



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

**(11) PI 0311976-9 B1**



\* B R P I 0 3 1 1 9 7 6 B 1 \*

**(22) Data de Depósito:** 18/06/2003

**(45) Data da Concessão:** 18/08/2015  
**(RPI 2328)**

---

**(54) Título:** Composto derivado de aril-{4-halogeno-4-[(heteroaril-metilamino)-metil]-piperidin-1-il}-metanona e seu uso na fabricação de medicamentos

**(51) Int.Cl.:** C07D401/12; A61K31/506; A61P25/00

**(30) Prioridade Unionista:** 18/06/2002 FR 02 07470

**(73) Titular(es):** PIERRE FABRE MEDICAMENT

**(72) Inventor(es):** Bernard Bonnaud, Bernard Vacher, Francis Colpaert, Jean-Louis Maurel

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTO DERIVADO DE ARIL-{4-HALOGENO-4-[(HETEROARIL-METILAMINO)-METIL]-PIPERIDIN-1-IL}-METANONA E SEU USO NA FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS**".

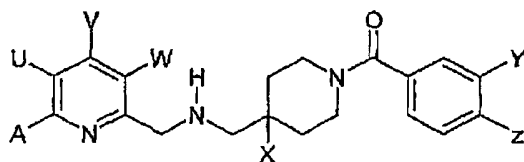
5           A presente invenção refere-se a agonistas 5-HT<sub>1A</sub> que podem ser úteis para o tratamento de certos distúrbios do sistema nervoso central (*CNS Drugs* 1998, 10(5), 343-353). Ainda que um número muito grande de compostos tenham sido reivindicados como tendo propriedades agonistas ao nível dos receptores do subtipo 5-HT<sub>1A</sub>, dois somente estão disponíveis clinicamente (isto é, a buspirona: Europa e Estados Unidos e a tandospirona: 10 Japão). Esses dois compostos pertencem, no entanto, à mesma família química (isto é, arilpiperazina) e apresentam perfis farmacológicos relativamente similares.

          O contraste entre o número de candidatos e o número de compostos disponíveis clinicamente ilustra, entre outras coisas, os limites da caracterização farmacológica dos agonistas 5-HT<sub>1A</sub> com o auxílio dos critérios tais como a afinidade, a seletividade e dos critérios farmacodinâmicos clássicos. A eficácia dos ligantes ao nível dos receptores 5-HT<sub>1A</sub> só é, em contrapartida, raramente relatada. Ora, é evidente cada vez mais claramente 20 que a atividade intrínseca de um ligante e portanto sua eficácia ao nível dos receptores 5-HT<sub>1A</sub>, determina não somente seu domínio de atividade terapêutica no campo das indicações 5-HT<sub>1A</sub> potenciais mas também seu nível de atividade em uma indicação terapêutica dada (*Eur. J. Pharmacol.* 2001, 420, 103-112). Se, em teoria, a atividade intrínseca (e portanto a eficácia) de 25 um ligante 5-HT<sub>1A</sub> constitui um parâmetro essencial, na prática, sua medida permanece dependente das condições experimentais utilizadas. Essa situação foi, no entanto, aproveitada e está na base do desenvolvimento de sistemas nos quais a eficácia relativa dos ligantes 5-HT<sub>1A</sub> pode ser avaliada com um poder de resolução aumentado em certas regiões do espectro de 30 atividade intrínseca (*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000, 292(2), 684-91; *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1997, 356, 551-61). A utilização dos ditos sistemas coloca em evidência dois elementos importantes: a extensão do

domínio de eficácia inexplorado entre antagonista e agonista completo é vasta; muitos poucos ligantes possuem uma eficácia superior àquela da 8-OH-DPAT (8-hidróxi-2-di-n-propilaminotetralina) e isso apesar da profusão de ligantes reivindicados como 5-HT<sub>1A</sub> agonistas. É notável, por exemplo, que a 8-OH-DPAT, considerada como o agonista 5-HT<sub>1A</sub> de referência, seja dotada de uma eficácia medíocre comparada com a eficácia da serotonina.

Levando-se em consideração o potencial terapêutico importante dos compostos dotados de uma atividade agonista para os receptores 5-HT<sub>1A</sub> e da ausência de ligantes cuja eficácia se aproxima da eficácia da serotonina, a descoberta de estruturas novas que possuem propriedades agonistas 5-HT<sub>1A</sub> superiores àquelas dos ligantes conhecidos é bastante desejável. A requerente descobriu que vários compostos derivados de aril-{4-halogeno-4-[(heteroaril-metilamino)-metil]-piperidin-1-il}-metanona interagem seletivamente com os receptores serotoninérgicos do subtipo 5-HT<sub>1A</sub> ao nível dos quais eles se comportam como agonistas eficazes. Como tal, os compostos da invenção são portanto potencialmente úteis para o tratamento dos distúrbios sensíveis a uma regulação serotoninérgica controlada pelos receptores 5-HT<sub>1A</sub>. A lista das perturbações, distúrbios e patologias consideradas como sensíveis a uma tal regulação é longa, no entanto o campo de aplicação da presente invenção será limitado ao tratamento da depressão, da dependência a certas substâncias e da dor.

O estado da técnica mais próximo está representado por compostos do tipo piridin-2-il-metilamina (WO 98/22459) que responde à fórmula seguinte:



na qual:

A representa, entre outras coisas, um átomo de hidrogênio;

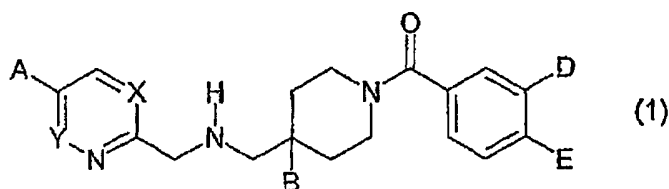
U representa, entre outras coisas, um radical metila;

- V representa, entre outras coisas, um átomo de hidrogênio;  
W representa, entre outras coisas, um átomo de hidrogênio;  
X representa, entre outras coisas, um átomo de flúor;  
Y representa, entre outras coisas, um átomo de cloro;  
5 Z representa, entre outras coisas, um átomo de hidrogênio, de flúor ou de cloro.

Os compostos em questão são reivindicados como sendo agonistas 5-HT<sub>1A</sub> seletivos, úteis como antidepressivos ou analgésicos.

Os compostos reivindicados na patente WO 98/22459 e os com-  
10 postos da presente invenção se diferenciam portanto pela natureza de seu heterociclo nitrogenado e/ou pela natureza dos substituintes levados por esse último e/ou pela natureza do átomo de halogênio em posição 4 do ciclo piperidina e/ou pela natureza dos substituintes levados pelo grupo arila. Os compostos da invenção como os compostos reivindicados na patente WO  
15 98/22459 possuem uma grande afinidade e são seletivos para os receptores 5-HT<sub>1A</sub> (em relação, em especial aos receptores dopaminérgicos do subtipo D<sub>2</sub>). No entanto, de maneira absolutamente surpreendente, as modificações estruturais introduzidas ao nível dos compostos da invenção conferem aos mesmos uma eficácia geralmente superior à eficácia dos compostos descri-  
20 tos em WO 98/22459. Assim, para uma afinidade e seletividade quase equivalentes, é mostrado, in vitro, que a capacidade de vários compostos da invenção para ativar um complexo protéico efetuator é superior àquela do (3-cloro-4-flúor-fenil)-(4-flúor-4-[[[(5-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-metil]-piperidin-1-il)-metanona (composto I-66), o agonista mais eficaz descrito na patente  
25 WO 98/22459. O interesse maior dos compostos da invenção reside portanto na capacidade especial dos mesmos e, até hoje não igualada, em ativar os receptores do subtipo 5-HT<sub>1A</sub>; essa propriedade é vantajosa pois ela abre perspectivas terapêuticas novas em clínica humana em domínios para os quais existe uma necessidade terapêutica grande e para os quais os ago-  
30 nistas 5-HT<sub>1A</sub> disponíveis clinicamente não são eficazes, tais como, por exemplo, o tratamento da depressão, da dependência a certas substâncias ou da dor.

Mais especificamente, a presente invenção tem como objeto os novos derivados aril-{4-halogeno-4-[(heteroaril-metilamino)-metil]-piperidin-1-il}-metanona que, sob a forma de base, respondem à fórmula geral (1);



na qual:

5 X representa um átomo de carbono ligado a um átomo de hidrogênio (CH) ou um átomo de nitrogênio;

Y representa um átomo de carbono ligado a um átomo de hidrogênio (CH) ou um átomo de nitrogênio;

A representa um radical metila (CH<sub>3</sub>), fluormetila (CH<sub>2</sub>F), ciano (CN), hidroxila (OH), metoxila (OCH<sub>3</sub>), um átomo de cloro ou um átomo de flúor com a condição no entanto, de que quando A é um radical metila (CH<sub>3</sub>), e X e Y representam simultaneamente um átomo de carbono ligado a um átomo de hidrogênio, então, B representa necessariamente um átomo de cloro;

15 B representa um átomo de cloro ou um átomo de flúor;

D representa um átomo de hidrogênio, um átomo de cloro, um átomo de flúor, um grupo ciano (C≡N) ou um grupo trifluormetila (CF<sub>3</sub>);

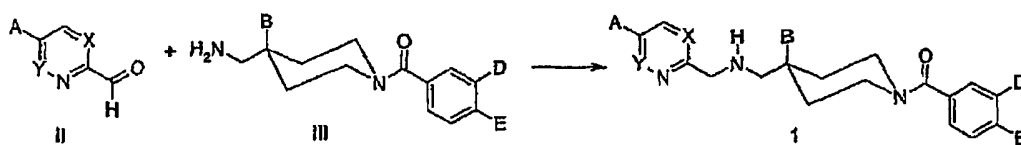
E representa um átomo de hidrogênio, de flúor ou de cloro; seus sais de adição e eventualmente os hidratos dos sais de adição com os ácidos minerais ou os ácidos orgânicos farmacologicamente aceitáveis assim como suas formas tautoméricas.

A invenção visa em especial os compostos de fórmula geral (1) na qual:

25 B e E representam cada um deles um átomo de flúor;

D representa um átomo de cloro.

Os derivados de fórmula geral (1) podem ser obtidos pelo processo descrito no esquema A.

Esquema AEsquema A

Os compostos de fórmula (1) podem ser preparados por uma reação de aminaçãõ redutora entre o aldeído de fórmula (II) e a amina primária de fórmula (III) de acordo com um método análogo ao método descrito na patente WO 98/22459. Os compostos de fórmula (1) são purificados de acordo com um ou vários métodos escolhidos entre a cristalização e/ou as técnicas cromatográficas em fase líquida. Eles podem ser, em seguida, se for desejado, salificados com o auxílio de um ácido mineral ou orgânico farmacologicamente aceitável.

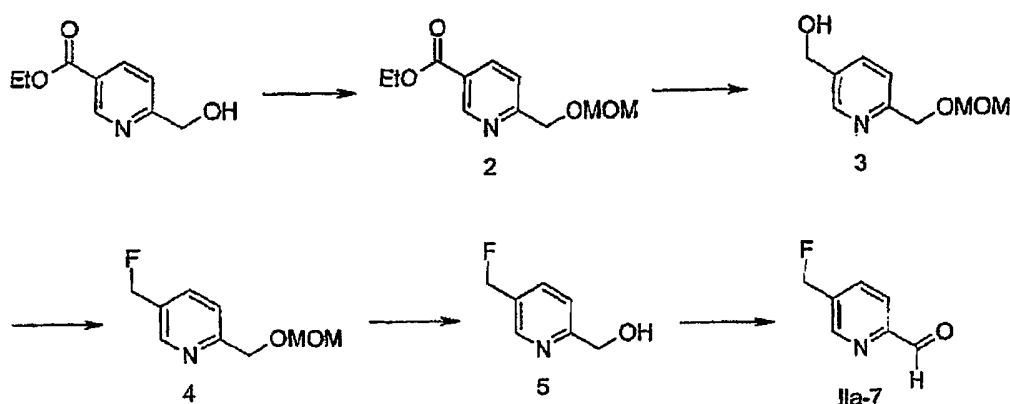
A preparação dos aldeídos de fórmula (II) depende da natureza dos grupos X, Y e A. A preparação dos aldeídos (IIa1-6) nos quais X e Y são, juntos, um grupo CH e A representa um grupo CH<sub>3</sub>, CN, OCH<sub>3</sub>, OPMB (a abreviação "PMB" significa p-metoxibenzil), um átomo de cloro ou um átomo de flúor, é descrita na literatura. Assim, o aldeído (IIa-1) no qual A é um grupo CH<sub>3</sub> pode ser preparado de acordo com o método descrito em Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 1977, 310(2), 128-36.

O aldeído (IIa-2) no qual A é um grupo CN pode ser preparado de acordo com WO 98/16526.

Os aldeídos (IIa-3) e (IIa-4) nos quais A é um grupo OCH<sub>3</sub> ou OPMB respectivamente, podem ser preparados de acordo com *Tetrahedron: Asymmetry* 2001, 12, 1047-51.

Os aldeídos (IIa-5 e (IIa-6) no qual A é um átomo de cloro ou um átomo de flúor respectivamente, podem ser preparados de acordo com *J. Méd. Chem.* 1970, 13(6), 1124-30).

O aldeído (IIa-7) no qual A é um grupo CH<sub>2</sub>F é, no que lhe diz respeito, preparado de acordo com o processo descrito no esquema B.

Esquema BEsquema B

A preparação do aldeído (IIa-7) utiliza como matéria-prima o éster etílico do ácido 6-hidroxi metilnicotínico (*Bioorg. Méd. Chem. Lett.* 1996, 6(24), 3025-28). A função álcool primário é protegida sob a forma de éter de metoximetila e depois a função éster do composto de fórmula (2) reduzida com o auxílio de hidreto de lítio alumínio para dar o álcool de fórmula (3). O átomo de flúor é introduzido a partir da função hidroxila com o auxílio de morfolino-trifluorsulfeto em presença do complexo HF-piridina no diclorometano em baixa temperatura. A clivagem da função éter metoximetílico do composto de fórmula (4), efetuada em meio ácido, leva ao álcool de fórmula (5) que é em seguida oxidado no aldeído desejado (IIa-7) com o auxílio de dióxido de manganês (MnO<sub>2</sub>) de acordo com um método análogo ao método descrito em WO 98/22459.

15 A preparação do aldeído (IIb) no qual X é um átomo de nitrogênio, Y é um grupo CH e A representa um grupo CH<sub>3</sub> é descrita na patente US 4,923,989.

O aldeído (IIc) no qual X é um grupo CH, Y é um átomo de nitrogênio e A representa um grupo CH<sub>3</sub> pode ser preparado a partir da 6-metilpiridazina-3-carbonitrila (*Heterocycles* 1986, 24(3), 793-7) por redução da função ciano com o auxílio de hidreto de diisobutilalumínio no tetraidrofurano em baixa temperatura de acordo com um método clássico bem conhecido pelo químico orgânico.

A preparação das aminas primárias de fórmula (IIIa) na qual B é um átomo de flúor, D e E têm a mesma significação que precedentemente, é efetuada de acordo com um método análogo ao método descrito em WO 98/22459 e *J. Méd. Chem.* 1999, 42(9), 1648-60.

5 As aminas primárias de fórmula (IIIb) na qual B é um átomo de cloro, D e E têm a mesma significação que precedentemente, são preparadas de acordo com um método similar ao método das aminas primárias de fórmula (IIIa) *J. Méd. Chem.* 1999, 42(9), 1648-60 e WO 98/22459. No entanto, a etapa de abertura do espiro-epóxido é efetuada com o auxílio de  
10 uma solução de ácido clorídrico (4M) na dioxana e não pelo complexo ácido fluorídrico-piridina como na síntese das aminas do tipo (IIIa). Os ácidos benzóicos utilizados como produtos de partida na preparação dos dito espiro-epóxidos são disponíveis comercialmente; exceto o ácido 3-ciano-4-flúor-benzóico que pode ser preparado de acordo com o método descrito em *Tetra-*  
15 *hedron Lett.* 1997, 38(18), 3131-34.

A invenção também tem como objeto as composições farmacêuticas que contêm a título de princípio ativo pelo menos um dos derivados de fórmula geral (1) ou um de seus sais ou hidratos de seus sais em combinação com um ou vários suportes inertes ou outros veículos farmacêutica-  
20 mente aceitáveis.

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser, a título de exemplo, composições administráveis por via oral, nasal, sublingual, retal ou parenteral. A título de exemplo de composições administráveis por via oral podem ser citados os comprimidos, as gélulas, os grânulos, os pós e as soluções ou suspensões orais.  
25

As formulações apropriadas para a forma de administração escolhida são conhecidas e descritas, por exemplo em: Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 19ª edição, 1995, Mack Publishing Company.

A dose eficaz de um composto da invenção varia em função de  
30 numerosos parâmetros tais como, por exemplo, a via de administração escolhida, o peso, a idade, o sexo, o estado de avanço da patologia a tratar e a sensibilidade do indivíduo a tratar. Em conseqüência disso, a posologia óti-

ma deverá ser determinada pelo versado na técnica em função dos parâmetros que ele julga pertinentes. Ainda que as doses eficazes de um composto da invenção possam variar em amplas proporções, as doses diárias poderiam se escalonar entre 0,01 mg e 100 mg por Kg de peso corpóreo do indivíduo a tratar. Uma dose diária de um composto da invenção compreendida entre 0,05 mg e 50 mg por Kg de peso corpóreo do indivíduo a tratar sendo, no entanto, preferida.

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção são úteis no tratamento da depressão, da dependência a certas substâncias e da dor.

### Exemplos

Os exemplos seguintes ilustram a invenção mas não a limitam de maneira nenhuma.

Nos exemplos abaixo:

- 15 (i) o avanço das reações é acompanhado por cromatografia em camada fina (CCM) e em conseqüência disso os tempos de reação só são mencionados a título indicativo;
- (ii) formas cristalinas diferentes podem dar pontos de fusão diferentes, os pontos de fusão relatados no presente pedido são aqueles dos produtos preparados de acordo com, o método descrito e não são corrigidos;
- 20 (iii) a estrutura dos produtos obtidos de acordo com a invenção é confirmada pelos espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) e pela análise centesimal, a pureza dos produtos finais é verificada por CCM;
- 25 (iv) os espectros RMN são registrados no solvente indicado. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) são expressos em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano. A multiplicidade dos sinais é indicada por: s, singleto; d, dubleto; t, tripleto; q, quadrupletto; m, multipletto; l, amplo;
- 30 (v) os diferentes símbolos das unidades têm sua significação habitual:  $\mu$ g (micrograma); mg (miligrama); g (grama); ml (mililitro); °C (grau Cel-

sius); mmol (milimol); nmol (nanomol); cm (centímetro); nm (nanômetro); min (minuto); as pressões são dadas em milibars (mb);

- (vi) as abreviações têm a seguinte significação: F (ponto de fusão); Eb (ponto de ebulição); por "temperatura ambiente" entende-se uma temperatura compreendida entre 20°C e 25°C.

#### Preparação do intermediário (IIa-7)

##### Etapa 1: Éster etílico do ácido 6-metoximetoximetil-nicotínico (2).

Em uma suspensão de hidreto de sódio (8 g,  $1,98 \cdot 10^{-1}$  moles) em DMF (250 ml) resfriada a -15°C e mantida sob atmosfera de nitrogênio, adiciona-se gota a gota o éster etílico do ácido 6-hydroximetil-nicotínico (30 g,  $1,65 \cdot 10^{-1}$  moles) e a mistura é agitada 10 min e depois resfriada a -23°C. Adiciona-se então gota a gota o clorometilmetiléter, a mistura é agitada durante 5 minutos depois do fim da adição e depois vertida em 600 ml de uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> gelada. A mistura é extraída com éter de petróleo, as fases orgânicas combinadas são lavadas com água até a neutralidade, e depois com água salgada e secadas em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Depois de filtração o solvente é evaporado sob vácuo e o resíduo destilado (P:  $4,2 \cdot 10^{-2}$  mb; Eb: 120-130°C). Obtém-se o produto do título sob a forma de um óleo amarelo (21 g) que é utilizado na etapa seguinte sem outra purificação.

##### Etapa 2: (6-Metoximetoximetil-piridin-3-il)-metanol (3).

Em uma suspensão de hidreto de lítio alumínio (9g,  $2,18 \cdot 10^{-1}$  moles) em tetraidrofurano (200 ml) resfriada a -80°C e mantida sob atmosfera inerte é adicionado gota a gota o composto (2) dissolvido em tetraidrofurano (100 ml). A mistura de reação é agitada a -80°C durante 30 min depois do fim da adição. Acrescenta-se H<sub>2</sub>O (18 ml), NaOH a 10% na água (23 ml), THF (200 ml) e depois H<sub>2</sub>O (53 ml). A temperatura é então levada de volta para a temperatura ambiente e depois adiciona-se à suspensão acetato de amônio (20 g,  $2,6 \cdot 10^{-1}$  moles). Depois de 15 minutos, a mistura de reação é filtrada em celite e o filtrado concentrado sob vácuo. O resíduo é coletado em diclorometano, decantado e a fase orgânica secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. depois de concentração sob pressão reduzida, o resíduo é purificado por filtração em sílica (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol, 96:4). O produto obtido (14,2 g) é utiliza-

do na etapa seguinte sem outra purificação.

Etapa 3: 5-Fluormetil-2-metoximetoximetil-piridina (4).

Em uma solução de morfolino-sulfutrifluoreto (2 ml,  $1,63 \cdot 10^{-2}$  mol) em diclorometano (32 ml) resfriada a  $-78^{\circ}\text{C}$  e mantida sob atmosfera inerte, adiciona-se uma solução do complexo HF-piridina a 70% (0,3 ml) e depois gota a gota 1 g (5,4 mmoles) do composto (3) em solução em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml). A mistura é agitada 2 horas a  $-78^{\circ}\text{C}$  e depois vertida em uma solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (75 ml). A fase aquosa é extraída com diclorometano, as fases orgânicas combinadas são lavadas com água salgada, secadas em  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtradas e concentradas sob vácuo. O resíduo é destilado esfera por esfera (P:  $4,7 \cdot 10^{-2}$  mb, Eb:  $110\text{-}130^{\circ}\text{C}$ ) o composto do título é isolado sob a forma de um óleo incolor (0,3 g) utilizado diretamente na etapa seguinte.

Etapa 4: (5-Fluormetil-piridina-2-il)-metanol (5).

Em uma solução de ácido clorídrico (4,2 N) no etanol (5,5 ml) resfriada a  $0^{\circ}\text{C}$  adiciona-se gota a gota 0,45 g de composto (4) em solução no etanol. No final da adição, a temperatura da mistura é levada de volta para a temperatura ambiente e a agitação prosseguida durante 12 horas. A mistura de reação é concentrada sob vácuo e o resíduo obtido lavado com éter de isopropila. A fase éter é eliminada e o resíduo coletado em uma solução  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /metanol (75:25) e depois agitado em  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1,2 g). a mistura é filtrada e o filtrado evaporado para dar um óleo incolor (0,3 g) que é utilizado sem outra purificação na etapa seguinte.

Etapa 5: 5-Fluormetil-piridina-2-carbaldeído (IIa-7)

Em uma solução de (0,3 g) de composto (5) no clorofórmio (5 ml) em temperatura ambiente adiciona-se em uma fração (1,4 g) dióxido de manganês. A suspensão é agitada vigorosamente durante 7 horas e depois diluída com clorofórmio e filtrada em celite. O filtrado é concentrado sob vácuo e o óleo amarelo obtido (0,25 g) é utilizado no estado na etapa seguinte de aminação redutora.

$^1\text{HRMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5,53 (d, 2H); 7,90 (d, 1H); 8,01 (d, 1H); 8,79 (s, 1H); 10,09 (s, 1H).

Exemplo 1: preparação do (3-Cloro-4-flúor-fenil)-(4-flúor-4-[(5-hidróxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-metil)-piperidin-1-il)-metanona (1-1)

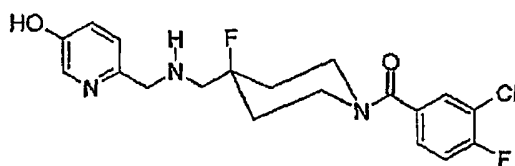
Etapa 1: preparação do (4-[(5-Benzilóxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-metil)-4-flúor-piperidin-1-il)-(3-cloro-4-flúor-fenil)-metanona (1-1a)

5 Em uma solução de 2 g (8,22 mmoles) do aldeído (IIa-4) em 60 ml de dicloro-1,2-etano adiciona-se 2,42 g (8,38 mmoles) de (4-aminometil)-4-flúor-piperidin-1-il)-(3-cloro-4-fluorfenil)-metanona (IIIa-1). Uma vez que a mistura está homogênea, adiciona-se 5 g de peneira molecular 4 Å e a mistura é agitada durante 30 min. Adiciona-se em seguida por frações, 2,1 g de triacetóxi boridreto de sódio (9,86 mmoles) e a agitação é prosseguida durante 2 horas em temperatura ambiente. Adiciona-se 10 ml de metanol e depois filtra-se a mistura de reação. O filtrado é concentrado sob vácuo, o óleo obtido é coletado em diclorometano, lavado com água e depois com água salgada, secado em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O

10 resíduo é purificado por cromatografia em gel de sílica (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 98:2). O produto do título é obtido sob a forma de um óleo incolor (3 g).

<sup>1</sup>HRMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,62-1,91 (m, 4H); 2,33 (s, 1H); 2,67 (d, 2H); 3,05-3,39 (m, 3H); 3,75 (s, 5H); 4,25 (s, 1H); 5,07 (s, 2H); 6,94 (d, 2H); 7,32-7,51 (m, 6H); 7,66 (d, 1H); 8,24 (s, 1H).

20 Etapa 2: preparação do (3-Cloro-4-flúor-fenil)-(4-flúor-4-[(5-hidróxi-piridin-2-ilmetil)-amino]-metil)-piperidin-1-il)-metanona (1-1)



Em uma solução de 3 g (5,8 moles) do composto (1-1a) em diclorometano (50 ml) resfriado a 0°C e mantida sob atmosfera inerte, adiciona-se 4,5 ml de ácido trifluoracético (58 mmoles). Depois de retorno à temperatura ambiente, a mistura é agitada durante 2 horas e depois concentrada sob vácuo. O resíduo é coletado no éter etílico e o precipitado formado filtrado e lavado com éter etílico. O precipitado é em seguida dissolvido em

25

acetato de etila e a solução extraída com uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>. A fase orgânica é lavada com água salgada, secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob vácuo para dar 2,2 g de um óleo amarelo pálido.

<sup>1</sup>HRMN (DMSOd<sub>6</sub>) δ: 1,66-1,98 (m, 4H); 2,22 (s, 1H); 2,67 (d, 2H); 3,15-3,50 (m, 3H); 3,71 (s, 2H); 4,20 (s, 1H); 7,12 (dd, 1H); 7,20 (d, 1H); 7,42-7,51 (m, 2H); 7,66 (dd, 1H); 8-03 (d, 1H); 9,69 (s, 1H).

Fumarato do composto do título:

F: 225-227°C

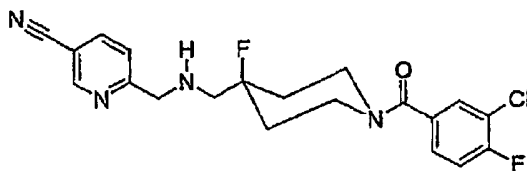
C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: 511,91

Calculado %: C 53,97; H 4,73; N 8,21

Encontrado %: C 53,73; H 4,97; N 8,01

<sup>1</sup>HRMN (DMSOd<sub>6</sub>) δ: 1,66 (m, 1H); 1,77 (m, 2H); 1,91 (m, 1H); 2,74 (d, 2H); 3,05 (m, 1H); 3,25 (m, 1H); 3,41 (m, 1H); 5,76 (s, 2H); 4,25 (m, 1H); 6,60 (s, 2H); 7,13 (dd, 1H); 7,23 (d, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,66 (dd, 1H); 8,05 (d, 1H).

Exemplo 2: preparação do (3-Cloro-4-flúor-fenil)-(4-flúor-4-[(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-amino]-metil)-piperidin-1-il)-metanona (1-2)



Procedendo-se como no exemplo 1 mas substituindo-se na etapa 1 o aldeído (IIa-4) pelo 6-formilnicotinonitrila (IIa-2) obtém-se o composto do título.

Fumarato do composto do título:

F: 170-172°C

C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: 520,93

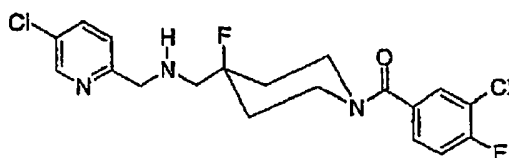
Calculado %: C 55,34; H 4,45; N 10,76

Encontrado %: C 55,32; H 4,50; N 10,73

<sup>1</sup>HRMN (DMSOd<sub>6</sub>) δ: 1,68 (m, 1H); 1,78 (m, 2H); 1,91 (m, 1H); 2,73 (d, 2H); 3,06 (m, 1H); 3,26 (m, 1H); 3,40 (m, 1H); 3,94 (s, 2H); 4,26 (m,

1H); 6,62 (s, 2H); 7,47 (m, 2H); 7,67 (m, 2H); 8,27 (dd, 1H); 8,94 (s, 1H).

Exemplo 3: preparação do (3-Cloro-4-flúor-fenil)-(4-flúor-4-[[5-cloro-piridin-2-ilmetil]-amino]-metil)-piperidin-1-il)-metanona (1-3)



5 Procedendo-se como no exemplo 1 mas substituindo-se na etapa 1 o aldeído (IIa-4) pelo 5-cloro-piridina-2-carbaldeído (IIa-5) obtém-se o composto do título.

Fumarato do composto do título:

F: 160-162°C

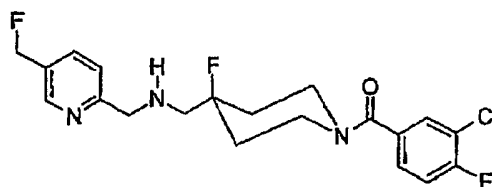
$C_{23}H_{23}Cl_2F_2N_3O_4$ : 530,35

10 Calculado %: C 52,09; H 4,37; N 7,92

Encontrado %: C 51,89; H 4,41; N 7,84

$^1$ HRMN (DMSO<sub>d6</sub>)  $\delta$ : 1,65 (m, 1H); 1,78 (m, 2H); 1,78 (m, 1H);  
2,72 (d, 2H); 3,06 (m, 1H); 3,25 (m, 1H); 3,39 (m, 1H); 3,85 (s, 2H); 4,25 (m,  
1H); 6,62 (s, 2H); 7,44 (m, 1H); 7,49 (t, 2H); 7,66 (dd, 1H); 7,89 (dd, 1H);  
15 8,54 (d, 1H).

Exemplo 4: preparação do (3-Cloro-4-flúor-fenil)-(4-flúor-4-[[5-fluormetil-piridin-2-ilmetil]-amino]-metil)-piperidin-1-il)-metanona (1-4)



20 Procedendo-se como no exemplo 1 mas substituindo-se na etapa 1 o aldeído (IIa-4) pelo 5-fluormetil-piridina-2-carbaldeído (IIa-7) obtém-se o composto do título.

Fumarato do composto do título:

F: 157-159°C

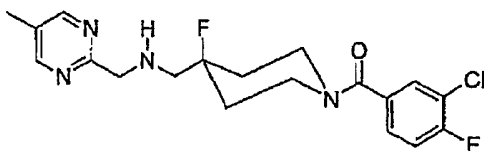
$C_{24}H_{25}ClF_3N_3O_5$ : 527,92

Calculado %: C 54,60; H 4,77; N 7,96

Encontrado %: C 54,42; H 4,65; N 7,75

$^1\text{HRMN}$  (DMSO $d_6$ )  $\delta$ : 1,67 (m, 1H); 1,77 (m, 2H); 1,91 (m, 1H);  
 5 2,75 (d, 2H); 3,06 (m, 1H); 3,26 (m, 1H); 3,42 (m, 1H); 3,89 (s, 2H); 4,25 (m,  
 1H); 5,46 (d, 2H; J = 48 Hz); 6,61 (s, 2H); 7,44 (m, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,66  
 (dd, 1H); 7,85 (d, 1H); 8,57 (s, 1H).

Exemplo 5: preparação do (3-Cloro-4-flúor-fenil)-(4-flúor-4-[(5-metil-pirimi-  
 din-2-ilmetil)-amino]-metil)-piperidin-1-il)-metanona (1-5)



10 Procedendo-se como no exemplo 1 mas substituindo-se na eta-  
 pa 1 o aldeído (IIa-4) pelo 5-metil-pirimidina-2-carbaldeído (IIb) obtém-se o  
 composto do título.

Fumarato do composto do título:

F: 105°C (decomposição)

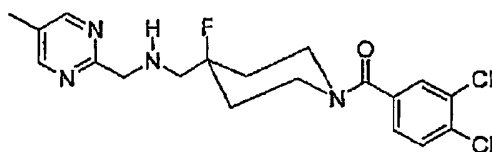
15  $C_{24}H_{25}ClF_3N_3O_5$ : 510,93

Calculado %: C 53,39; H 4,85; N 10,38

Encontrado %: C 53,20; H 5,11; N 10,52

$^1\text{HRMN}$  (DMSO $d_6$ )  $\delta$ : 1,67-1,91 (m, 4H); 2,26 (s, 3H); 2,60 (d,  
 2H); 3,10-3,40 (m, 3H); 3,92 (s, 2H); 4,24 (s, 1H); 6,61 (s, 2H); 7,42-7,51 (m,  
 20 2H); 7,66 (d, 1H); 8,62 (s, 2H).

Exemplo 6: preparação do (3,4-Dicloro-fenil)-(4-flúor-4-[(5-metil-pirimidin-2-  
 ilmetil)-amino]-metil)-piperidin-1-il)-metanona (1-6)



Procedendo-se como no exemplo 1 mas substituindo-se na eta-

pa 1 o aldeído (IIa-4) pelo 5-metil-pirimidina-2-carbaldeído (IIb) e a amina primária (IIIa-1) pela (4-aminometil-4-flúor-piperidin-1-il)-(3,4-dicloro-fenil)-metanona (IIIa-2) obtém-se o composto do título.

Hemifumarato do composto do título:

5

F: 161°C

$C_{21}H_{23}Cl_2FN_4O_3$ : 469,35

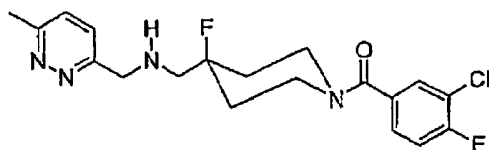
Calculado %: C 53,74; H 4,94; N 11,94

Encontrado %: C 53,54; H 4,95; N 12,06

$^1\text{HRMN}$  (DMSO $d_6$ )  $\delta$ : 1,65-1,98 (m, 4H); 2,25 (s, 3H); 2,80 (d, 2H); 3,07-3,51 (m, 3H); 3,89 (s, 2H); 4,24 (s, 1H); 6,61 (s, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,70 (s, 1H); 7,71 (d, 1H); 8,62 (s, 2H).

10

Exemplo 7: preparação do (3-Cloro-4-flúor-fenil)-(4-flúor-4-[(6-metil-piridazin-3-ilmetil)-amino]-metil)-piperidin-1-il)-metanona (1-7)



Procedendo-se como no exemplo 1 mas substituindo-se na etapa 1 o aldeído (IIa-4) pelo 6-metil-piridazina-3-carbaldeído (IIc) obtém-se o composto do título.

15

Dicloridrato do composto do título:

F: 205°C (decomposição)

$C_{19}H_{23}Cl_3F_2N_4O$ : 467,78

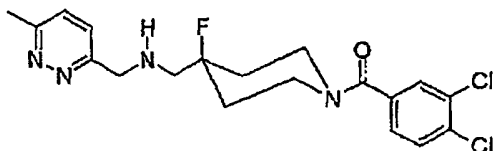
20

Calculado %: C 48,79; H 4,96; N 11,98

Encontrado %: C 48,60; H 4,92; N 11,88

$^1\text{HRMN}$  (DMSO $d_6$ )  $\delta$ : 1,79-2,04 (m, 4H); 2,68 (s, 3H); 3,07-3,51 (m, 3H); 3,35 (d, 2H); 4,26 (s, 1H); 4,53 (s, 2H); 7,43-7,46 (m, 1H); 7,52 (t, 1H); 7,67 (d, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,92 (d, 1H).

Exemplo 8: preparação do (3,4-dicloro-fenil)-(4-flúor-4-[(6-metil-piridazin-3-ilmetil)-amino]-metil)-piperidin-1-il)-metanona (1-8)



Procedendo-se como no exemplo 1 mas substituindo-se na etapa 1 o aldeído (IIa-4) pelo 6-metil-piridazina-3-carbaldeído (IIc) e a amina primária (IIIa-1) pela (4-aminometil-4-flúor-piperidin-1-il)-(3,4-dicloro-fenil)-metanona (IIIa-2) obtém-se o composto do título.

Oxalato do composto do título:

F: 203°C (decomposição)

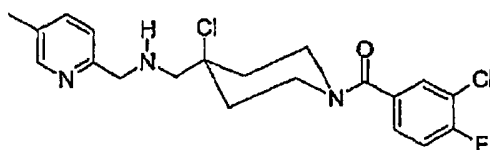
$C_{21}H_{23}Cl_2FN_4O_5$ : 501,35

10 Calculado %: C 50,31; H 4,62; N 11,18

Encontrado %: C 50,34; H 4,69; N 11,14

$^1\text{HRMN}$  (DMSO $_d$ )  $\delta$ : 1,68-1,96 (m, 4H); 2,61 (s, 3H); 2,94 (d, 2H); 3,05-3,57 (m, 3H); 4,19 (s, 2H); 4,28 (s, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,58 (d, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,69-7,73 (m, 2H).

15 Exemplo 9: preparação do (3-Cloro-4-flúor-fenil)-(4-cloro-4-[(5-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-metil)-piperidin-1-il)-metanona (1-9)



Procedendo-se como no exemplo 1 mas substituindo-se na etapa 1 o aldeído (IIa-4) pelo 5-metil-piridina-2-carbaldeído (IIa-1) e a amina primária (IIIa-1) pela (4-aminometil-4-cloro-piperidin-1-il)-(3-cloro-4-flúor-fenil)-metanona (IIIb-1) obtém-se o composto do título.

Dicloridrato do composto do título:

F: 190°C (decomposição)

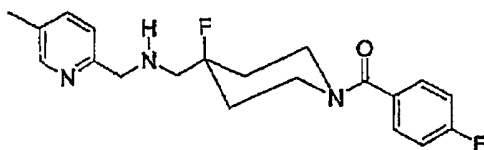
$C_{20}H_{24}Cl_4FN_3O$ : 483,35

Calculado %: C 49,71; H 5,01; N 8,70

Encontrado %: C 49,62; H 4,99; N 8,72

<sup>1</sup>HRMN (DMSOd<sub>6</sub>) δ: 1,85-2,01 (m, 4H); 2,34 (s, 3H); 3,07-3,55 (m, 3H); 4,18 (s, 1H); 4,37 (s, 2H); 7,40-7,54 (m, 3H); 7,67 (d, 1H); 7,74 (d, 1H).

Exemplo 10: preparação do (4-Flúor-fenil)-(4-flúor-4-[[[(5-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-metil]-piperidin-1-il)-metanona (1-10)



Procedendo-se como no exemplo 1 mas substituindo-se na etapa 1 o aldeído (IIa-4) pelo 5-metil-piridina-2-carbaldeído (IIa-1) e a amina primária (IIIa-1) pela (4-aminometil-4-flúor-piperidin-1-il)-(4-flúor-fenil)-metanona (IIIa-3) obtém-se o composto do título.

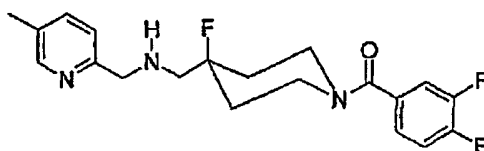
Fumarato do composto do título:

F: 154-156°C

C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 475,49

<sup>1</sup>HRMN (DMSOd<sub>6</sub>) δ: 1,66 (m, 1H); 1,77 (m, 2H); 1,86 (m, 1H); 2,27 (s, 3H); 2,75 (d, 2H); 3,08 (m, 1H); 3,23 (m, 1H); 3,43 (m, 1H); 3,83 (s, 2H); 4,26 (m, 1H); 6,42 (s, 2H); 7,29 (m, 3H); 7,48 (dd, 2H); 7,57 (d, 1H); 8,34 (s, 1H).

Exemplo 11: preparação do (3,4-Diflúor-fenil)-(4-flúor-4-[[[(5-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-metil]-piperidin-1-il)-metanona (1-11)



Procedendo-se como no exemplo 1 mas substituindo-se na etapa 1 o aldeído (IIa-4) pelo 5-metil-piridina-2-carbaldeído (IIa-1) e a amina primária (IIIa-1) pela (4-aminometil-4-flúor-piperidin-1-il)-(3,4-diflúor-fenil)-metanona (IIIa-4) obtém-se o composto do título.

Fumarato do composto do título:

F: 158°C

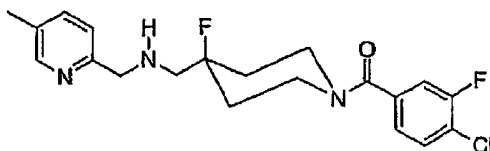
C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 493,49

Calculado %: C 58,41; H 5,31; N 8,52

5 Encontrado %: C 58,45; H 5,35; N 8,41

<sup>1</sup>HRMN (DMSOd<sub>6</sub>) δ: 1,64-1,91 (m, 4H); 2,27 (s, 3H); 2,73 (d, 2H); 3,06-3,41 (m, 3H); 3,82 (s, 2H); 6,61 (s, 2H); 7,26-7,31 (m, 1H); 7,31 (d, 1H); 7,48-7,58 (m, 3H); 8,33 (s, 1H).

10 Exemplo 12: preparação do (3-Flúor-4-cloro-fenil)-(4-flúor-4-[(5-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-metil)-piperidin-1-il)-metanona (1-12)



Procedendo-se como no exemplo 1 mas substituindo-se na etapa 1 o aldeído (IIa-4) pelo 5-metil-piridina-2-carbaldeído (IIa-1) e a amina primária (IIIa-1) pela (4-aminometil-4-flúor-piperidin-1-il)-(3-flúor-4-cloro-fenil)-metanona (IIIa-5) obtém-se o composto do título.

15 Fumarato do composto do título:

F: 150°C

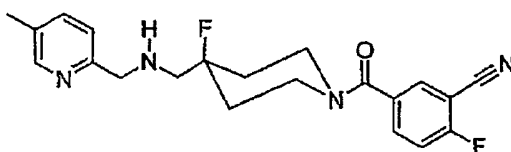
C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 509,94

Calculado %: C 56,53; H 5,14; N 8,24

Encontrado %: C 56,58; H 5,24; N 8,19

20 <sup>1</sup>HRMN (DMSOd<sub>6</sub>) δ: 1,64-1,92 (m, 4H); 2,27 (s, 3H); 2,72 (d, 2H); 3,05-3,51 (m, 3H); 3,82 (s, 2H); 4,25 (s, 1H); 6,61 (s, 2H); 7,26-7,32 (m, 2H); 7,53 (d, 1H); 7,56 (d, 1H); 7,67 (m, 1H); 8,33 (s, 1H).

Exemplo 13: preparação do (3-Ciano-4-flúor-fenil)-(4-flúor-4-[(5-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-metil)-piperidin-1-il)-metanona (1-13)



Procedendo-se como no exemplo 1 mas substituindo-se na etapa 1 o aldeído (IIa-4) pelo 5-metil-piridina-2-carbaldeído (IIa-1) e a amina primária (IIIa-1) pela (4-aminometil-4-flúor-piperidin-1-il)-(3-ciano-4-flúor-fenil)-metanona (IIIa-6) obtém-se o composto do título.

5 Fumarato do composto do título:

F: 175°C

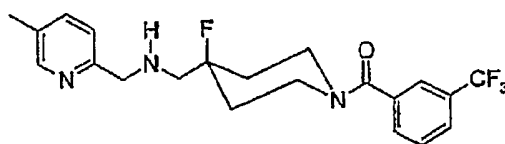
$C_{25}H_{26}F_2N_4O_5$ : 500,51

Calculado %: C 59,99; H 5,24; N 11,19

Encontrado %: C 59,99; H 5,32; N 10,85

10  $^1\text{HRMN}$  (DMSO $d_6$ )  $\delta$ : 1,69-1,81 (m, 4H); 2,29 (s, 3H); 2,83 (d, 2H); 3,28-3,48 (m, 3H); 3,91 (s, 2H); 4,28 (s, 1H); 6,61 (s, 2H); 7,34 (d, 1H); 7,58-7,63 (m, 2H); 7,82-7,87 (m, 1H); 8,04 (m, 1H); 8,36 (s, 1H).

Exemplo 14: preparação do (3-Trifluormetil-fenil)-(4-flúor-4-[(5-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-metil)-piperidin-1-il)-metanona (1-14)



15 Procedendo-se como no exemplo 1 mas substituindo-se na etapa 1 o aldeído (IIa-4) pelo 5-metil-piridina-2-carbaldeído (IIa-1) e a amina primária (IIIa-1) pela (4-aminometil-4-flúor-piperidin-1-il)-(3-trifluormetil-fenil)-metanona (IIIa-7) obtém-se o composto do título.

Dicloridrato do composto do título:

20 F: 172°C (sublimação)

$C_{21}H_{25}Cl_2F_4N_3O$ : 482,35

Calculado %: C 52,29; H 5,22; N 8,71

Encontrado %: C 52,56; H 5,47; N 8,51

25  $^1\text{HRMN}$  (DMSO $d_6$ )  $\delta$ : 1,83-2,08 (m, 4H); 2,37 (s, 3H); 3,08-3,51 (m, 3H); 3,28 (d, 2H); 4,36 (s, 1H); 4,37 (s, 2H); 7,66-7,88 (m, 6H); 8,57 (s, 1H).

## ESTUDO FARMACOLÓGICO DOS PRODUTOS DA INVENÇÃO

Medição da afinidade dos compostos da invenção para receptores 5-HT<sub>1A</sub>

### PROTOCOLO

A afinidade in vitro dos compostos da invenção para os receptores 5-HT<sub>1A</sub> foi determinada pela medição do deslocamento da [<sup>3</sup>H]8-OH-DPAT (TRK 850; 160-240 Ci/mmol).

O estudo da ligação ao receptor 5-HT<sub>1A</sub> é realizado como descrito por Sleight e Peroutka (*Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmaco.* 1991, 343, 106). Para essas experimentações, córtices cerebrais de rato são utilizados. Depois de descongelamento do cérebro em tampão Tris-HCl (50 mmoles, pH = 7,4) a 25°C, o córtex cerebral é retirado e homogeneizado em 20 volumes de tampão mantido a 4°C. O homogeneizado é centrifugado a 39 000 g durante 10 minutos, o resíduo de centrifugação é colocado em suspensão no mesmo volume de tampão e centrifugado de novo. Depois de uma nova colocação em suspensão nas mesmas condições, o homogeneizado é incubado durante 10 min a 37°C e depois centrifugado de novo. O resíduo final é colocado em suspensão em tampão de redução frio Tris-HCl (50 mmoles) a 25°C que contém 10 mmoles de pargilina, 4 mmoles de CaCl<sub>2</sub> e 0,10% de ácido ascórbico. A concentração final de tecido no meio de incubação é de 10 mg/tubo.

Os tubos de reação contêm 0,10 ml de [<sup>3</sup>H]8-OH-DPAT (0,20 mmol no final), 0,10 ml de produto a testar 6-7 concentrações e 0,80 ml de tecido. A ligação não específica é definida utilizando-se para isso 10 mmoles de serotonina. Os tubos de reação são incubados a 23°C durante 30 minutos e depois o conteúdo dos mesmos é rapidamente filtrado sob vácuo em filtros Whatman GF/B, os tubos são enxaguados 2 vezes com 5 ml de tampão Tris-HCl a 25°C. A radioatividade recolhida no filtro é analisada em cintilação líquida adicionando-se para isso 4 ml de líquido cintilante (Emulsifier Safe, Packard, Warrenville, USA). Todas as experiências são realizadas em triplo.

Medição da afinidade dos compostos da invenção para receptores D<sub>2</sub>.

### PROTOCOLO

A afinidade in vitro dos compostos da invenção para os receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub> foi determinada pela medição do deslocamento do [3H]YM-09151-2 (NET-1004 70-87Ci/mmol). O estudo da ligação ao receptor D<sub>2</sub> é realizado como descrito por Niznik (*Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. Methods* 1985, 329, 333). Para essas experimentações, é utilizado o estriato de rato. Depois de descongelamento do cérebro em tampão Tris-HCl (50 mmoles, pH = 7,4) a 25°C, o estriato é retirado e homogeneizado em 40 volumes de tampão mantido a 4°C. O homogeneizado é centrifugado a 20 000 g durante 10 minutos, o resíduo de centrifugação é colocado em suspensão no mesmo volume de tampão e centrifugado de novo. O resíduo final é colocado em suspensão em tampão de redução frio Tris-HCl a 25°C que contém 120 mmoles de NaCl e 5 mmoles de KCl. A concentração final de tecido no meio de incubação é de 2 mg/tubo. Os tubos de reação contêm 0,20 ml de [3H]YM-09151-2 (0,05 mmol no final), 0,20 ml de produto a testar 6-7 concentrações e 1,60 ml de tecido. A ligação não específica é definida utilizando-se para isso 1 mmol de (+)-Butaclamol. Os tubos de reação são incubados a 23°C durante 60 minutos e depois o conteúdo dos mesmos é rapidamente filtrado em filtros Whatman GF/B, os tubos são enxaguados 2 vezes com 5 ml de tampão Tris-HCl a 25°C. A radioatividade recolhida no filtro é analisada em cintilação líquida adicionando-se para isso 4 ml de líquido cintilante (Emulsifier Safe, Packard). Todas as experiências são realizadas em triplo.

As constantes de inibição (K<sub>i</sub>) dos produtos da invenção são estimadas a partir das experimentações de deslocamento utilizando-se para isso o programa de regressão não-linear RADLIG versão 4 de EBDA (Equilibrium Binding Data Analysis) (Biosoft, Cambridge, UK, Mc Person, 1985). As constantes de dissociação dos ligantes radioativos utilizadas nos cálculos são de 0,31 mmol para [3H]8-OH-DPAT e de 0,036 mmol para [3H]YM-09151-2. Os valores de pK<sub>i</sub> (-logK<sub>i</sub>) são dados sob a forma média de pelo menos 3 experimentações.

Medição da eficácia dos compostos da invenção.

### PROTOCOLO

As células (Gibco Biocult. Laboratory, Paisley UK) são retiradas em tampão fosfato (pH = 7,4) e centrifugadas a 48 000 g durante 20 minutos. O resíduo de centrifugação é homogeneizado em Hepes (20 mmoles, pH = 7,4) que contém EDTA (10 mmoles) e centrifugado de novo a 48 000 g durante 10 minutos. O resíduo de centrifugação é lavado 2 vezes em Hepes (10 mmoles, pH = 7,4) que contém EDTA (0,1 mmol). O resíduo é conservado a -80°C por frações de 600 a 750 µg se proteína. O resíduo é diluído 20 vezes em Hepes (20 mmoles) que contém 30 µmoles de GPD, 100 mmoles de NaCl, 3 mmoles de MgCl<sub>2</sub> e 0,2 mmol de ácido ascórbico. O meio de incubação contém 0,4 ml de preparação membranosa e 0,05 ml do composto a testar. Depois de 30 min de incubação a 25°C, 0,05 ml de [<sup>35</sup>S]GTP<sub>γ</sub>S (500 picomoles), ([<sup>35</sup>S]GTP<sub>γ</sub>S (1100 Ci/mmol), Amersham, Les Ulis France), é adicionado e a mistura incubada durante 30 min. As reações são interrompidas por adição de 3 ml de Hepes gelado (20 mmoles) que contém 3 mmoles de MgCl<sub>2</sub> e filtração rápida em filtros Whatman GF/B. Os tubos são enxaguados 3 vezes com 5 ml de tampão Hepes a 25°C. A radioatividade recolhida no filtro é analisada em cintilação líquida adicionando-se para isso 4 ml de líquido cintilante (Emulsifier Safe, Packard). A ligação não específica é determinada na presença de GTP<sub>γ</sub>S frio. A estimulação máxima da ligação do [<sup>35</sup>S]GTP<sub>γ</sub>S é definida pela serotonina (10 µmoles). Todas as experiências são realizadas em triplo.

Os compostos da invenção foram comparados com a serotonina, a buspirona, com a 8-OH-DPAT e com o composto I-66 (WO 98/22459).

### RESULTADOS

Os compostos de fórmula (1) assim como seus sais terapêuticamente aceitáveis apresentam propriedades farmacológicas interessantes. Os resultados dos testes estão agrupados na tabela seguinte:

Composto	5-HT <sub>1A</sub> pKi	D <sub>2</sub> pKi	Seletividade 5-HT <sub>1A</sub> / D <sub>2</sub>	% estimulação Efeito máximo
5-HT	-	-	-	100
8-OH-DPAT	8,8	6,2	~ 350	41
(+)8-OH-DPAT	8,7	6,1	~ 350	59
bupirona	7,6	7,4	~ 1	22
l-66	9,1	< 5	> 1000	75
1-7	8,3	< 5	> 1000	90
1-9	9,1	< 5	> 1000	100

Os resultados dos testes mostram que os compostos de fórmula (1) possuem uma afinidade grande para os receptores serotoninérgicos do subtipo 5-HT<sub>1A</sub> e que eles são seletivos para esses receptores com relação aos receptores D<sub>2</sub>.

5 A capacidade dos compostos de fórmula (1) para estimular a ligação de [<sup>35</sup>S]GTP<sub>γ</sub>S em uma preparação de membrana celular é, além disso, muito superior àquelas dos compostos de referência tais como a 8-OH-DPAT, a (+)8-OH-DPAT e a bupirona. A eficácia de certos compostos da invenção também é significativamente superior àquela do composto (l-66)  
10 que é o agonista mais eficaz descrito na técnica anterior. É constatado também que a eficácia de certos compostos da invenção é próxima e mesmo indiscernível da eficácia da serotonina (5-HT).

Portanto se destaca desse estudo, que os compostos da invenção têm a vantagem de apresentar um perfil de agonistas 5-HT<sub>1A</sub> seletivos e  
15 mais eficazes do que os produtos anteriores. A esse título, os compostos da invenção são potencialmente úteis no tratamento dos distúrbios, perturbações ou patologias que implicam disfunções serotoninérgicas tais como, por exemplo, a depressão, a percepção da dor e a dependência a certas substâncias.

20 A administração dos compostos da invenção pode ser realizada por via oral, nasal, sublingual, retal ou parenteral. A título de exemplos de formulação não limitativos, é dada abaixo, uma preparação dos compostos da invenção. Os ingredientes assim como outros, terapeuticamente aceitá-

- veis, podem ser introduzidos em outras proporções sem modificar o alcance da invenção. O termo "ingrediente ativo" utilizado no exemplo de formulação abaixo faz referência a um composto de fórmula (1) ou um sal de adição ou eventualmente um hidrato de um sal de adição do composto de fórmula (1)
- 5 com um ácido mineral ou um ácido orgânico farmacologicamente aceitável.

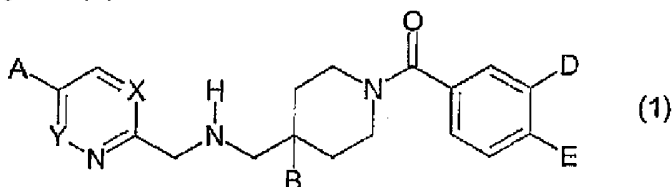
Exemplo de composição farmacêutica

Fórmula de preparação para 1000 comprimidos que contêm cada um deles 10 mg do ingrediente ativo:

	Ingrediente ativo	10 g
10	Lactose	100 g
	Amido de trigo	10 g
	Estearato de magnésio	3 g
	Talco	3 g

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula geral (1)



na qual:

5 X representa um átomo de carbono ligado a um átomo de hidrogênio (CH) e Y representa um átomo de nitrogênio, ou

Y representa um átomo de carbono ligado a um átomo de hidrogênio (CH) e X representa um átomo de nitrogênio;

A representa um radical metila (CH<sub>3</sub>);

10 B, D e E representam um átomo de cloro ou um átomo de flúor; e seus sais de adição com ácidos minerais ou ácidos orgânicos farmacêuticamente aceitáveis.

2. Derivado como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é escolhido dentre os seguintes compostos:

15 (3-Cloro-4-flúor-fenil)-(4-flúor-4-[[5-metil-pirimidin-2-ilmetil]-amino]-metil)-piperidin-1-il)-metanona (exemplo 5);

(3,4-Dicloro-fenil)-(4-flúor-4-[[5-metil-pirimidin-2-ilmetil]-amino]-metil)-piperidin-1-il)-metanona (exemplo 6);

20 (3-Cloro-4-flúor-fenil)-(4-flúor-4-[[6-metil-piridazin-3-ilmetil]-amino]-metil)-piperidin-1-il)-metanona (exemplo 7);

(3,4-dicloro-fenil)-(4-flúor-4-[[6-metil-piridazin-3-ilmetil]-amino]-metil)-piperidin-1-il)-metanona (exemplo 8);

(3-Cloro-4-flúor-fenil)-(4-cloro-4-[[5-metil-piridin-2-ilmetil]-amino]-metil)-piperidin-1-il)-metanona (exemplo 9);

25 seus sais de adição com ácidos minerais ou ácidos orgânicos farmacêuticamente aceitáveis.

3. Utilização de um composto como definido na reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento útil para o tratamento de depressão.

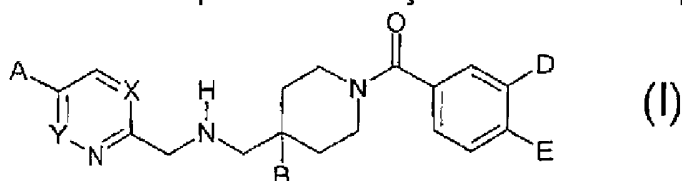
4. Utilização de um composto como definido na reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento útil para o tratamento da dor.

5. Utilização de um composto como definido na reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento útil para o tratamento da dependência a certas substâncias.

## RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSTO DERIVADO DE ARIL-{4-HALOGENO-4-[(HETEROARIL-METILAMINO)-METIL]-PIPERIDIN-1-IL}-METANONA E SEU USO NA FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS**".

5 A presente invenção refere-se a compostos de fórmula geral (1)



na qual X e Y representam um átomo de carbono ligado a um átomo de hidrogênio (CH) ou um átomo de nitrogênio; A representa um radical metila, fluormetila, ciano, hidroxila, metoxila, um átomo de cloro ou um átomo de flúor com a condição no entanto, de que quando A é um radical metila (CH<sub>3</sub>),  
10 e X e Y representam simultaneamente um átomo de carbono ligado a um átomo de hidrogênio, então, B representa necessariamente um átomo de cloro; B representa um átomo de cloro ou um átomo de flúor; D representa um átomo de hidrogênio, um átomo de cloro, um átomo de flúor, um grupo ciano ou um grupo trifluormetila; E representa um átomo de hidrogênio, de  
15 flúor ou de cloro.