativos incluem, mas não são limitados a -NHC(O)OCH₂OC(O)CH₃, -NHC(O)OC-H₂OC(O)CH₂CH₃, -NHC(O)OCH(CH₃)OC(O)CH₂CH₃, - NHC(O)OCH-(CH₃)OC(O)C₆H₅ e outros.

[0031] “Acilalquilocarbonilamino” refere-se a um radical -NRC(O)OCR'R"C(O)R”, onde R, R’, R”, e R”” são cada um independentemente hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila, arilalquila, heteroalquila, heteroarila, heteroarilalquila, como aqui definidos que podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes como aqui definidos. Os exemplos representativos incluem, mas não são limitados a -NHC(O)OCH₂C(O)CH₃, - NHC(O)OCH₂C(O) CH₂CH₃, -NHC(O)OCH(CH₃)C(O)CH₂CH₃, - NHC(O)OCH(CH₃)C(O)-C₆H₅ e outros.

[0032] “Acilamino” refere-se a “amida” como aqui definido.

[0033] “Alquilamino” significa um radical -NHR onde R representa um grupo alquila ou cicloalquila como aqui definidos que podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes como aqui definidos. Os exemplos representativos incluem, mas não são limitados a, metilamino, etilamino, 1-metiletilamino, cicloexilamino e outros.

[0034] “Alcóxi” refere-se a um radical -OR onde R representa um grupo alquila ou cicloalquila como aqui definidos que podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes como aqui definidos. Os exemplos representativos incluem, mas não são limitados a metóxi, etóxi, propóxi, butóxi, cicloexilóxi e outros.

[0035] “Alcoxicarbonila” refere-se a um radical C(O)-alcóxi onde alcóxi é como aqui definido.

[0036] “Alcoxicarbonilalcóxi” refere-se a um radical -OCR'R"C(O)-alcóxi onde alcóxi é como aqui definido. Similarmente, onde R' e R" são cada um independentemente hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila, arilalquila, heteroalquila, heteroarila, heteroarilalquila, como aqui definidos que podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes como aqui definidos. Os exemplos representativos incluem, mas não são limitados a -OCH₂C(O)OCH₃, OCH₂C(O)OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃, -OCH(C₆H₅)C(O)OCH₂CH₃, -OCH(CH₂C₆H₅)C(O)OCH₂CH₃, -OC(CH₃)(CH₃)C(O)OCH₂CH₃, e outros.

[0037] “Alcoxicarbonilalquilamino” refere-se a um radical -NRCR'R"C(O)-alcóxi onde alcóxi é como aqui definido. Similarmente, onde R, R', R' e R" são cada um independentemente hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila, arilalquila, heteroalquila, heteroarila, heteroarilalquila, como aqui definidos que podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes como aqui definidos. Os exemplos representativos incluem, mas não são limitados a -NHCH₂C(O)OCH₃, -N(CH₃)CH₂C(O)OCH₂CH₃, -NHCH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃, -NHCH(C₆H₅)C(O)OCH₂CH₃, -NHCH(CH₂C₆H₅)C(O)OCH₂CH₃, -NHC(CH₃)(CH₃)C(O)OCH₂CH₃, e outros.

[0038] “Alquilsulfonila” refere-se a um radical S(O)₂R onde R é um grupo alquila ou cicloalquila como aqui definidos que podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes como aqui definidos.

Os exemplos representativos incluem, mas não são limitados a, metilsulfonila, etilsulfonila, propilsulfonila, butilsulfonila, e outros.

[0039] “Alquilsulfinila” refere-se a um radical S(O)R onde R é um grupo alquila ou cicloalquila como aqui definidos que podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes como aqui definidos. Os exemplos representativos incluem, mas não são limitados a, metilsulfinila, etilsulfinila, propilsulfinila, butilsulfinila, e outros.

[0040] “Alquiltio” refere-se a um radical SR onde R é um alquila ou grupo cicloalquila como aqui definidos que podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes como aqui definidos. Os exemplos representativos incluem, mas não são limitados a metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, e outros.

[0041] “Amida” ou “acilamino” refere-se a um radical -NR’C(O)R”, onde R’ e R” são cada um independentemente hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila, arilalquila, heteroalquila, heteroarila, heteroarilalquila, como aqui definidos que podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes como aqui definidos. Os exemplos representativos incluem, mas não são limitados a, formilamino acetilamino, cicloexilcarbonilamino, cicloexilmethyl-carbonilamino, benzoilamino, benzilcarbonilamino e outros.

[0042] “Amino” refere-se ao radical -NH₂.

[0043] “Arila” refere-se a um radical de hidrocarboneto monovalente aromático derivado pela remoção de um átomo de hidrogênio de um único átomo de carbono de um sistema de anel aromático precursor. Os grupos arila típicos incluem, mas não são limitados a, grupos derivados de aceantrileno, acenaftíleno, acefanantrileno, antraceno, azuleno, benzeno, criseno, coroneno, fluoranteno, flúor, hexaceno, hexafeno, hexaleno, assindaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno,

fenantreno, piceno, pleideno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno, e outros. Preferivelmente, um grupo arila compreende de 6 a 20 átomos de carbono, mais preferivelmente, entre 6 até 12 átomos de carbono.

[0044] “Arilalquila” refere-se a um alquila acíclico em que um dos átomos de hidrogênio ligados a um átomo de carbono, tipicamente um átomo de carbono terminal ou sp^3 , é substituído com um grupo arila. Os grupos arilalquila tipicamente incluem, mas não são limitados a, benzila, 2-feniletan-1-ila, 2-fenileten-1-ila, naftilmetila, 2-naftiletan-1-ila, 2-naftileteno-1-ila, naftobenzila, 2-naftofeniletan-1-ila e outros. Onde porções de alquila específicas são pretendidas, a nomenclatura arilalcanila, arilalquenila e/ou arilalquinila é usada. Preferivelmente, um grupo arilalquila é arilalquila (C_6-C_{30}), por exemplo, a porção alcanila, alquenila ou alquinila do grupo arilalquila é (C_1-C_{10}) e a porção arila é (C_6-C_{20}), mais preferivelmente, um grupo arilalquila é arilalquila (C_6-C_{20}), por exemplo, a porção alcanila, alquenila ou alquinila do grupo arilalquila é (C_1-C_8) e a porção arila é (C_6-C_{12}).

[0045] “Arilalcóxi” refere-se a um radical -O-arylalquila onde arilalquila é como aqui definido que pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes como aqui definidos.

[0046] “Arilalcoxicarbonilalcóxi” refere-se a um radical -OCR'R"C(O)-arilalcóxi onde arilalcóxi é como aqui definido. Similarmente, onde R' e R" são cada um independentemente hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila, arilalquila, heteroalquila, heteroarila, heteroarilalquila, como aqui definidos que podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes como aqui definidos. Os exemplos representativos incluem, mas não são limitados a - $OCH_2C(O)OCH_2C_6H_5$, - $OCH(CH_3)C(O)OCH_2C_6H_5$, - $OCH(C_6H_5)C(O)OCH_2C_6H_5$, $NCH(CH_2C_6H_5)C(O)OCH_2C_6H_5$, - $OC(CH_3)(CH_3)C(O)OCH_2C_6H_5$, e outros.

[0047] “Arilalcoxicarbonilquilamino” refere-se a um radical -

NR_CR'R''C(O)-arilalcóxi onde arilalcóxi é como aqui definido. Similarmente, onde R, R', R' e R'' são cada um independentemente hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila, arilalquila, heteroalquila, heteroarila, heteroarilalquila, como aqui definidos que podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes como aqui definidos. Os exemplos representativos incluem, mas não são limitados a -NHCH₂C(O)OCH₂C₆H₅, -N(CH₃)CH₂C(O)OCH₂C₆H₅, -NHCH(CH₃)C(O)OCH₂C₆H₅, -NHCH(C₆H₅)C(O)OCH₂C₆H₅, -NHCH-(CH₂C₆H₅)C(O)OCH₂C₆H₅1155 -NHC(CH₃)(CH₃)C(O)OCH₂C₆H₅, e outros.

[0048] “Ariloxicarbonila” refere-se a um radical C(O)-O-arila onde arila é aqui definido que pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes como aqui definidos.

[0049] “Ariloxicarbonilalcóxi” refere-se a um radical -OCR'R''C-(O)-arilóxi onde arilóxi é como aqui definido. Similarmente, onde R' e R'' são cada um independentemente hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila, arilalquila, heteroalquila, heteroarila, heteroarilalquila, como aqui definidos que podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes como aqui definidos. Os exemplos representativos incluem, mas não são limitados a -OCH₂C(O)OC₆H₅, OCH(CH₃)C(O)OC₆H₅, -OCH(C₆H₅)C(O)OC₆H₅, -OCH(CH₂C₆H₅)C(O)OC₆H₅, OC(CH₃)(CH₃)C(O)OC₆H₅, e outros.

[0050] “Ariloxicarbonilalquilamino” refere-se a um radical -NR_CR'R''C(O)-arilóxi onde arilóxi é como aqui definido. Similarmente, onde R, R', R' e R'' são cada um independentemente hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila, arilalquila, heteroalquila, heteroarila, heteroarilalquila, como aqui definidos que podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes como aqui definidos. Os exemplos representativos incluem, mas não são limitados a -NHCH₂C(O)OC₆H₅, -N(CH₃)CH₂C(O)OC₆H₅, -NHCH(CH₃)C(O)O C₆H₅, -

NHCH(C₆H₅)C(O)OC₆H₅, -NHCH(CH₂C₆H₅)C(O)OC₆H₅, -

NHC(CH₃)(CH₃)C(O)OC₆H₅, e outros.

[0051] “Carbamoíla” refere-se ao radical C(O)NRR onde cada grupo R é independentemente, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila, arilalquila, heteroalquila, heteroarila, heteroarilalquila, como aqui definidos que podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes como aqui definidos.

[0052] “Carbamato” refere-se a um radical -NR'C(O)OR”, onde R’ e R” são cada um independentemente hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila, arilalquila, heteroalquila, heteroarila, heteroarilalquila, como aqui definidos que podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes como aqui definidos. Os exemplos representativos incluem, mas não são limitados a, carbamato de metila (-NHC(O)OCH₃), carbamato de etila (-NHC(O)OCH₂CH₃), carbamato de benzila (-NHC(O)OCH₂C₆H₅), e outros.

[0053] “Carbonato” refere-se a um radical -OC(O)OR, onde R é alquila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila, arilalquila, heteroalquila, heteroarila, heteroarilalquila, como aqui definidos que podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes como aqui definidos.

[0054] Os exemplos representativos incluem, mas não são limitados a, carbonato de metila (C(O)OCH₃), carbonato de cicloexila (-C(O)OC₆H₁₁), carbonato de fenila (-C(O)OC₆H₅), carbonato de benzila (C(O)OCH₂C₆H₅), e outros.

[0055] “Carbóxi” significa o radical C(O)OH.

[0056] “Ciano” significa o radical CN.

[0057] “Cicloalquila” refere-se a um radical alquila cíclico substituído ou não substituído. Onde um nível específico de saturação é pretendido, a nomenclatura “cicloalcanila” ou “cicloalquenila” é usada. Os grupos cicloalquila típicos incluem, mas não são limitados a, grupos

derivados de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, cicloexano, e outros. Em uma forma de realização preferida, o grupo cicloalquila é cicloalquila (C_3-C_{10}), mais preferivelmente cicloalquila (C_3-C_7).

[0058] “Cicloheteroalquila” refere-se a um radical alquila cíclico saturado ou insaturado em que um ou mais átomos de carbono (e quaisquer átomos de hidrogênio associados) são independentemente substituídos com o mesmo heteroátomo ou diferente. Os heteroátomos típicos para substituir o(s) átomo(s) de carbono incluem, mas não são limitados a, N, P, O, S, Si, etc. Onde um nível específico de saturação é pretendido, a nomenclatura “cicloeteroalcanila” ou “cicloeteroalquenila” é usada. Os grupos cicloeteroalquila típicos incluem, mas não são limitados a, grupos derivados de epóxidos, imidazolidina, morfolina, piperazina, piperidina, pirazolidina, pirrolidina, quinuclidina, e outros.

[0059] “Cicloheteroalcoxicarbonila” refere-se a um radical $C(O)OR$ onde R é cicloeteroalquila como aqui definido que pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes como aqui definidos.

[0060] “Dialquilamino” significa um radical $-NRR'$ onde R e R' independentemente representam um grupo alquila ou cicloalquila como aqui definidos que podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes como aqui definidos. Os exemplos representativos incluem, mas não são limitados a dimetilamino, metiletilamino, di-(1-metiletil)amino, (cicloexil)(metil)amino, (cicloexil)(etyl)amino, (cicloexil)(propil)amino, e outros.

[0061] “Derivado de uma droga” refere-se a um fragmento que é estruturalmente relacionado a uma tal droga. A estrutura do fragmento é idêntica à droga exceto onde um átomo de hidrogênio ligado a um heteroátomo (N ou O) foi substituído com uma ligação covalente para um outro grupo (tipicamente, uma pró-porção). Observe que quando uma droga é uma forma salina de um ácido carboxílico, fosfônico ou fosfórico, o

fragmento estrutural correspondente derivado de uma tal droga é considerado ser derivado da forma ácida protonada.

[0062] “Droga” refere-se a um composto que exibe utilidade terapêutica e/ou profilática e/ou de diagnóstico quando administrado em quantidades eficazes a um paciente ou um mamífero.

[0063] “Éster” refere-se a um radical C(O)OR, onde R é alquila, alquila substituído, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloeteroalquila, cicloeteroalquila substituído, arila, arila substituído, arilalquila, arilalquila substituído, heteroalquila, substituído heteroalquila, heteroarila, heteroarila substituído, heteroarilalquila, heteroarilalquila substituído como aqui definidos que podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes como aqui definidos.

[0064] Os exemplos representativos incluem, mas não são limitados a, éster metílico (C(O)OCH₃), éster cicloexílico (C(O)OC₆H₁₁), éster fenílico (C(O)OC₆H₅), éster benzílico (C(O)OCH₂C₆H₅), e outros.

[0065] “Éter” refere-se a um radical -OR, onde R é alquila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila, arilalquila, heteroalquila, heteroarila, heteroarilalquila, como aqui definidos que podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes como aqui definidos.

[0066] “Halo” significa flúor, cloro, bromo ou iodo.

[0067] “Heteroalcóxi” significa um radical -O-heteroalquila onde heteroalquila é como aqui definido que pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes como aqui definidos.

[0068] “Heteroalquila, Heteroalcanila, Heteroalquenila, Heteroalquinila” referem-se a grupos alquila, alcanila, alquenila e alquinila, respectivamente, em que um ou mais átomos de carbono (e quaisquer átomos de hidrogênio associados) são cada um independentemente substituídos com os mesmos grupos heteroatômicos ou diferentes. Os grupos heteroatômicos típicos incluem, mas não são limitados a -O-, -S-, -O-O-, -S-S-, -OS-, -NR'-,

=N-N=, -N=N-, -N=N-NR', -PH-, -P(O)₂, -O-P(O)-, S(O-, -S(O)₂-, -SnH₂- e outros, em que R' é hidrogênio, alquila, alquila substituído, cicloalquila, cicloalquila substituído, arila ou arila substituído que podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes como aqui definidos.

[0069] “Heteroarila” refere-se a um radical monovalente heteroaromático derivado pela remoção de um átomo de hidrogênio de um único átomo de um sistema de anel heteroaromático precursor. Os grupos heteroarila típicos incluem, mas não são limitados a, grupos derivados de acridina, arsindol, carbazol, carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno, e outros. Preferivelmente, o grupo heteroarila é heteroarila entre 5 e 20 membros, com heteroarila de 5 a 10 membros sendo particularmente preferido. Os grupos heteroarila preferidos são aqueles derivados de tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, indol, piridina, quinolina, imidazol, oxazol e pirazina.

[0070] “Heteroariloxicarbonila” refere-se a um radical C(O)OR onde R é heteroarila como definido que pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes como aqui definidos.

[0071] “Heteroarilalquila” refere-se a um radical de alquila acíclico em que um dos átomos de hidrogênio ligados a um átomo de carbono, tipicamente um átomo de carbono terminal ou sp³, é substituído com um grupo heteroarila. Onde porções de alquila específicas são pretendidas, a nomenclatura heteroarilalcanila, heteroarilalquenila e/ou heteroaril-alquinila é usada. Preferivelmente, o radical heteroarilalquila é um heteroarilalquila de 6 a 30 membros de carbono, por exemplo, a porção alcanila, alquenila ou

alquinila do heteroarilalquila tem de 1 a 10 membros e a porção heteroarila é um heteroarila de 5 a 20 membros, mais preferivelmente, um heteroarilalquila de 6 a 20 membros, por exemplo, a porção alcanila, alquenila ou alquinila da heteroarilalquila tem de 1 a 8 membros e a porção heteroarila é um heteroarila de 5 a 12 membros.

- [0072] “Hidróxi” significa o radical -OH.
- [0073] “Oxo” significa o radical bivalente =O.
- [0074] Como aqui usado, o termo “paciente” abrange mamíferos e não mamíferos. Os exemplos de mamíferos incluem, mas não são limitados a, qualquer membro da classe *Mammalian*: seres humanos, primatas não humanos tais como chimpanzés, e outros símios e espécies de macaco; animais de fazenda tais como gado, cavalos, ovelha, cabras, suíno; animais domésticos tais como coelhos, cães, e gatos; animais de laboratório incluindo roedores, tais como ratos, camundongos e porquinhos da Índia, e outros. Os exemplos de não mamíferos incluem, mas não são limitados a, pássaros, peixe e outros. O termo não denota uma idade ou gênero particulares.
- [0075] “Farmaceuticamente aceitável” significa aprovado ou aprovável por uma agência reguladora do governo Federal ou estadual ou listado na Farmacopéia dos Estados Unidos ou outra farmacopéia no geral reconhecida para o uso em animais, e mais particularmente em seres humanos.
- [0076] “Sal farmaceuticamente aceitável” refere-se a um sal de um composto da invenção, que é farmaceuticamente aceitável e possui a atividade farmacológica desejada do composto precursor. Tais sais incluem: (1) sais de adição de ácido, formados com ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, e outros; ou formados com ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido propanóico, ácido hexanóico, ácido ciclopentano propanóico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malônico, ácido succínico, ácido málico,

ácido maléico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido 3-(4- hidroxibenzoil)benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 1,2-etanodissulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido 4-clorobenzenossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido 4-toluenossulfônico, ácido canforsulfônico, ácido 4-metilbiciclo[2,2,2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glicoceptônico, ácido 3-fenilpropanóico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciário, ácido laurilsulfúrico, ácido glicônico, ácido glutâmico, ácido hidroxinaftóico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucônico, e outros; ou (2) sais formados quando um próton ácido presente no composto precursor é substituído por um íon metálico, por exemplo, um íon de metal alcalino, um íon de metal alcalino terroso, ou um íon de alumínio; ou coordena com uma base orgânica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglicamina e outros.

[0077] “Veículo farmaceuticamente aceitável” refere-se a um diluente, adjuvante, excipiente ou carregador com que um composto da invenção é administrado.

[0078] “Fosfato” refere-se a um radical -OP(O)(OR')(OR’'), onde R' e R'' são cada um independentemente hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila, arilalquila, heteroalquila, heteroarila, heteroarilalquila, como aqui definidos que podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes como aqui definidos.

[0079] “Fosfonato” refere-se a um radical -P(O)(OR')(OR’'), onde R' e R'' são cada um independentemente hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila, arilalquila, heteroalquila, heteroarila, heteroarilalquila, como aqui definidos que podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes como aqui definidos.

[0080] “Prevenir” ou “Prevenção” refere-se a uma redução no risco de adquirir uma doença ou distúrbio (isto é, fazer com que pelo menos

um dos sintomas clínicos da doença não se desenvolvam em um paciente que pode ser exposto ou predisposto à doença mas ainda não experienciou ou demonstrou sintomas da doença).

[0081] “Grupo de proteção” refere-se a um grupo de átomos que quando ligado a um grupo reativo em uma molécula mascara, reduz ou impede esta reatividade. Os exemplos de grupos de proteção podem ser encontrados em Green *et al.*, “Protective Groups in Organic Chemistry”, (Wiley, 2^a ed. 1991) e Harrison *et al.*, “Compendium of Synthetic Organic Methods”, vols. 1 a 8 (John Wiley and Sons, 1971-1996). Os grupos de proteção de amino representativo incluem, mas não são limitados a, grupos formila, acetila, trifluoroacetila, benzila, benziloxicarbonila (“CBZ”), terc-butoxicarbonila (“Boc”), trimetilasilila (“TMS”), 2-trimetilasilil-etanossulfonila (“SES”), tritila e tritila substituído, aliloxicarbonila, 9-fluorenilmetylóxi-carbonila (“FMOC”), nitroveratriloxicarbonila (“NVOC”) e outros. Os grupos de proteção de hidroxila representativos incluem, mas não são limitados a, aqueles onde o grupo hidroxila é acilado ou alquilado tal como benzila, e éteres trialquilsilílicos e éteres alílicos.

[0082] “Racemato” refere-se a uma mistura equimolar de enantiômeros de uma molécula quiral.

[0083] “Substituído” refere-se a um grupo em que um ou mais átomos de hidrogênio são cada um independentemente substituídos com o mesmo substituintes(s) ou diferente. Os substituintes típicos incluem, mas não são limitados a, -X, -R⁵⁴, -O⁻, =O, -OR⁵⁴, SR⁵⁴, S, =S, -NR⁵⁴R⁵⁵, =NR⁵⁴, CX₃, CF₃, CN, -OCN, SCN, NO, NO₂, =N₂, -N₃, S(O)₂O-, S(O)₂OH, S(O)₂OR⁵⁴, -OS(O)₂O³¹, -OS(O)₂R⁵⁴, -P(O)(O-)₂, -(O)(OR¹⁴)(O³¹), -OP(O)(OR⁵⁴)(OR⁵⁵), C(O)R⁵⁴, C(S)R⁵⁴, C(O)OR⁵⁴, C(O)NR⁵⁴R⁵⁵, C(O)O-, C(S)OR⁵⁴, -NR⁵⁶C(O)NR⁵⁴R⁵⁵, -NR⁵⁶C(S)N-R⁵⁴R⁵⁵, -NR⁵⁷C(NR⁵⁶)NR⁵⁴R⁵⁵ e C(NR⁵⁶)NR⁵⁴R⁵⁵, onde cada X é independentemente um halogênio; cada R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶ e R⁵⁷ é independentemente hidrogênio,

alquila, alquila substituído, arila, arila substituído, arilalquila, arilalquila substituído, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloeteroalquila, cicloeteroalquila substituído, heteroalquila, substituído heteroalquila, heteroarila, heteroarila substituído, heteroarilalquila, heteroarilalquila substituído, -NR⁵⁸R⁵⁹, C(O)R⁵⁸ ou S(O)₂R⁵⁸ ou opcionalmente R⁵⁸ e R⁵⁹ juntos com o átomo ao qual eles estão ambos ligados formam um anel substituído com cicloeteroalquila ou cicloeteroalquila; e R⁵⁸ e R⁵⁹ são independentemente hidrogênio, alquila, alquila substituído, arila, arila substituído, arilalquila, arilalquila substituído, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloeteroalquila, cicloeteroalquila substituído, heteroalquila, substituído heteroalquila, heteroarila, heteroarila substituído, heteroarilalquila, heteroarilalquila substituído.

[0084] “Sulfato” refere-se a um radical -OS(O)(O)OR, onde R é hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila, arilalquila, heteroalquila, heteroarila, heteroarilalquila, como aqui definidos que podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes como aqui definidos.

[0085] “Sulfonamida” refere-se a um radical S(O)(O)NR'R'', onde R' e R'' são independentemente hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila, arilalquila, heteroalquila, heteroarila, heteroarilalquila, como aqui definidos que podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes como aqui definidos ou opcionalmente R' e R'' juntos com o átomo ao qual eles estão ambos ligados formam um anel cicloeteroalquila ou cicloeteroalquila substituído. Os exemplos representativos incluem mas não são limitados a azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, grupo 4-(NR'')-piperazinila ou imidazolila em que o dito grupo pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes como aqui definidos. R'' é hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila, arilalquila, heteroalquila, heteroarila, heteroarilalquila, como aqui definidos que podem

ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes como aqui definidos.

[0086] “Sulfonato” refere-se a um radical S(O)(O)OR, onde R é hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila, arilalquila, heteroalquila, heteroarila, heteroarilalquila, como aqui definidos que podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes como aqui definidos.

[0087] “Tio” significa o radical SH.

[0088] “Tioéter” refere-se a um radical SR, onde R é alquila, cicloalquila, cicloeteroalquila, arila, arilalquila, heteroalquila, heteroarila, heteroarilalquila, como aqui definidos que podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes como aqui definidos.

[0089] “Tratar” ou “Tratamento” de qualquer doença ou distúrbio refere-se, em uma forma de realização, melhorar a doença ou distúrbio (isto é, deter ou reduzir o desenvolvimento da doença ou pelo menos de um dos sintomas clínicos da mesma). Em uma outra forma de realização “tratar” ou “tratamento” refere-se a melhorar pelo menos um parâmetro físico, que pode não ser discernível pelo paciente. Já em uma forma de realização, “tratar” ou “tratamento” referem-se a inibir a doença ou distúrbio, física (por exemplo, estabilização de um sintoma discernível), fisiologicamente, (por exemplo, estabilização de um parâmetro físico), ou ambos. Já em uma outra forma de realização, “tratar” ou “tratamento” refere-se a retardar o início da doença ou distúrbio.

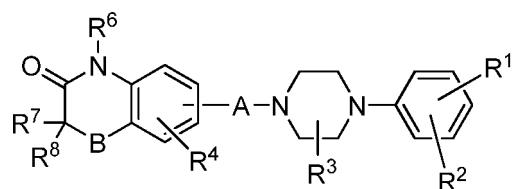
[0090] “Quantidade terapeuticamente eficaz” significa a quantidade de um composto que, quando administrada a um paciente para tratar uma doença, é suficiente para efetuar tal tratamento para a doença. A “quantidade terapeuticamente eficaz” variará dependendo do composto, da doença e da severidade e da idade, peso, etc., do paciente a ser tratado, e pode ser determinada por uma pessoa de habilidade na técnica sem experimentação

indevida.

[0091] Referência agora será feita em detalhes às formas de realização preferidas da invenção. Embora a invenção seja descrita em conjunção com as formas de realização preferidas, será entendido que não é pretendido limitar a invenção a estas formas de realização preferidas. Ao contrário, é pretendido abranger alternativas, modificações, e equivalentes conforme possam ser incluídos dentro do espírito e escopo da invenção como definidos pelas reivindicações anexas.

COMPOSTOS DA INVENÇÃO

[0092] Em um aspecto da presente invenção, compostos da fórmula (1) são descritos:



Fórmula 1

em que:

A é $-(CH_2)_n-$, $-O-(CH_2)_n-$, $-S-(CH_2)_n-$, $-S(O)(O)-(CH_2)_n-$, $-NH-(CH_2)_n-$, $-CH_2-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S-CH_2-CH_2-$, $CH_2-S(O)(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S(O)(O)-CH_2-CH_2-$, $-O-C(O)-(CH_2)_n-$, $-S-C(O)-(CH_2)_n-$, $-NH-C(O)-(CH_2)_n-$, $-CH_2-C(O)-O-(CH_2)_n-$, $-CH_2-C(O)-NH-(CH_2)_n-$, $-CH_2-C(O)-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-C(O)-O-CH_2-CH_2-$, $(CH_2)_n-C(O)-NH-CH_2-CH_2-$, $-(CH_2)_n-C(O)-S-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-C(O)-(CH_2)_n-$, $-CH_2-NH-C(O)-(CH_2)_n-$, $-CH_2-S-C(O)-(CH_2)_n-$, $(CH_2)_n-O-C(O)-CH_2-CH_2-$, $(CH_2)_n-NH-C(O)-CH_2-CH_2-$, ou $(CH_2)_n-S-C(O)-CH_2-CH_2-$, em que n é um número inteiro de 1 a 7;

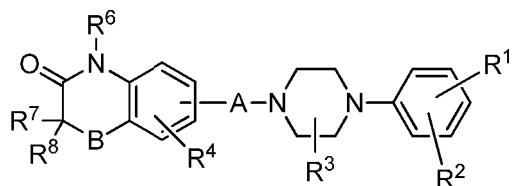
B é O, S, S(O)(O), ou NR⁵; e

cada um de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, e R⁸ é independentemente hidrogênio, alquila, alquila substituído, arila, arila substituído, arilalquila, arilalquila substituído, cicloalquila, cicloalquila

substituído, cicloeteroalquila, cicloeteroalquila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heteroarilalquila, heteroarilalquila substituído, acilalquilocarbonila, aciloxialquilocarbonila, acilalquilocarbonil-amino, aciloxialquilocarbonilamino, alcóxi, alcoxicarbonila, alcóxi-carbonilalcóxi, alcoxicarbonilalquilamino, alquilassulfina, alquil-sulfonila, alquiltio, amino, alquilamino, arilalquilamino, dialquilamino, arilalcóxi, arilalcoxicarbonilalcóxi, arilalcoxicarbonilalquilamino, arilóxi carbonila, ariloxicarbonilalcóxi, ariloxicarbonilalquilamino, carbóxi, carbamoíla, carbamato, carbonato, ciano, halo, heteroariloxicarbonila, hidróxi, fosfato, fosfonato, sulfato, sulfonato, ou sulfonamida, em que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ e R⁸ e A podem ser opcionalmente substituídos com isótopos que incluem, mas não são limitados a ²H (deutério), ³H (trítio), ¹³C, ³⁶Cl, ¹⁸F, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³¹P, ³²P, e ³⁵S;

ou um sal, racemato ou misturas diastereoméricas farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[0093] Em um outro aspecto, os compostos da fórmula (1a) são descritos:



Fórmula 1a

em que:

A é -(CH₂)_n-, -O-(CH₂)_n-, -S-(CH₂)_n-, -S(O)(O)-(CH₂)_n-, -NH-(CH₂)_n-, -CH₂-O-(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-S-(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-S-CH₂-CH₂-, CH₂-S(O)(O)-(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-S(O)(O)-CH₂-CH₂-, -O-C(O)-(CH₂)_n-, -S-C(O)-(CH₂)_n-, -NH-C(O)-(CH₂)_n-, -CH₂-C(O)-O-(CH₂)_n-, -CH₂-C(O)-NH-(CH₂)_n-, -CH₂-C(O)-S-(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-C(O)-O-CH₂-CH₂-, (CH₂)_n-C(O)-NH-CH₂-CH₂-, -(CH₂)_n-C(O)-S-CH₂-CH₂-, -CH₂-O-C(O)-(CH₂)_n-, -CH₂-NH-C(O)-(CH₂)_n-, -CH₂-S-C(O)-(CH₂)_n-, (CH₂)_n-O-C(O)-CH₂-CH₂-, (CH₂)_n-NH-C(O)-CH₂-CH₂-, ou (CH₂)_n-S-C(O)-CH₂-CH₂-, em que n é um

número inteiro de 1 a 7;

B é O, S, S(O)(O), ou NR⁵; e

cada um de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, e R⁸ é independentemente hidrogênio, alquila, alquila substituído, arila, arila substituído, arilalquila, arilalquila substituído, cicloalquila, cicloalquila substituído, cicloeteroalquila, cicloeteroalquila substituído, heteroarila, heteroarila substituído, heteroarilalquila, heteroarilalquila substituído, acilalquilocarbonila, aciloxialquilocarbonila, acilalquilocarbonil-amino, aciloxialquilocarbonilamino, alcóxi, alcoxicarbonila, alcóxi-carbonilalcóxi, alcoxicarbonilalquilamino, alquilassulfina, alquil-sulfonila, alquiltio, amino, alquilamino, arilalquilamino, dialquilamino, arilalcóxi, arilalcoxicarbonilalcóxi, arilalcoxicarbonilalquilamino, arilóxi carbonila, ariloxicarbonilalcóxi, ariloxicarbonilalquilamino, carbóxi, carbamoíla, carbamato, carbonato, ciano, halo, heteroariloxicarbonila, hidróxi, fosfato, fosfonato, sulfato, sulfonato, ou sulfonamida, em que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ e R⁸ e A podem ser opcionalmente substituídos com isótopos que incluem, mas não são limitados a ²H (deutério), ³H (trítio), ¹³C, ³⁶Cl, ¹⁸F, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³¹P, ³²P, e ³⁵S;

ou um sal, racemato ou misturas diastereoméricas farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

- [0094] Em um outro aspecto da invenção, A é -(CH₂)_n-.
- [0095] Em um outro aspecto da invenção, A é -O-(CH₂)_n-, -S-(CH₂)_n-, -CH₂-O-(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-O-CH₂-CH₂- , -CH₂-S-(CH₂)_n-, ou -(CH₂)_n-S-CH₂-CH₂-.
- [0096] Em um outro aspecto da invenção, A é -NH-C(O)-(CH₂)_n- , -CH₂-NH-C(O)-(CH₂)_n-, -CH₂-C(O)-NH-(CH₂)_n- ou -(CH₂)_n-C(O)-NH-CH₂-CH₂-.
- [0097] Em um outro aspecto da invenção, B é O.
- [0098] Em um outro aspecto da invenção, R⁴ é H.

[0099] Em um outro aspecto da invenção, cada um de R¹ e R² é independentemente H, halogênio, haloalquila ou alcóxi.

[00100] Os compostos desta invenção aqui descritos podem ter uma ou mais das seguintes características ou propriedades:

(a) Os compostos da invenção podem ter afinidade para os receptores de dopamina D2;

(b) Os compostos da invenção podem ter afinidade para os receptores de serotonina 5-HT1A;

(c) Os compostos da invenção podem ter afinidade para os receptores de serotonina 5-HT2A;

(d) O(s) metabólito(s) primário(s), independente das propriedades eletrofisiológicas da droga precursora, tem, ou têm, atividade inibidora negligenciável no canal de potássio de HERG (gene humano relacionado ao éter-a-go-go) na concentração terapêutica normal da droga precursora no plasma (por exemplo a concentração do metabólito deve ser pelo menos cinco vezes mais alta do que a concentração terapêutica normal do composto precursor antes que a atividade no canal de potássio HERG seja observada);

(e) Os compostos da invenção, assim como os metabólitos dos mesmos, não causam, ou têm incidência reduzida de interação de droga-droga (DDI) metabólica quando co-administrados com outras drogas;

(f) Os compostos da invenção, assim como os metabólitos dos mesmos, não elevam substancialmente os valores do teste da função hepática (LFT) quando administrados sozinhos;

(g) A biodisponibilidade oral dos compostos é compatível com a administração oral usando formulações orais farmacológicas padrão; entretanto, os compostos, e composições dos mesmos, também podem ser administrados usando qualquer sistema de liberação que produza níveis sanguíneos constante e controláveis com o tempo.

[00101] Em um aspecto, a invenção fornece compostos tendo qualquer duas ou mais das características ou propriedades identificadas acima. Em um outro aspecto, a invenção fornece compostos tendo pelo menos qualquer três ou mais das propriedades ou características identificadas acima. Preferivelmente, os compostos da invenção têm todas as sete características ou propriedades.

[00102] Modificações adicionais dos compostos aqui divulgados podem ser facilmente feitas por aqueles habilitados na técnica. Assim, análogos e sais dos compostos exemplificados estão dentro do escopo da invenção objeto. Com o conhecimento dos compostos da invenção objeto técnicos habilitados podem usar procedimentos conhecidos para sintetizar estes compostos a partir de substratos disponíveis. Como usado neste pedido, o termo “análogos” refere-se aos compostos que são substancialmente os mesmos como um outro composto mas que podem ter sido modificados, por exemplo, pela adição de grupos laterais adicionais. O termo “análogos” como usado neste pedido também pode se referir aos compostos que são substancialmente os mesmos como um outro composto mas que têm substituição atômica ou molecular em certos locais no composto.

[00103] A invenção objeto diz respeito ainda aos compostos enantiomericamente isolados, e composições que compreendem os compostos. As formas enantioméricas isoladas dos compostos da invenção são substancialmente livres de um outro (isto é, em excesso enantiomérico). Em outras palavras, as formas “R” dos compostos são substancialmente isentas das formas “S” dos compostos e estão, assim, em excesso enantiomérico das formas “S”. Ao contrário, as formas “S” dos compostos são substancialmente isentas das formas “R” dos compostos e estão, assim, em excesso enantiomérico das formas “R”. Em uma forma de realização da invenção, os compostos enantioméricos isolados estão pelo menos em cerca de 80 % de excesso enantiomérico. Assim, por exemplo, os compostos estão

pelo menos em cerca de 90 % de excesso enantiomérico, preferivelmente em pelo menos cerca de 95 % de excesso enantiomérico, mais preferivelmente em pelo menos cerca de 97 % de excesso enantiomérico., ou ainda mais preferivelmente, em pelo menos 99 % ou mais do que 99 % de excesso enantiomérico.

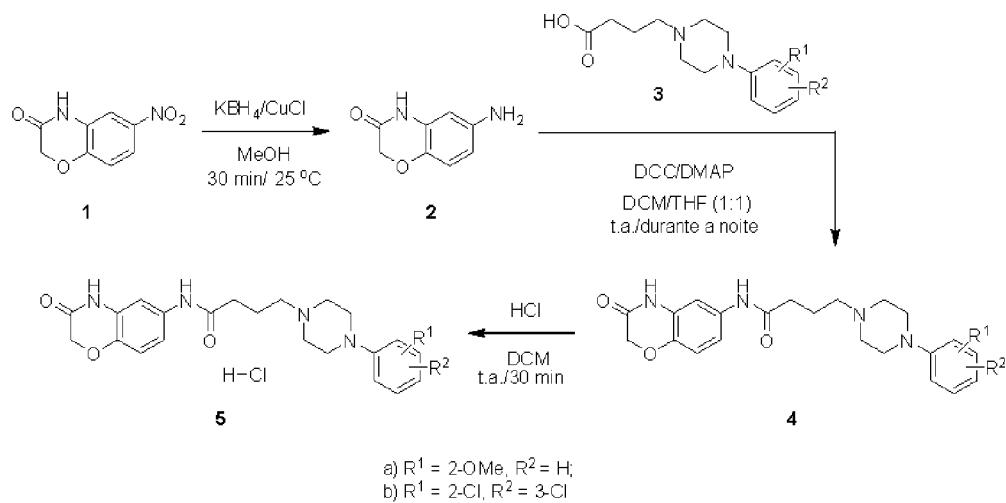
SÍNTESE DOS COMPOSTOS DA INVENÇÃO

[00104] Os compostos da invenção podem ser obtidos por intermédio dos métodos sintéticos ilustrados nos Esquemas de 1 a 2. Vários métodos foram descritos na técnica para a síntese de derivados de arilpiperazina. Os materiais de partida e blocos de construção úteis para preparar os compostos da invenção e intermediários dos mesmos são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados pelos métodos sintéticos bem conhecidos (ver por exemplo, Green *et al.*, “Protective Groups in Organic Chemistry,”(Wiley , 4^a ed., 2006); Harrison *et al* “Compendium of Synthetic Organic Methods,” vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996); “Beilstein Handbook of Organic Chemistry, Frankfurt, Alemanha; Feiser *et al*, “Reagents for Organic Synthesis,” Volumes 1-45, Karger, 1991; March, Advanced Organic Chemistry,” Wiley Interscience, 4^a ed., 1991; Larock “Comprehensive Organic Transformations,” Wiley-VCH Publishers, 2^a ed., 1999; Paquette, “Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis,” John Wiley and Sons, 1^a ed., 1995). Outros métodos para a síntese de derivados de arilpiperazina descritos aqui são descritos na técnica ou estarão facilmente evidentes aos técnicos habilitados em vista das referências fornecidas acima e podem ser usados para sintetizar os compostos da invenção. Consequentemente, os métodos apresentados nos Esquemas aqui são ilustrativos ao invés de comprehensivos.

[00105] Em um método, os derivados de arilpiperazina que compreendem a Fórmula (1) foram preparados como descrito no Esquema 1. O bloco de construção de partida 6-nitrobenzoxazinona 1 foi adquirido da

fonte comercial Sigma-Aldrich. O composto 1 também pode ser sintetizado a partir de um método bem conhecido na literatura. A redução da porção de nitro no composto 1 usando um agente de redução como boroidreto de potássio (KBH_4) na presença de um ácido de Lewis brando de cloreto de cobre (I) (CuCl) em um solvente prótico tal como metanol deu a 6-aminobenzoxazinona 2. A benzoxazinona 4 alvo foi preparada pela ligação da amina 2 com um ácido carboxílico 3 adequado sob condições de ligação padrão usando dicicloexil-carbodiimida (DCC) como agente de ligação na presença de uma base branda 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina (DMAP) em um meio solvente aprótico polar. O ácido carboxílico 3 foi preparado pela alquilação de uma arilpiperazina adequada com um éster do ácido bromocarboxílico apropriado seguido pela saponificação. O derivado de benzoxazinona 4 foi convertido no sal de cloridreto 5 tratando-o com cloreto de hidrogênio sob condições padrão. As benzoxazinonas 4 também podem ser convertidas em outra forma de sais farmaceuticamente aceitáveis tais como sais do ácido metanossulfônico e sais alifáticos inferiores do ácido carboxílico usando métodos bem conhecidos no campo.

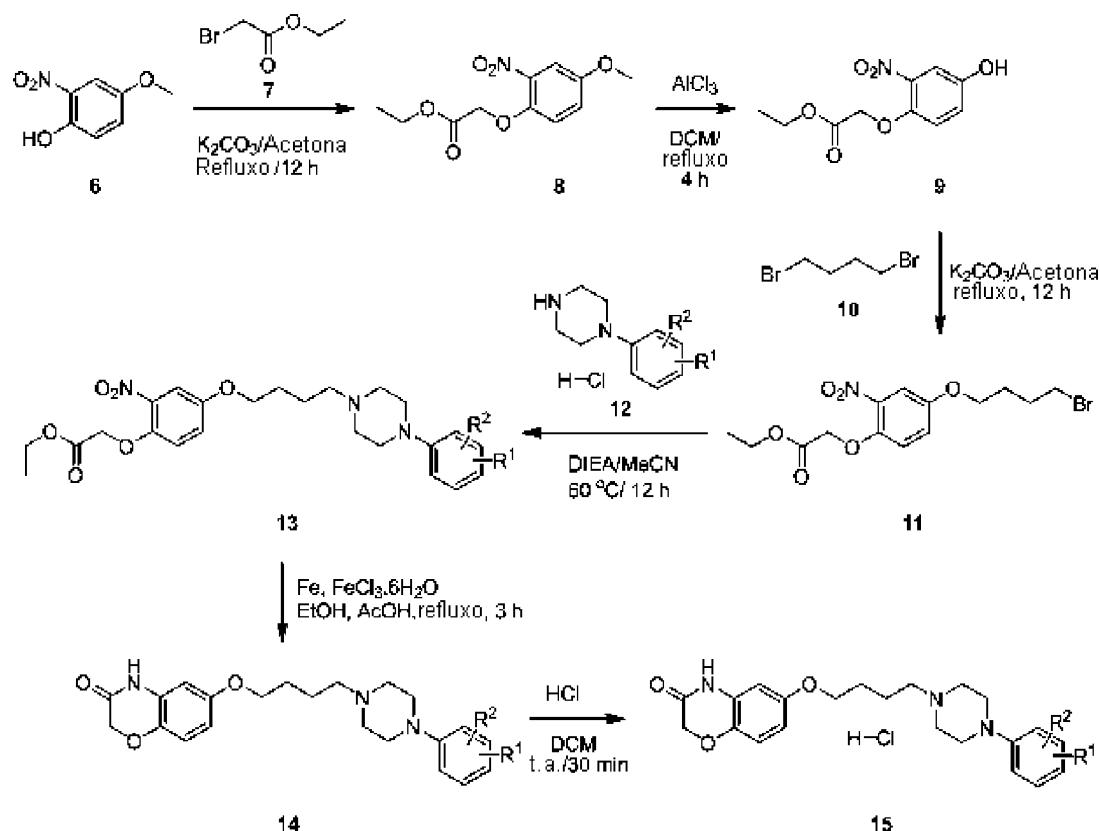
Esquema 1



[00106] Em um outro método, os derivados de arilpiperazina que compreendem a Fórmula (1) foram preparados como descrito no Esquema 2. O bloco de construção de partida 4-metóxi-2-nitrofenol 6 foi adquirido da fonte

comercial Sigma-Aldrich. O nitrofenol 6 foi alquilado com bromoacetato de etila 7 pelo aquecimento em acetona na presença de uma base branda de carbonato de potássio (K_2CO_3) para dar o éster 8. O éster 8 foi tratado com cloreto de alumínio ($AlCl_3$) em diclorometano anidro na temperatura de refluxo para se obter o derivado de nitrofenol correspondente 9. O composto 11 foi preparado pela alquilação do nitrofenol 9 com 1,4-dibromobutano 10 sob condições de reação idênticas descritas para preparar o composto 8 (Esquema 2). A reação do composto 11 com arilpiperazina 12 na presença de N,N-diisopropiletilamina (DIEA) em acetonitrila a aproximadamente 60 a 70 °C por 8 até 16 h deu o composto 13. O composto 13 quando submetido às condições de redução usando cloreto de ferro (III) na presença de ferro metálico na mistura de solvente de etanol e ácido acético na temperatura de refluxo produziu a benzoxazinona 14 correspondente que foi convertida no sal de cloridreto 15 pelo tratamento com cloreto de hidrogênio sob condições padrão. Outras condições de redução do grupo nitro padrão como hidrogenação na presença de catalisador de paládio em carbono ativado (Pd/C) também deram o produto ciclizado 14 correspondente. As benzoxazinonas 14 também podem ser convertidas em outra forma de sais farmaceuticamente aceitáveis tais como sais do ácido metanossulfônico e sais alifáticos inferiores do ácido carboxílico usando métodos bem conhecidos no campo.

Esquema 2



USOS TERAPÊUTICOS DE COMPOSTOS DA FÓRMULA ESTRUTURAL (1)

[00107] A presente invenção diz respeito à síntese, composições e métodos de usar os compostos com base em arilpiperazina que são úteis para tratar esquizofrenia e psicoses relacionadas tais como mania aguda, distúrbio bipolar, distúrbio autista e depressão. A presente invenção fornece métodos para sintetizar tais agentes antipsicóticos com base em arilpiperazina. A presente invenção também fornece métodos para o uso de agentes antipsicóticos com base em arilpiperazina e composição de agentes antipsicóticos com base em arilpiperazina para tratar esquizofrenia e psicoses relacionadas tais como mania aguda, distúrbio bipolar, distúrbio autista e depressão.

[00108] De acordo com a invenção, um composto e/ou uma composição contendo um composto da Fórmula estrutural (1) é administrado a um paciente, preferivelmente um ser humano, que sofre de esquizofrenia.

Além disso, em certas formas de realização, os compostos e/ou composições da invenção são administrados a um paciente, preferivelmente um ser humano, como um tratamento ou medida preventiva contra mania aguda, distúrbio bipolar, distúrbio autista e depressão.

[00109] Assim, aqueles de habilidade na técnica podem facilmente ensaiar e usar os compostos e/ou composições contendo composto(s) da Fórmula estrutural (1) para tratar uma condição médica para a qual um antipsicótico é desejado.

ADMINISTRAÇÃO TERAPÊUTICA/PROFILÁTICA

[00110] Os compostos, e/ou composições contendo compostos(s), da Fórmula estrutural (1) podem ser vantajosamente usados na medicina humana. Como anteriormente descrito em detalhes acima, os compostos e composições contendo o(s) composto(s) da Fórmula estrutural (1) são úteis para o tratamento de esquizofrenia e psicoses relacionadas tais como mania aguda, distúrbio bipolar, distúrbio autista e depressão.

[00111] Quando usados para tratar ou prevenir as doenças ou distúrbios acima os compostos e/ou composições da invenção podem ser administrados ou aplicados individualmente, em combinação com outros agentes. Os compostos e/ou composições da invenção também podem ser administrados ou aplicados individualmente, em combinação com outros agentes farmaceuticamente ativos, incluindo outros compostos e/ou composições da invenção.

[00112] A invenção corrente fornece métodos de tratamento e profilaxia pela administração a um paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição e/ou composto da invenção. O paciente pode ser um animal, é mais preferivelmente um mamífero, e o mais preferivelmente um ser humano.

[00113] Os presentes compostos e/ou composições da invenção, que compreendem um ou mais compostos e/ou composições da invenção são

preferivelmente administrado oralmente. Os compostos e/ou composições da invenção também podem ser administrados por qualquer outra via conveniente, por exemplo, pela infusão ou injeção de bolo, pela absorção através dos revestimentos epiteliais ou mucocutâneos (por exemplo, mucosa oral, mucosas retal e intestinal, etc.). A administração pode ser sistêmica ou local. Vários sistemas de liberação são conhecidos, (por exemplo, encapsulação em lipossomas, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, etc.) que podem ser usados para administrar um composto e/ou composição da invenção. Os métodos de administração incluem, mas não são limitados a, intradérmicos, intramusculares, intraperitoneais, intravenosos, subcutâneos, intranasais, epidurais, orais, sublinguais, intranasais, intracerebrais, intravaginais, transdérmicos, retalmente, pela inalação, ou topicalmente, particularmente aos ouvidos, nariz, olhos ou pele.

[00114] Particularmente, em formas de realização preferidas, os compostos e/ou composições da invenção podem ser liberados via sistemas de liberação prolongada, preferivelmente sistemas de liberação prolongada orais. Em uma forma de realização, uma bomba pode ser usada (ver, Langer, supra; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref Biomed. Eng. 14: 201; Saudek *et al.*, 1989, N. Engl. J. Med. 321: 574).

[00115] Em uma outra forma de realização, materiais poliméricos podem ser usados (ver “Medical Applications of Controlled Release,” Langer e Wise (eds.), Wiley, Nova Iorque (1984); Ranger e Peppas, 1983, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol Chem. 23: 61; ver também Levy *et al.*, 1985, Science 228: 190; During *et al.*, 1989, Ann. Neurol. 25: 351; Howard *et al.*, 1989, J. Neurosurg. 71: 105). Em uma forma de realização preferida, os materiais poliméricos são usados para a liberação prolongada oral. Os polímeros preferidos incluem carboximetilcelulose sódica, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetylcelulose e hidroxietil-celulose (o mais preferido, hidroxipropilmetylcelulose). Outros éteres de celulose

preferidos foram descritos na técnica (Bamba *et al.*, Int. J. Pharm., 1979, 2, 307).

[00116] Em uma outra forma de realização, preparações revestidas entéricas podem ser usadas para a administração de liberação prolongada oral. Os materiais de revestimento preferidos incluem polímeros com uma solubilidade dependente de pH (isto é, liberação controlada por pH), polímeros com uma taxa lenta ou dependente de pH de intumescimento, dissolução ou erosão (isto é, liberação controlada com o tempo), polímeros que são degradados pelas enzimas (isto é, liberação controlada por enzima) e polímeros que formam camadas firmes que são destruídas por um aumento na pressão (isto é, liberação controlada por pressão).

[00117] Ainda em uma outra forma de realização, sistemas de liberação osmótica são usados para a administração de liberação prolongada oral (Verma *et al.*, Drug Dev. Ind. Pharm., 2000, 26: 695-708). Em uma forma de realização preferida, os sistemas de liberação osmótica OROS® são usados para os dispositivos de liberação oral prolongada (Ver por exemplo, Theeuwes *et al.*, Pat. U.S. Nº 3.845.770; e Theeuwes *et al.*, Pat. U.S. Nº 3.916.899).

[00118] Ainda em uma outra forma de realização, um sistema de liberação controlada pode ser colocado em proximidade do alvo dos compostos e/ou composição da invenção, requerendo assim apenas uma fração da dose sistêmica (Ver, por exemplo, Goodson, em “Medical Applications of Controlled Release,” supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984)). Outros sistemas de liberação controlada debatidos em Langer, 1990, Science 249: 1527-1533 também podem ser usados.

[00119] Os compostos, e/ou composições contendo composto(s) da Fórmula estrutural (1) da invenção podem ser clivados química e/ou enzimaticamente. Uma ou mais enzimas presentes no estômago, lúmen intestinal, tecido intestinal, sangue, fígado, cérebro ou qualquer outro tecido

adequado de um mamífero pode clivar enzimaticamente os compostos e/ou composições da invenção.

COMPOSIÇÕES DA INVENÇÃO

[00120] Em um aspecto da invenção, as composições farmacêuticas são fornecidas que compreendem os compostos da presente divulgação.

[00121] A presente composição contém uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais compostos da invenção, preferivelmente na forma purificada, junto com uma quantidade adequada de um veículo farmaceuticamente aceitável, de modo que forneça a forma para a administração apropriada a um paciente. Quando administrados a um paciente, os compostos da invenção e os veículos farmaceuticamente aceitáveis são preferivelmente estéreis. Água é o veículo preferido quando o composto da invenção é administrado intravenosamente. Soluções salinas e soluções aquosas de dextrose e glicerol também podem ser utilizadas como veículos líquidos, particularmente para as soluções injetáveis. Os veículos farmacêuticos adequados também incluem excipientes tais como amido, glicose, lactose, sacarose, gelatina, malte, arroz, farinha, giz, gel de sílica, estearato de sódio, monoestearato de glicerol, talco, cloreto de sódio, leite em pó desnatado, glicerol, propileno glicol, água, etanol e outros. Os agentes presentes, ou agentes de tamponamento de pH. Além disso, auxiliares, estabilizantes, espessantes, lubrificantes e agentes de cor podem ser usados.

[00122] As composições farmacêuticas que compreendem um composto da invenção podem ser fabricadas por meio de processos convencionais de mistura, dissolução, granulação, levigação de fabricação de drágea, e emulsificação, encapsulação, aprisionamento ou liofilização. As composições farmacêuticas podem ser formuladas na maneira convencional usando um ou mais carregadores, diluentes, excipientes ou auxiliares fisiologicamente aceitáveis, que facilita o processamento dos compostos da

invenção em preparações que podem ser usadas farmaceuticamente. A formulação apropriada é dependente da via de administração escolhida.

[00123] As presentes composições podem tomar a forma de soluções, suspensões, emulsões, tabletes, pílulas, pelotas, e cápsulas, cápsulas contendo líquidos, pós, formulações de liberação prolongada, supositórios, emulsões, aerossóis, pulverizações, suspensões, ou qualquer outra forma adequada para o uso. Em uma forma de realização, o veículo farmaceuticamente aceitável é uma cápsula (ver por exemplo, Grosswald *et al.*, Pat. U.S. Nº 5.698.155). Outros exemplos de veículos farmacêuticos adequados foram descritos na técnica (ver Remington's Pharmaceutical Sciences, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 17^a Edição, 1985). As composições preferidas da invenção são formuladas para a liberação oral, particularmente para a liberação pela administração oral prolongada.

[00124] As composições para a liberação oral podem estar na forma de tabletes, pastilhas, suspensões aquosas ou oleosas, grânulos, pós, emulsões, cápsulas, xaropes ou elixires, por exemplo. As composições oralmente administradas podem conter um ou mais agentes opcionais, por exemplo, agentes adoçantes tais como frutose, aspartame ou sacarina; agentes flavorizantes tais como hortelã, óleo de gaultéria, ou cereja; agentes corantes e agentes conservantes para fornecer uma preparação farmaceuticamente saborosa. Além disso, quando na forma de tablete ou pílula, as composições podem ser revestidas para retardar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal, fornecendo deste modo uma ação prolongada em um período prolongado de tempo. As membranas seletivamente permeáveis que circundam um composto acionador osmoticamente ativo também são adequadas para os compostos oralmente administrados da invenção. Nestas últimas plataformas, o fluido do ambiente que circunda a cápsula é embebido pelo composto acionador, que intumesce para deslocar o agente ou composição de agente através de uma abertura. Estas plataformas de liberação

podem fornecer um perfil de liberação de ordem essencialmente zero como oposto aos perfis de pico de formulações de liberação imediata. Um material de retardo de tempo tal como monoestearato de glicerol ou estearato de glicerol também pode ser usado. As composições orais podem incluir veículos padrão tais como manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, sacarina sódica, celulose, carbonato de magnésio, etc. Tais veículos são preferivelmente de grau farmacêutico.

[00125] Para as preparações líquidas orais tais como, por exemplo, suspensões, elixires e soluções, carregadores adequados, excipientes ou diluentes incluem água, solução salina, alquileno glicóis (por exemplo, propileno glicol), polialquileno glicóis (por exemplo, polietileno glicol) óleos, alcoóis, tampões levemente ácidos entre pH 4 e pH 6 (por exemplo, acetato, citrato, ascorbato entre cerca de mM a cerca de 50 mM) etc. Adicionalmente, agentes flavorizantes, conservantes, agentes corantes, sais biliares, acilcamitinas e outros podem ser adicionados.

[00126] As composições para a administração por intermédio de outras vias também podem ser consideradas. Para a administração bucal, as composições podem tomar a forma de tabletes, pastilhas, etc. formuladas na maneira convencional. As formulações medicamentosas líquidas adequadas para o uso com nebulizadores e dispositivos de pulverização líquida e dispositivos de aerossol EHD tipicamente incluirá um composto da invenção com um veículo farmaceuticamente aceitável. Preferivelmente, o veículo farmaceuticamente aceitável é um líquido tal como álcool, água, polietileno glicol ou um perfluorocarbono. Opcionalmente, um outro material pode ser adicionado para alterar as propriedades de aerossol da solução ou suspensão de compostos da invenção. Preferivelmente, este material é líquido tal como álcool, glicol, poliglicol ou ácido graxo. Outros métodos de formular soluções ou suspensões medicamentosas líquidas adequadas para o uso em dispositivos de aerossol são conhecidos por aqueles de habilidade na técnica (ver, por

exemplo, Biesalski, Pat. U.S. Nº 5.112.598; Biesalski, Pat. U.S. Nº 5.556.611). Um composto da invenção também pode ser formulado em composições retais ou vaginais tais como supositórios ou enemas de retenção, por exemplo, contendo bases de supositório convencionais tais como manteiga de cacau ou outros glicerídeos. Além das formulações anteriormente descritas, um composto da invenção também pode ser formulado como preparação de depósito. Tais formulações de ação longa podem ser administradas pela implantação (por exemplo, subcutânea ou intramuscularmente) ou pela injeção intramuscular. Assim, por exemplo, um composto da invenção pode ser formulado com materiais poliméricos ou hidrofóbicos adequados (por exemplo, como uma emulsão em um óleo aceitável) ou resinas de troca iônica, ou como derivados parcialmente solúveis, por exemplo, como um sal parcialmente solúvel.

[00127] Quando um composto da invenção é ácido, o mesmo pode ser incluído em qualquer uma das formulações descritas acima como o ácido livre, um sal farmaceuticamente aceitável, um solvato ou hidrato. Os sais farmaceuticamente aceitáveis que substancialmente retêm a atividade do ácido livre podem ser preparados pela reação com bases e tendem a serem mais solúveis em solventes aquosos e outros solventes próticos do que a forma de ácido livre correspondente.

MÉTODOS DE USO E DOSES

[00128] Um composto da invenção, ou composições do mesmo, no geral serão usados em uma quantidade eficaz para se obter o propósito pretendido. Para o uso para tratar a esquizofrenia e psicoses relacionadas tais como mania aguda, distúrbio bipolar, distúrbio autista e depressão. Os compostos da fórmula (1) e as composições que contenham um composto da fórmula (1) são administrados ou aplicados em uma quantidade terapeuticamente eficaz.

[00129] A quantidade de um composto da invenção que será

eficaz no tratamento de um distúrbio ou condição particulares aqui divulgados dependerá da natureza do distúrbio ou condição, e pode ser determinada pelas técnicas clínicas padrão conhecidas na técnica como anteriormente descrito. Além disso, ensaios *in vitro* ou *in vivo* podem ser opcionalmente utilizados para ajudar a identificar faixas de dosagem ótimas. A quantidade de um composto da invenção administrado, naturalmente, será dependente, entre outros fatores, do indivíduo que é tratado, e do peso do indivíduo, da severidade da aflição, da maneira de administração e do julgamento do médico prescrevente. Por exemplo, a dosagem pode ser liberada em uma composição farmacêutica por uma administração única, pelas aplicações múltiplas ou liberação controlada. Em uma forma de realização preferida, os compostos da invenção são liberados pela administração oral de liberação prolongada. Preferivelmente, nesta forma de realização, os compostos da invenção são administrados duas vezes ao dia, e mais preferivelmente, uma vez ao dia. A dosagem pode ser repetida intermitentemente, pode ser fornecida sozinha ou em combinação com outras drogas e pode continuar contanto que requerido para o tratamento eficaz do estado de doença ou distúrbio.

[00130] Os compostos e/ou composições contendo o(s) composto(s), da Fórmula estrutural (1) para o tratamento farmacológico de esquizofrenia e psicoses relacionadas tais como mania aguda, distúrbio bipolar, distúrbio autista e depressão podem ser administrados na faixa de 0,1 mg a 500 mg preferivelmente de 1 mg até 100 mg por dia dados em uma ou mais doses e mais preferivelmente 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 35 mg ou 50 mg ao dia e o mais preferivelmente 10 mg.

[00131] Os compostos da invenção são preferivelmente ensaiados *in vitro* e *in vivo*, quanto a atividade terapêutica ou profilática desejada, antes do uso em seres humanos. Os compostos da invenção também podem ser demonstrados serem eficazes e seguros usando sistemas de modelo de animal.

[00132] Preferivelmente, a dose terapeuticamente eficaz de um composto da invenção aqui descrito fornecerá benefício terapêutico sem causar toxicidade substancial. A toxicidade dos compostos da invenção pode ser determinada usando procedimentos farmacêuticos padrão e pode ser facilmente averiguada pelo técnico habilitado. A razão de dose entre efeito tóxico e terapêutico é o índice terapêutico. Um composto da invenção preferivelmente exibirá índices terapêuticos particularmente altos no tratamento de doença e distúrbios. A dosagem de um composto da invenção aqui descrita preferivelmente estará dentro de uma faixa de concentrações circulantes que incluem uma dose eficaz com pouca ou nenhuma toxicidade.

[00133] Em um aspecto da invenção, métodos de tratar um de psicose, esquizofrenia, mania aguda, distúrbio bipolar, distúrbio autista ou depressão são descritos, que compreendem administrar a um paciente em necessidade dos mesmos os compostos da presente divulgação.

[00134] Em um outro aspecto da invenção, o método trata da esquizofrenia.

[00135] Em um outro aspecto da invenção, o método trata distúrbio bipolar.

[00136] Em um aspecto da invenção, os compostos da presente divulgação são usados para tratar psicose, esquizofrenia, mania aguda, distúrbio bipolar, distúrbio autista ou depressão.

[00137] Em um outro aspecto da invenção, o uso comprehende o tratamento da esquizofrenia.

[00138] Em um outro aspecto da invenção, o uso comprehende o tratamento de distúrbio bipolar.

[00139] Em um aspecto da invenção, os compostos da presente divulgação são usados na fabricação de uma droga para o uso no tratamento da psicose, esquizofrenia, mania aguda, distúrbio bipolar, distúrbio autista ou psicose tratando da depressão, esquizofrenia, mania aguda, distúrbio bipolar,

distúrbio autista ou depressão.

[00140] Em um outro aspecto da invenção, o uso é para o tratamento da esquizofrenia.

[00141] Em um outro aspecto da invenção, o uso é para o tratamento de Distúrbio bipolar.

TERAPIA DE COMBINAÇÃO

[00142] Em certas formas de realização da presente invenção, os compostos da invenção podem ser usado na terapia de combinação com pelo menos um outro agente terapêutico. O composto da invenção e o agente terapêutico podem atuar aditivamente ou, mais preferivelmente, sinergisticamente. Em uma forma de realização preferida, a composição que comprehende um composto da invenção é administrada concorrentemente com a administração de um outro agente terapêutico, que pode ser parte da mesma composição. Em uma outra forma de realização, uma composição que comprehende um composto da invenção é administrada antes ou subsequentemente à administração de um outro agente terapêutico.

EXEMPLOS

[00143] A invenção é definida ainda referindo-se aos seguintes exemplos, que descrevem em detalhes a preparação dos compostos e composições da invenção e ensaios para o uso dos compostos e composições da invenção. Estará evidente para aqueles habilitados na técnica que muitas modificações, tanto de materiais quanto de métodos, podem ser praticadas sem divergir do escopo da invenção.

[00144] Nos exemplos abaixo, as seguintes abreviações têm os seguintes significados. Se uma abreviação não é definida, a mesma tem o seu significado no geral aceito.

Atm = Atmosfera

CDI = 1,1'-Carbonildiimidazol

DCM = diclorometano

DMAP	=	4-N,N-dimetilaminopiridina
DMF	=	N,N-dimetilformamida
g	=	grama
h	=	horas
L	=	litro
LC/MS	=	cromatografia líquida/espectroscopia de massa
M	=	molar
ml	=	mililitro
mmol	=	milimoles
nM	=	nanomolar
μ M	=	micromolar
MTBE	=	éter metil terc-butílico
rt	=	temperatura ambiente
TEA	=	trietylamina
THE	=	tetraidrofurano
TFA	=	ácido trifluoroacético

EXEMPLO 1

[00145] 6-Amino-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (2)

(Esquema 1). A uma suspensão de 6-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona 1 (0,5 g, 0,0026 mol) e CuCl (0,77 g, 0,0078 mol) em metanol anidro (25 ml), agitado a 25° C foi adicionado boroidreto de potássio (0,98 g, 0,018 mol) em porções (exotérmica com evolução de gás de hidrogênio). A mistura de reação foi agitada a 25° C por 30 min. O precipitado preto formado foi filtrado e lavado com metanol. O filtrado as lavagens combinados foram evaporados para dar 6-amino-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona que foi purificada pela cromatografia de coluna em gel de sílica usando acetato de etila. O sólido marrom (0,29 g, 67 %). 1 H RMN (400 MHz, CDCl₃) : δ 4,34 (s, 2H); 4,81 (s, 2H); 6,09 (dd, J = 2,8, 8,4 Hz, 1 H); 6,14 (d, J = 2,8 Hz, 1 H); 6,59 (d, J = 8,4 Hz, 1 H); 10,44 (s, 1 H).

EXEMPLO 2

[00146] 4-(4-(2-Metoxifenil)piperazin-1-il)-N-(3-oxo-3,4-diidro-2H-benzo [b][1,4]oxazin-6-il)butanamida (4a) (Esquema 1). Uma mistura de 6-amino-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 2 (0,08 g, 0,0005 mol), ácido 4-(4-(fenil substituído)piperazin-1-il)butanóico 3a (0,0005 mol), dicicloexilcarbodiimida (0,1 g, 0,0005 mol), 4-(dimetilamino)piridina (0,006 g, 0,00005 mol) em 10 ml de diclorometano foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. O progresso da reação foi monitorado pela cromatografia de camada fina (TLC). A mistura de reação foi esfriada; filtrada para remover a uréia precipitada, lavada com a solução saturada de bicarbonato de sódio, secada em sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida para dar 4-(4-(fenil substituído)-piperazin-1-il)-N-(3-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-butanamida 4a que foi purificada pela cromatografia de coluna em gel de sílica usando de 0 a 10 % de gradiente de acetato de etila e metanol. O produto puro 4a deu dados de ^1H RMN e/ou espectrais de massa satisfatórios. O sólido branco (0,06 g, 29 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) : δ 1,94 - 2,00 (m, 2H); 2,53 - 2,59 (m, 4H); 2,70 (br s, 4H); 3,14 (br s, 4H); 3,87 (s, 3H); 4,55 (s, 2H); 6,63 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1 H); 6,84 - 6,88 (m, 2H); 6,93 - 6,95 (m, 2H); 6,99 - 7,04 (m, 1 H); 7,82 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H); 9,04 (br s, 1 H); 9,12 (br s, 1 H). MS (ESI): m/z = 425,2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

EXEMPLO 3

[00147] 4-(4-(2,3-Diclorofenil)piperazin-1-il)-N-(3-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)butanamida (4b) (Esquema 1). O composto 4b foi sintetizado usando o protocolo descrito para a síntese do composto 4a no Exemplo 2 (Esquema 1). O sólido branco (0,08 g, 34 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) : δ 1,93 - 2,00 (m, 2H); 2,50 - 2,57 (m, 4H); 2,68 (br s, 4H); 3,09 (br s, 4H); 4,50 (s, 2H); 6,63 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1 H); 6,88 (d, $J = 8,8$ Hz; 1H); 6,99 - 6,92 (m, 1 H); 7,13 - 7,20 (m, 2H); 7,71 - 7,72 (m, 1 H); 8,46 (br s, 1 H); 8,58 (br s, 1 H). MS (ESI): m/z = 463,2 (M^+).

EXEMPLO 4

[00148] Cloridreto de 4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)-N-(3-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)butanamida (5a) (Esquema 1). A uma solução de 4-(4-(fenil substituído)piperazin-1-il)-N-(3-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)butanamida 4a em 5 ml de dicloro-metano foram adicionados 2 ml da solução 2 M de HCl em éter dietílico, e depois a solução foi evaporada a 25° C para dar cloridreto de 4-(4-(fenil substituído)-piperazin-1-il)-N-(3-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]-oxazin-6-il)-butanamida 5a. Os produtos puros 5a deram dados de ^1H RMN e/ou espectrais de massa satisfatórios. O sólido branco (60 mg). MS (ESI): m/z = 425,2 (M - HCl).

EXEMPLO 5

Cloridreto de 4-(4-(2,3-Diclorofenil)piperazin-1-il)-N-(3-oxo-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)butanamida (5b) (Esquema 1). O composto 5b foi sintetizado usando o protocolo descrito para a síntese do composto 5a no Exemplo 4 (Esquema 1). O sólido branco (40 mg). MS (ESI): m/z = 463,2 (M - HCl).

EXEMPLO 6

[00149] 2-(4-metóxi-2-nitrofenoxi)acetato de etila (8) (Esquema 2). Uma mistura de 4- metóxi-2-nitrofenol 6 (1,69 g, 0,01 mol), carbonato de potássio (2,76 g, 0,02 mol) e bromoacetato de etila 7 (1,1 ml, 0,01 mol) em 20 ml de acetona anidra foi submetida ao refluxo durante a noite (12 h). O progresso da reação foi monitorado pela cromatografia de camada fina. A mistura de reação foi evaporada, o resíduo foi diluído com água e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada em sulfato de sódio e evaporada para dar 2-(4-metóxi-2-nitrofenoxi)acetato de etila 8 que foi purificada pela cromatografia de coluna em gel de sílica usando de 0 a 50 % de gradiente de hexano e acetato de etila. O sólido amarelo (2,18 g, 85 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) : δ 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 3,82 (s, 3H); 4,25 (q, J = 7,2 Hz, 2H); 4,70 (s, 2H); 7,01 (d, J =

9,2 Hz, 1 H); 7,08 (dd, $J = 3,2, 9,2$ Hz, 1 H); 7,40 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H).

EXEMPLO 7

[00150] 2-(4-hidróxi-2-nitrofenoxi)acetato de etila (9) (Esquema 2). A uma solução de 2-(4-metóxi-2-nitrofenóxi)acetato de etila 8 (1,0 g, 0,004 mol) em 10 ml de diclorometano esfriado em um banho de gelo foi adicionado cloreto de alumínio (1,6 g, 0,0133 mol) às porções. A mistura resultante foi gradualmente aquecida até a temperatura ambiente e depois submetida ao refluxo por 4 h. O progresso da reação foi monitorado pela cromatografia de camada fina (TLC). A mistura de reação foi lavada com a solução saturada de bicarbonato de sódio e secada em sulfato de sódio para dar 2-(4-hidróxi-2-nitrofenóxi)acetato de etila 9 que foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica usando um gradiente de hexano e acetato de etila. O sólido branco (0,28 g, 37 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) : δ 1,26 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); 4,27 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H); 4,71 (S, 2H); 6,32 (S, 1 H); 6,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H); 6,99 (dd, $J = 3,2$ Hz; 8,8 Hz, 1 H); 7,30 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H).

EXEMPLO 8

[00151] 2-(4-(4-bromobutóxi)-2-nitrofenóxi)acetato de etila (11) (Esquema 2). A uma solução de 2-(4-hidróxi-2-nitrofenóxi)acetato de etila 9 (0,17 g, 0,0007 mol) em 10 ml de acetona foi adicionado carbonato de potássio (0,39 g, 0,0028 mol). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 10 min. Depois 1,4-dibromobutano 10 (0,33 ml, 0,0028 mol) foi adicionado. A mistura resultante foi aquecida a refluxo por 12 h. O progresso da reação foi monitorado pela cromatografia de camada fina (TLC). A acetona foi evaporada e o resíduo foi diluído com água, extraído com acetato de etila e secado em sulfato de sódio para dar 2-(4-(4-bromobutóxi)-2-nitrofenóxi)acetato de etila 11 que foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica usando gradiente de 0 a 20 % de hexano e acetato de etila. Óleo amarelo (0,52 g, 92 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) : δ 1,26 (t, $J = 6,8$

Hz, 3H); 1,91 - 1,98 (m, 2H); 2,02 - 2,09 (m, 2H); 3,48 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H); 3,99 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H); 4,26 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H); 4,70 (s, 2H); 6,99 - 7,02 (m, 2H); 7,38 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H).

EXEMPLO 9

[00152] 2-(4-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)butóxi)-2-nitrofenóxi) acetato de etila 13a (Esquema 2). Uma mistura de 2-(4-(4-bromobutóxi)-2-nitrofenóxi)acetato de etila 11 (0,0007 mol), cloridreto 1-(2-fenil substituído)piperazina 12 (0,16 g, 0,0007 mol), N,N-diisopropiletilamina (0,36 ml, 0,0021 mol) em 10 ml de acetonitrila foram aquecidos a 60° C por 12 h. O progresso da reação foi monitorado pela cromatografia de camada fina (TLC). A mistura de reação foi evaporada para remover os voláteis e o resíduo foi diluído com água, extraído com acetato de etila, os extratos orgânicos foram lavados com a solução de bicarbonato de sódio e secados em sulfato de sódio para dar 2-(4-(4-(fenil substituído)piperazin-1-il)butóxi)-2-nitrofenóxi)acetato de etila 13a que foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica usando um gradiente de hexano e acetato de etila. O produto puro 13a deu dados de ^1H RMN e/ou espectrais de massa satisfatórios. Óleo incolor (0,3 g, 88 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) : δ 1,26 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); 1,70 - 1,72 (m, 2H); 1,82 - 1,85 (m, 2H); 2,47 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H); 2,67 (br s, 4H); 3,10 (br s, 4H); 3,86 (s, 3H); 3,98 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H); 4,24 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H); 4,70 (s, 2H); 6,84 - 6,96 - 7,08 (m, 6H); 7,38 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H).

EXEMPLO 10

[00153] 2-(4-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butóxi)-2-nitro-fenóxi)acetato de etila 13b (Esquema 2). O composto 13b foi preparado usando o protocolo descrito para a síntese do composto 13a como descrito no Exemplo 9 (Esquema 2). Óleo amarelo (0,3 g, 81 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) : δ 1,26 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); 1,70 - 1,73 (m, 2H); 1,80 - 1,85 (m, 2H); 2,48 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H); 2,65 (br s, 4H); 3,07 (br s, 4H); 3,99 (t, $J = 6,4$ Hz,

2H); 4,26 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H); 4,70 (s, 2H); 6,94 - 7,08 (m, 3H); 7,13 - 7,16 (m, 2H); 7,39 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H).

EXEMPLO 11

[00154] 6-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)butóxi)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (14a) (Esquema 2). 2-(4-(4-(4-(fenil substituído)-piperazin-1-il)butóxi)-2-nitrofenóxi)acetato de etila 13a (0,1 g, 0,0002 mol) foi dissolvido em uma mistura de 10 ml de etanol e 1,2 ml de ácido acético em um frasco de 100 ml equipado com um condensador eficiente, e a mistura agitada levada até um refluxo suave. O pó de ferro (0,084 g, 0,0015 mol) foi adicionado, seguido imediatamente pelo cloreto de ferro (III) hexaidratado (0,01 g, 0,000034 mol). A mistura foi submetida ao refluxo por mais 3 h, depois esfriada e filtrada usando um funil de Buchner, lavada com etanol. O filtrado as lavagens combinados foram evaporados. Ao resíduo foi adicionado acetato de etila e água, e a camada aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secadas e concentradas para dar 6-(4-(4-(fenil substituído)piperazin-1-il)butóxi)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 14a que foi purificada pela cromatografia de coluna em gel de sílica usando um gradiente de hexano e acetato de etila. O produto puro 14a deu dados de ^1H RMN e/ou espectrais de massa satisfatórios. Óleo incolor (0,08 g, 97 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) : δ 1,70 (br s, 2H); 1,78 (br s, 2H); 2,47 (br s, 2H); 2,67 (br s, 4H); 3,10 (br s, 4H); 3,86 (s, 3H); 3,91 (br s, 2H); 4,55 (s, 2H); 6,38 (br s, 1 H); 6,48 - 6,50 (m, 1 H); 6,85 - 6,99 (m, 5H); 9,12 (br s, 1 H). MS (ESI): m/z = 412,3 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

EXEMPLO 12

[00155] 6-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butóxi)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (14b) (Esquema 2). O composto 14b foi preparado usando o protocolo descrito para a síntese do composto 14a como descrito no Exemplo 11 (Esquema 2). Óleo incolor (0,1 g, 42 %). ^1H RMN (400 MHz,

CDCl_3) : δ 1,79 (br s, 4H); 2,74 (br s, 2H); 2,96 (br s, 4H); 3,17 (br s, 4H); 3,91 (s, 2H); 4,05 (s, 2H); 6,44 (s, 1 H); 6,48 (dd, $J = 2,4$ Hz; 8,8 Hz, 1 H); 6,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H); 6,96 (dd, $J = 2,0$ Hz; 7,2 Hz, 1 H); 7,12 - 7,19 (m, 2H); 9,49 (s, 1 H); 9,87 (br s, 1 H). MS (ESI): m/z = 450,2 (M^+).

EXEMPLO 13

[00156] Cloridreto de 6-(4-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)butóxi)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (15a) (Esquema 2). A uma solução de 6-(4-(4-(fenil substituído)piperazin-1-il)butóxi)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4 H)-ona 14a em 5 ml de diclorometano foram adicionados 2 ml de solução 2 M de HCl em éter dietílico, e depois a solução foi evaporada a 25° C para dar cloridreto de 6-(4-(fenil substituído)-piperazin-1-il)-butóxi)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona 15a. Os produtos puros 15a deram dados de ^1H RMN e/ou espectrais de massa satisfatórios. O sólido branco (0,08 g). MS (ESI): m/z = 412,3 ($M - \text{HCl}$).

EXEMPLO 14

[00157] Cloridreto de 6-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butóxi)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (15b) (Esquema 2). O composto 15b foi preparado usando o protocolo descrito para a síntese do composto 15a como descritos no Exemplo 13 (Esquema 2). O sólido branco (0,28 g). MS (ESI): m/z = 450,2 ($M - \text{HCl}$).

RESULTADOS FARMACOLÓGICOS *IN VITRO*

[00158] Os derivados de arilpiperazina que compreendem a Fórmula (1) descritos neste invenção foram testados nos ensaios farmacológicos *in vitro* para avaliar as suas atividades para receptores de dopamina, D₂s, serotonina, 5-HT_{1A} e serotonina, 5-HT_{2A}. Os protocolos de ensaio *in vitro* e referências de literatura são aqui descritas.

[00159] Ensaio de ligação de dopamina, D₂s (recombinante humana)

Materiais e Métodos:

Fonte de Receptor: Recombinante humana expressada nas células CHO

Radioligante: [³H]Spiperona (20-60 Ci/mmol)

Composto de Controle: Haloperidol

Condições de Incubação: As reações foram realizadas em 50 mM TRIS-HCl (pH 7,4) contendo 120 mM de NaCl, 5 mM de KCl, 5 mM de MgCl₂, 1 mM de EDTA por 60 minutos a 25 C. A reação foi terminada pela filtração a vácuo rápida em filtros de fibra de vidro. A radioatividade aprisionada nos filtros foi determinada e comparada com os valores de controle de modo a averiguar qualquer uma das interações dos compostos de teste com sítio de ligação curto da dopamina D₂ clonado (Referência de Literatura: Jarvis, K. R. *et al.* Journal of Receptor Research 1993, 13(1-4), 573-590; Gundlach, A. L. *et al.* Life Sciences 1984, 35, 1981-1988.)

[00160] Ensaios de ligação de Serotoninina, 5HT_{1A} (recombinante humana)

Materiais e Métodos:

Fonte de Receptor: Recombinante humana expressada em células HEK-293

Radioligante: [³H]-8-OH-DPAT (221 Ci/mmol)

Composto de Controle: 8-OH-DPAT

Condições de Incubação: As reações foram realizados em 50 mM de TRIS-HCl (pH 7,4) contendo 10 mM de MgSO₄, 0,5 mM de EDTA e ácido ascórbico a 0,1 % na temperatura ambiente por 1 hora. A reação foi terminada pela filtração a vácuo rápida em filtros de fibra de vidro. A radioatividade aprisionada nos filtros foi determinada e comparada com os valores de controle de modo a averiguar qualquer uma das interações dos compostos de teste com o sítio de ligação de serotoninina- 5HT_{1A} clonado (Referência de Literatura: Hoyer, D. *et al.* Eur. Journal Pharmacol. 1985, 118, 13-23; Schoeffter, P. e Hoyer, D. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmac.

1989, 340, 135-138)

[00161] Ensaio de ligação de Serotonina, 5HT_{2A} (humana)

Materiais e Métodos:

Fonte de Receptor: CórTEX Humano

Radioligante: [3H]-Cetanserina (60-90 Ci/mmol)

Composto de Controle: Cetanserina

Condições de Incubação: As reações foram realizados em 50 mM de TRIS-HCl (pH 7,6) na temperatura ambiente por 90 minutos. A reação foi terminada pela filtração a vácuo rápida em filtros de fibra de vidro. A radioatividade aprisionada nos filtros foi determinada e comparada com os valores de controle de modo a averiguar qualquer uma das interações dos compostos de teste com o sítio de ligação de serotonina 5HT_{2A} (Referência de Literatura: Leysen, J. E. *et al.* Mol. Pharmacol. 1982, 21, 301314; Martin, G. R. e Humphrey, P. P. A. Neuropharmacol. 1994, 33(3/4), 261-273.)

[00162] Os ensaios de ligação de radioligante para dopamina-D_{2S}, serotonina-5HT_{1A} e serotonina 5HT_{2A} foram realizados em seis concentrações diferentes as concentrações do teste foram de 0,5 nM, 1 nM, 10 nm, 100 nM, 300 nM e 1000 nM.

[00163] As atividades farmacológicas *in vitro* dos compostos selecionados usando os ensaios de ligação de radioligante são relatadas na tabela que segue.

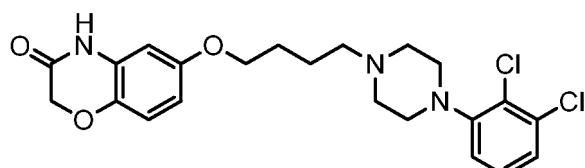
Composto	Ensaio	IC ₅₀	Ki
15a (Exemplo 13)	D2S	0,98 nM	0,30 nM
15a (Exemplo 13)	5-HT1A	0,97 nM	0,65 nM
15a (Exemplo 13)	5-HT2A	262 nM	118 nM
15b (Exemplo 14)	D2S	1,96 nM	0,61 nM
15b (Exemplo 14)	5-HT1A	2,25 nM	1,50 nM
15b (Exemplo 14)	5-HT2A	130 nM	58,50 nM

[00164] Embora a invenção tenha sido particularmente mostrada e

descrita com referência a uma forma de realização preferida e várias formas de realização alternativas, será entendido pelas pessoas habilitadas na técnica relevante que várias mudanças na forma e detalhes podem ser aqui feitas sem divergir do espírito e escopo da invenção. Todas as patentes e publicações impressas aludidas neste pedido são por meio deste aqui incorporadas na sua totalidade por esta referência.

REIVINDICAÇÕES

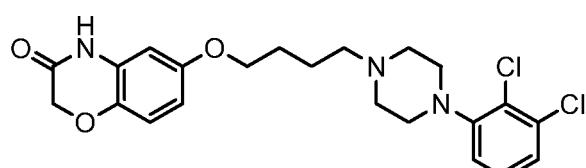
1. Composto, caracterizado pelo fato de apresentar a estrutura do Composto 14b, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



Composto 14b

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto está na forma de um sal cloridrato.

3. Composto, caracterizado pelo fato de apresentar a estrutura do Composto 14b, ou um sal ou isômero farmaceuticamente aceitável do mesmo:



Composto 14b

em que um ou mais hidrogênios do composto estão opcionalmente substituídos com ^2H (deutério).

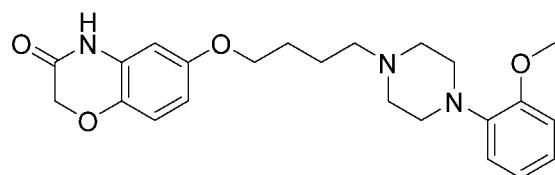
4. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que comprehende o composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 3 e um carreador, excipiente ou diluente farmaceuticamente aceitável.

5. Uso da composição farmacêutica como definida na reivindicação 4, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para tratamento de psicose, esquizofrenia, mania aguda, distúrbio bipolar, distúrbio autista ou depressão.

6. Uso de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para tratamento de esquizofrenia.

7. Uso de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para tratamento do distúrbio bipolar.

8. Composto, caracterizado pelo fato de apresentar a estrutura do Composto 14a, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



Composto14a

.