

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

(21) **PI0614701-1 A2**

(22) Data de Depósito: 26/07/2006
(43) Data da Publicação: 12/04/2011
(RPI 2101)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/44

(54) Título: **USOS DE UM COMPOSTO PARA MELHORAR A VIGÍLIA E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS**

(57) Resumo: USOS DE UM COMPOSTO PARA MELHORAR A VIGÍLIA E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS. A presente invenção refere-se ao uso de certas imidazolilalquilpiridinas como compostos para vigília.

(30) Prioridade Unionista: 29/07/2005 US 60/703,604, 02/11/2005 US 60/732,536, 02/11/2005 US 60/732,536

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

(72) Inventor(es): CHRISTIAN N. LAVEDAN, MIHAEL H. POLYMERPOULOS

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006029112 de 26/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/016203 de 08/02/2007

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"USOS DE UM COMPOSTO PARA MELHORAR A VIGÍLIA E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS"**.

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS DE PATENTE AFINS

- 5 O presente pedido de patente reivindica o benefício dos pedidos de patente provisórios nºs US 60/703.604, depositado em 29 de julho de 2005 e 60/732.536, depositado em 11 de fevereiro de 2005, sendo ambos aqui incorporados como referência.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

10 CAMPO TÉCNICO

- A presente invenção refere-se genericamente ao tratamento de sonolência excessiva. A presente invenção refere-se também genericamente ao tratamento de doenças nas quais a sonolência excessiva é um fator contribuidor ou uma condição complicadora associada a outra doença ou após
- 15 anestesia.

DESCRIÇÃO DAS TÉCNICAS RELACIONADAS

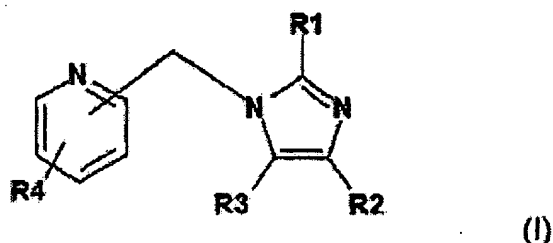
- Vários compostos são reconhecidamente ou são suspeitos de melhorar a vigília em indivíduos. Por exemplo, a publicação do pedido de patente nº US 20040143021 descreve o uso de modafinil para melhorar a vigília após a administração de anestesia geral. A publicação do pedido de patente nº US 20010034373 descreve
- 20 creve similamente a administração de modafinil para melhorar a função cognitiva.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

- A invenção refere-se ao uso em pacientes mamíferos, e especialmente em pacientes humanos, de certas imidazolil-alquil-piridinas como
- 25 compostos de vigília para tratar ou prevenir a sonolência excessiva associada à narcolepsia, síndrome da apnéia do sono/hipopnéia obstrutiva, distúrbio do sono no trabalho em turno, distúrbios de dessincronização, distúrbios da ovulação, melancolia sazonal, síndrome do fuso horário (*jet lag*) ou perturbações de vigília como consequência do *jet lag*, ou doenças do sistema nervoso, e para auxiliar, isoladamente ou em conjunto com certos agentes indutores do sono, na modulação de disfunções no ritmo circadiano devido ao trabalho em turnos, envelhecimento, deficiência visual, *jet lag*, exposição a dias
- 30

e noites subárticas, ou outras circunstâncias ambientais.

Mais particularmente, a invenção refere-se a usos de compostos da fórmula I



onde R₁ é hidrogênio, alquila inferior, halogênio com número atômico de 9 a 35, ou amino opcionalmente monossubstituído ou dissubstituído com alquila inferior, R₂ e R₃ são, um independentemente do outro, hidrogênio ou alquila inferior, R₄ é hidrogênio, hidróxi, alquila inferior, alcóxi inferior ou halogênio com número atômico de 9 a 35, na forma de base livre ou na forma de sal de adição de ácido, e a ponte entre a piridina e o imidazol, ilustrada como metileno, é metileno ou etileno.

Um aspecto específico da invenção fornece um método para alterar a vigília e o sono, compreendendo administrar o paciente e uma quantidade eficaz de uma imidazolilmetil-piridina. A imidazolilmetil-piridina pode ser administrada isoladamente ou co-administrada com uma quantidade eficaz de um agente indutor do sono, ou alternativamente, co-administrada com uma quantidade eficaz de um agente promotor de vigília adicional. Os agentes exemplificativos de agentes indutores do sono incluem agonistas de melatonina.

Outro aspecto da invenção fornece um método para tratar ou prevenir sonolência excessiva associada à narcolepsia, síndrome da apnéia do sono/hipópnia obstrutiva, perturbações de *jet lag* ou vigília como consequência de *jet lag*, ou doenças do sistema nervoso, compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz de uma imidazolilmetil-piridina.

As características precedentes e outras características da invenção ficarão evidentes a partir da descrição mais específica que se segue das modalidades da invenção.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Como aqui utilizado, o termo "inferior", no contexto de grupos alquila e alcóxi, denota um radical que tem até 7 átomos de carbono, de preferência até 4 átomos de carbono, e mais preferivelmente, até 2 átomos de carbono. Conseqüentemente, "alquila inferior" tem especialmente até 7 átomos de carbono, até 7 átomos de carbono, de preferência até 4 átomos de carbono, e particularmente até 2 átomos de carbono, e é, por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, t-butila, pentila ou hexila. Conseqüentemente, alcóxi inferior tem até 7 átomos de carbono, de preferência até 4 átomos de carbono, e particularmente até 2 átomos de carbono, e é, por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi, butóxi, t-butóxi ou hexilóxi.

Até o grau definido acima, os grupos alquila inferior e alcóxi inferior presentes nos compostos da fórmula (I), têm de preferência 1 ou 2 átomos de carbono, e significam especialmente metila ou metóxi. O radical imidazolilmetila está de preferência na posição 2 da piridina. R₁ é de preferência metila ou etila, mais preferivelmente metila. R₂ e R₃ são de preferência, cada um, hidrogênio. R₄ é de preferência metila, etila ou hidrogênio, mais preferivelmente metila ou hidrogênio, e particularmente, hidrogênio. O composto A do Exemplo 1 é preferido.

Em um grupo específico de compostos da fórmula (I), R₁ é alquila inferior, R₂ e R₃ são, um independentemente do outro, hidrogênio ou alquila inferior, e R₄ é hidrogênio, alquila inferior ou halogênio com número atômico de 9 a 35.

Em outro grupo específico de compostos da fórmula (I), R₁ é metila, R₂ e R₃ são, um independentemente do outro, hidrogênio ou metila, e R₄ é hidrogênio, metila ou halogênio com número atômico de 9 a 35.

Halogênio com um número atômico de 9 a 35 denota particularmente um resíduo de flúor e cloro, mais particularmente um resíduo de cloro.

Os compostos da fórmula (I) podem estar presentes na forma de base livre ou na forma de seus sais de adição de ácido, incluindo, por exemplo, as formas de sal fumarato ácido e fumarato. Os sais de adição de ácido podem ser produzidos a partir das bases livres de maneira conhecida, e vi-

ce-versa.

Os compostos da fórmula (I) são conhecidos, por exemplo, pelas patentes nºs US 5.856.343 e 5.635.521, que são aqui incorporadas como referência, ou podem ser produzidos de acordo com processos conhecidos, isto é, de forma análoga a processos conhecidos.

A patente nº US 5.856.343 descreve a síntese do Composto A, [2-(2-metilimidazol-1-il)-metil]-piridina, da seguinte maneira:

9,7 g (75 mmols) de 2-(clorometil)-piridina e 42 g (512 mM) de 2-metil-imidazol são colocados em suspensão em 40 mL de dimetilformamida, e depois agitados por 3 horas a 105 °C. A dimetilformamida é removida por destilação e o resíduo cristalino é diluído com acetato de etila e um pouco de hexano. Depois da filtração, a solução-mãe é concentrada por evaporação e a dimetilformamida é removida por destilação, e depois fracionada várias vezes entre água e cloreto de metileno. São obtidos 10,3 g do composto do título oleoso.

Os compostos da fórmula (I) e seus sais fisiologicamente aceitáveis apresentam efeitos interessantes sobre a vigilância de um indivíduo e podem, portanto, ser usados de acordo com isto. Os compostos de acordo com a invenção são úteis, portanto, para tratar a sonolência excessiva associada à narcolepsia, síndrome da apnéia do sono/hipópnia obstrutiva, ou doenças do sistema nervoso, e para auxiliar, em conjunto com certos agentes indutores do sono, na modulação de disfunções no ritmo circadiano devido ao trabalho em turnos, envelhecimento, deficiência visual, *jet lag*, exposição a dias e noites subárticas, ou outras circunstâncias ambientais.

Como aqui utilizado, o termo "agonista de melatonina ou agonistas de melatonina" refere-se a moléculas bioativas que se ligam a um ou mais receptores de melatonina, de preferência MT1 e MT2, em mamíferos, e apresentam efeitos sobre o sono e ritmo circadiano depois da administração. Eles incluem moléculas bioativas ácidas, básicas, zwitteríons ou neutras e seus sais e derivados que se ligam a um ou mais receptores de melatonina em mamíferos, e apresentam efeito sobre o sono e ritmo circadiano depois da administração. Os derivados incluem pró-fármacos ou metabólitos de um

agonista de melatonina, ou sais, solvatos, hidratos, estereoisômeros bioativos, ou formas amorfas e cristalinas de agonistas de melatonina, por exemplo, MA-1 (vide Vachharajani *et al.*, *J. Pharmaceutical Sci.* 92(4):760-772 (19..), e derivados hidroxilados, desidrogenados, glicuronídeos e dióis. Os

5 membros exemplificativos da classe de agonistas de melatonina de compostos são Agonista de Melatonina 1, (1R-trans)-N-[[2-(2,3-diidro-4-benzofuranil)-ciclopropil]-metil]-propanamida, Agonista de Melatonina 2, (N-[1-(2,3-diidrobenzofuran-4-il)-pirrolidin-3-il]-N-etiluréia), e ramelteona, (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetraidro-2H-indeno[5,4-b]-furan-8-il)-etil]-propionamida, cuja

10 composição e estrutura estão descritas na publicação de patente PCT nº WO 97/32871. Os membros exemplificativos adicionais da classe são LY156735, (R)-N-(2-(6-cloro-5-metóxi-1H-indol-3-il)-propil)-acetamida, GR196429, N-[2,3,7,8-tetraidro-1H-furo(2,3-g)-indol-1-il]-etil]-acetamida (vide Beresford *et al.*, *J. Pharmacol. and Exp. Therapeutics* 285:1239-45 (1998)

15 para obter a estrutura e a caracterização), S-20098 (agomelatina; vide Yous *et al.*, *J. Med. Chem.* 35:21484-86 (1992) para obter a estrutura, síntese e caracterização), e 2-bromo-melatonina (N-[2-(2-bromo-5-metóxi-1H-indol-3-il)-etil]-acetamida (vide Duranti *et al.*, *Life Sci.* 51:479-85 (1992) para obter a síntese e a caracterização). Ainda outros incluem aqueles agonistas de me-

20 latonina descritos em Spadoni *et al.*, *J. Med. Chem.* 36:4069-74 (1993), (5-metóxi-N-acil-triptaminas, em Langlois *et al.*, *J. Med. Chem.* 38:2050-60 (1995), (N-[2-(2-metóxi-naftil)-etil]-propionamida, H-[2-(2,7-dimetóxi-naftil)-etil]-ciclo-propil-formamida) e em Copinga *et al.*, *J. Med. Chem.* 36:2891-98 (1993) (2-acetamido-8-metoxitetralina).

25 Como aqui utilizados, os termos "co-administração", "co-administrado e "co-administrar" referem-se à administração de um dos agentes indutores de vigília da invenção em conjunto com um ou mais ingredientes farmacêuticos ativos adicionais de tal modo que resulte no efeito terapêutico desejado. Por exemplo, a administração de um agente indutor do

30 sono e a administração de um agente indutor de vigília dentro de um período de 24 horas é aqui considerada como "co-administração".

Como aqui utilizado, os termos "tratamento" ou "tratar" referem-

se ao tratamento profilático ou preventivo, bem como tratamento curativo ou modificador da doença, incluindo o tratamento de pacientes em risco de contrair a doença ou suspeito de ter contraído a doença, bem como os pacientes que estão enfermos ou foram diagnosticados como sofrendo de uma doença ou condição médica.

Os compostos de acordo com a invenção podem ser administrados por qualquer via convencional, particularmente por via entérica, oral ou tópica, por exemplo, na forma de comprimidos, cápsulas ou gotas oftálmicas, ou por via parenteral, por exemplo, na forma de soluções ou suspensões injetáveis.

Uma quantidade eficaz do agente ativo da invenção, por exemplo, uma imidazolilmetil-piridina, tal como o Composto A, pode ser administrada a um indivíduo animal (tipicamente, um ser humano, porém também outros animais, como por exemplo, animais de criação, animais de estimação e animais de competição, também podem ser tratados). Uma quantidade eficaz é uma quantidade que previne, inibe, ou termina a sonolência excessiva (ES) associada com narcolepsia, síndrome da apnéia do sono/hipópnia obstrutiva (OSAHS), *jet lag*, ou perturbações de vigília como consequência de *jet lag*, ou outros distúrbios (incluindo doenças do sistema nervoso), por exemplo, hipersonia, distúrbio comportamental REM, distonia noturna frontal, síndrome das pernas inquietas, insônia, parassonia, ataque epiléptico noturno, distúrbio do movimento noturno, dilema diagnóstico relacionado ao sono, apnéia do sono associada a distúrbios neurológicos, distúrbio do sono do trabalhador em turnos (SWSD), síndrome de Kleine-Levin, distúrbios do sono/despertamento em indivíduos deficientes visuais, e parkinsonismo. Uma quantidade eficaz é uma quantidade que também previne, inibe, ou termina a sedação, fadiga, sopor residual, e falta de energia experimentada como resultado de anestesia, ou uma quantidade que previne, inibe ou termina distúrbios do sono induzidos por danos, anormalidades, lesões ou cirurgias neurológicas.

Os distúrbios do sono, e particularmente distúrbios do sono REM, estão reconhecidamente associados a vários distúrbios psiquiátricos,

incluindo distúrbios depressivos, mania, distúrbio afetivo sazonal, distúrbio bipolar, e esquizofrenia. O Composto A demonstrou afetar o ciclo do despertar/sono em geral e é particularmente eficaz para diminuir o sono REM. Assim sendo, em modalidades específicas, a invenção refere-se a um método para tratar ou prevenir um distúrbio do sono associado a distúrbios depressivos, mania, distúrbio afetivo sazonal, distúrbio bipolar ou esquizofrenia.

Para as indicações aqui descritas, a dosagem apropriada, evidentemente, variará dependendo, por exemplo, do composto empregado, do hospedeiro, modo de administração, e da natureza e gravidade da condição que está sendo tratada. Entretanto, genericamente, resultados satisfatórios em animais são obtidos em dosagens diárias entre cerca de 0,05 e cerca de 50 mg/kg de peso corporal do animal. Em mamíferos superiores, por exemplo, seres humanos, uma dosagem diária indicada pode ficar tipicamente na faixa entre cerca de 0,1 mg e cerca de 1.600 mg, mais tipicamente cerca de 1 mg a cerca de 800 mg, ou cerca de 10 mg a cerca de 200 mg, administrada convenientemente, por exemplo, em doses divididas até quatro vezes ao dia. O agente ativo poderia ser administrado antes do distúrbio do sono (para prevenir ou minimizar o efeito) ou depois (para terminar ou diminuir seu efeito, e para melhorar e acelerar a recuperação).

Os agentes promotores de vigília da invenção podem ser co-administrados em dosagens eficazes com dosagens eficazes de agentes indutores do sono, para modular a quantidade e/ou a cronologia do despertar e sono, por exemplo, no caso de disfunções do ritmo circadiano devido a trabalho em turnos, envelhecimento, deficiência visual, *jet lag*, exposição a dias e noites subárticas, ou outras circunstâncias ambientais. Neste contexto, o agente indutor do sono seria administrado para promover o sono em uma hora apropriada e o agente promotor de vigília seria administrado para promover a vigília na hora apropriada, modificando desta forma o ciclo de sono/despertamento do paciente. Para esses usos, o agente indutor do sono e o agente promotor de vigília podem ser embalados juntos, por exemplo, em uma embalagem "noite-e-dia", de tal modo que ela seja conveniente

para o paciente saber qual fármaco usar em qual hora do dia. Os exemplos de outros agentes indutores do sono incluem dentre outros os agonistas de melatonina, eszopiclona, zolpidem, zopiclona, brotizolam e triazolam.

Os agentes promotores de vigília da invenção podem ser co-administrados também em dosagens eficazes com dosagens eficazes de agentes promotores de vigília para intensificar a promoção de vigília ou outros efeitos. Por exemplo, os agentes promotores de vigília da invenção podem ser co-administrados com modafinil ou armodafinil ou estimulantes para intensificar ou complementar os efeitos de ambos agentes.

A quantidade eficaz apropriada de um agente indutor do sono quando co-administrado com os agentes promotores de vigília da invenção, para modular a quantidade e/ou a cronologia do despertar e sono é a quantidade que resulta o efeito desejado de induzir sono no paciente e, evidentemente, variará dependendo, por exemplo, do composto empregado, do hospedeiro, modo de administração e da natureza e gravidade da condição que está sendo tratada. Em animais, resultados satisfatórios podem ser obtidos em dosagens diárias entre cerca de 1 a cerca de 500 mg/kg de peso corporal do animal. Em mamíferos superiores, por exemplo, seres humanos, uma dosagem diária indicada pode ficar na faixa tipicamente entre cerca de 1 mg a cerca de 300 mg, mais tipicamente cerca de 10 mg a cerca de 200 mg, ou cerca de 10 mg a cerca de 150 mg. Para obter melhores resultados, o agente indutor do sono deve ser administrado dentro de cerca de uma hora da hora de dormir, e o agente indutor de vigília, administrado dentro de cerca de uma hora da vigília ou cerca de 8 a cerca de 10 horas depois da administração do agente indutor do sono.

Deve-se entender que a quantidade do composto realmente administrada deve ser determinada por um médico à luz das circunstâncias relevantes, incluindo a condição a ser tratada, a escolha do composto a ser administrado, a escolha da via de administração, a idade, peso e resposta do paciente individual, e a gravidade dos sintomas do paciente.

Para uso terapêutico ou profilático, uma imidazolilmetil-piridina deve ser administrada normalmente como uma composição farmacêutica

que compreende como o ingrediente ativo essencial ou como um ingrediente ativo essencial, pelo menos um composto como esse em associação com um veículo sólido ou líquido farmaceuticamente aceitável, e opcionalmente, com adjuvantes e excipientes farmaceuticamente aceitáveis, empregando técnicas usuais e convencionais.

As composições farmacêuticas incluem formas de dosagem apropriadas para administração oral, parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular, intradérmica, intravenosa, transdérmica (tal como emplastro dérmico, gel, microagulha, iontoforese, sonoforese, ou fonoforese), brônquica ou nasal. Assim sendo, caso seja usado um veículo sólido, a preparação pode ser transformada em comprimidos, encapsulada em uma cápsula de gelatina dura na forma de pó ou pélete, ou na forma de um trocisco ou pastilha. O veículo sólido pode conter excipientes convencionais tais como agentes aglutinantes, cargas, lubrificantes para prensagem de comprimidos, desintegradores, agentes umectantes, e similares. Caso desejado, o comprimido pode ser revestido com película por técnicas convencionais. Caso seja empregado um veículo líquido, a preparação pode ser na forma de um xarope, emulsão, cápsula de gelatina mole, veículo estéril para injeção, uma suspensão líquida aquosa ou não-aquosa, ou pode ser um produto seco para reconstituição com água ou outro veículo apropriado antes do uso. As preparações líquidas podem conter aditivos convencionais tais como auxiliares de suspensão, agentes emulsificantes, agentes umectantes, veículo não-aquoso (incluindo óleos comestíveis), conservantes, bem com flavorizantes e/ou corantes. Para administração parenteral, um veículo deve compreender normalmente água esterilizada, pelo menos em grande parte, embora soluções salinas, soluções de glicose, e similares que possam ser utilizadas. As suspensões injetáveis também podem ser usadas, em cujo caso podem ser empregados auxiliares de suspensão convencionais. Agentes conservantes, tampões, e similares, convencionais, também podem ser adicionados às formas de dosagem parenteral. Particularmente útil é a administração de um composto de Fórmula I em formulações de dosagem oral. As composições farmacêuticas são preparadas por técnicas convencionais apropriadas para

a preparação desejada, contendo quantidades apropriadas do ingrediente ativo, isto é, o composto da fórmula (I) de acordo com a invenção. Vide, por exemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Company, Easton, PA, 17^a edição, 1985.

5 Ao preparar as composições farmacêuticas que contêm os compostos da presente invenção, o ingredientes ativos devem ser usualmente misturados com um veículo ou diluídos por um veículo, ou encerrados dentro de um veículo, que pode estar na forma de uma cápsula, sachê, papel ou
10 material sólido, semi-sólido, ou líquido que atua como um veículo, excipiente ou meio para o ingrediente ativo. Assim sendo, a composição pode estar na forma de comprimidos, pílulas, pós, pastilhas, sachês, cachets, elixires, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, aerossóis (como um sólido ou em um meio líquido), pomadas que contêm, por exemplo, até 10% em peso do
15 composto ativo, cápsulas de gelatina mole e dura, supositórios, soluções injetáveis estéreis, e pós embalados estéreis.

 Alguns exemplos de veículos e diluentes incluem lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos, goma acácia, fosfato de cálcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina,
20 poli(vinil-pirrolidona), celulose, água, melaço, mtil-celulose, hidróxi-benzoato de metila e propila, talco, estearato de magnésio e óleo mineral. As formulações podem incluir adicionalmente agentes lubrificantes, agentes umectantes, agentes emulsificantes e de suspensão, agentes conservantes, agentes edulcorantes ou flavorizantes. As composições da invenção podem ser for-
25 muladas de modo a proporcionar uma liberação rápida, prolongada ou retardada do ingrediente ativo depois da administração ao paciente.

 As composições são, de preferência, formuladas em uma forma de dosagem unitária, cada dosagem contendo entre cerca de 0,1 e 800 mg do ingrediente ativo. O termo "forma de dosagem unitária" refere-se a unida-
30 des fisicamente distintas apropriadas como dosagens unitárias para indivíduos humanos e outros mamíferos, cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de material ativo, calculada para produzir o efeito terapêuti-

co desejado, em associação com o veículo farmacêutico requerido. Para co-administração, a forma de dosagem unitária de um agente indutor do sono conteria entre cerca de 10 a cerca de 200 mg do ingrediente ativo.

- 5 Vários experimentos, descritos abaixo, demonstram a capacidade de de várias formas de sais e várias doses de uma imidazolilmetil-piridina, tal como o Composto A em alterar o ciclo do sono e a vigília.

1. Materiais e Métodos

1.1 Composto

- 10 Em um primeiro conjunto de experimentos, as ações orais e subcutâneas do Composto A foram avaliadas no ciclo de sono-vigília em ratos. Para este propósito, foram usadas as formas de sais multifumarato (mfu) e fumarato (fu).

- 15 Em um segundo conjunto de experimentos, as ações orais do Composto A foram avaliadas no ciclo de sono-vigília em ratos com lesões do núcleo basal de Meynert (NBM) e lócus cerúleo (LC). Para este propósito, foi usada a forma de sal multifumarato (mfu).

1.2 Estudos Animais

1.2.1 Ratos Não-lesionados

- 20 Os experimentos foram conduzidos em ratos Wistar machos livres não-anestesiados, preparados com eletrodos cronicamente implantados para o registro do eletrocorticograma (ECoG). Os animais foram engaiolados em uma sala, mantida em uma temperatura constante de 22 °C e iluminadas artificialmente por 12 horas diárias. Antes de iniciar o experimento, os animais passaram por um período de 1 a 3 dias de aclimatização nas gaiolas de registro, e tiveram liberdade completa de movimentação, mesmo quando
25 os cabos de registro estavam afixados. Os registros do ECoG foram realizados continuamente durante um período de 22 a 23 horas, 15 min depois da administração do fármaco. Cada animal serviu como seu próprio controle. Em um experimento, os registros do ECoG foram obtidos também depois da
30 administração de água destilada (veículo usado com o Composto A) para comparação com nenhuma administração, ou administração do Composto A.

1.2.2 Ratos Lesionados

Foram usados ratos machos. Eles foram anestesiados com pentobarbital (50 mg/kg intraperitoneal) e posicionados em um aparelho estereotático com a barra incisora superior ajustada 5 mm (lôcus cerúleo, LC) ou 3,3 mm (núcleo basal de Meynert, NBM) abaixo da linha interaural. As lesões foram conduzidas com um gerador de lesões por radiofrequência a 60 °C em 10 segundos. Um grupo correspondente de ratos lesionados simulados foi conduzido. Os animais foram mantidos individualmente em gaiolas individuais durante 6 meses após as lesões. Cinco meses depois da lesão, foram implantados eletrodos corticais. Os animais foram engaiolados em uma sala mantida em uma temperatura constante de 22 °C e iluminada artificialmente por 12 horas diariamente. Antes do início do experimento, os animais passaram por um período de 1 dia de aclimatização nas gaiolas de registro. Elas eram cilindros altos de plástico dentro dos quais os animais tinham liberdade completa de movimentação, mesmo quando os cabos de registro estavam afixados. Os registros do ECoG foram feitos continuamente durante um período de 22 horas por dia, 15 min depois da instalação do animal ou 15 min depois da administração do fármaco.

Quatro grupos de animais foram estudados (A1-4), e a análise estatística (teste T, $p < 0,05$) foi realizada entre os diferentes grupos.

A1: animais lesionados que tinham recebido, 35 dias depois da lesão, 3 mg/kg peroral do Composto A durante 5 dias. Implementação dos eletrodos 5 meses depois. Registro do ECoG nos 22^o e 23^o dias depois da implantação.

A2: igual ao A1, mas tratado com veículo em vez de Composto A.

A3: igual a A1, mas com ratos simulados em vez de animais lesionados.

A4: iguais a A3, mas tratados com veículo em vez de Composto A.

2. Resultados

2.1 Ratos não-lesionados

3, 10 e 30 mg/kg (mfu) peroral, 3 e 1 mg/kg (fu) peroral, e 1, 3 e 10 mg/kg (mfu) subcutâneo realmente induziram mudanças significativas no ritmo nictêmico do rato de uma maneira dependente da dose.

5 A 3 mg/kg peroral, o Composto A reduziu a duração do sono REM durante as 4 primeiras horas. O sono clássico também foi reduzido. Um aumento na vigília foi observado durante este período. O Composto A retardou significativamente o início do sono de onda lenta (SWS). O despertar ativo tendeu a ser aumentado entre 0-4 e 7-11 horas e foi aumentado significativamente durante o último intervalo de registro, 18,75-23 horas.

10 A 10 mg/kg peroral, o Composto A tendeu a aumentar o tempo de vigília durante as 6 primeiras horas, diminuiu o sono clássico durante 3 horas, e reduziu significativamente a duração do sono REM por várias horas. Entre 7-11 horas depois da administração, o Composto A ainda aumentava significativamente o tempo de vigília e diminuiu a duração do sono de onda
15 lenta (SWS). Durante o mesmo intervalo de tempo, o sono REM também tende a ser aumentado. A vigília ativa foi aumentada significativamente entre 0-4 horas depois da administração. Além disso, o Composto A retardou fortemente o início do sono REM, e tendeu a retardar também o início do sono de onda lenta (SWS). A 30 mg/kg peroral, o Composto A retardou fortemente
20 o início do sono SWS e também o sono REM. Além disso, ele aumentou o tempo de vigília e diminuiu a duração do sono SWS e do sono REM durante as 4 primeiras horas de registro, e além disso, a duração do sono REM entre 4-7 horas depois da administração. Todos os efeitos foram muito intensos; o decréscimo do sono REM durou cerca de 11 horas, o aumento de vigília,
25 cerca de 9 horas.

A 1 mg/kg subcutâneo, o Composto A reduziu a duração do sono REM durante as 2 primeiras horas, e aumentou a vigília durante as 4 primeiras horas.

30 A 3 e 10 mg/kg subcutâneo, o Composto A induziu quase os mesmos efeitos que por administração oral.

As doses da forma de sal fu de 3 e 10 mg/kg, testadas, por via oral, têm os mesmos efeitos sob o ciclo de sono e vigília em ratos que a for-

ma mfu.

2.2 Ratos Lesionados

5 meses depois das lesões, o ciclo de sono/vigília de ratos foi muito perturbado em comparação com os ratos simulados. Os animais lesionados eram mais despertos e têm menos sono clássico.

Em ratos lesionados, o tratamento com o Composto A induziu uma redução importante nas alterações devido às lesões; ambos efeitos induzidos pelas lesões, aumento de vigília e decréscimo de sono clássico são parcialmente prevenidos pelo Composto A, e isto durante todos os períodos de registro.

3. Discussão

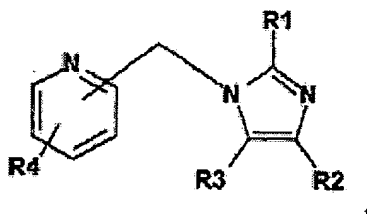
Os resultados do experimento com animais não-lesionados demonstram que o Composto A retardou o sono REM e o sono SWS, induziu uma redução do sono REM, uma redução do sono clássico, e um aumento da vigília. A disponibilidade dos efeitos neste teste é boa, pois a ação induzida pelo Composto A é bem similar por administração subcutânea e peroral.

Os resultados do experimento com animais lesionados demonstram que o Composto A pode reduzir anormalidades do ciclo nictemérico induzidas por lesões neuronais, tais como as lesões LC + NBM simultâneas, e indicam que o Composto A pode apresentar um efeito corretivo vários meses depois da sua última administração.

Embora esta invenção tenha sido descrita em conjunto com as modalidades específicas ilustradas acima, fica evidente que muitas alternativas, modificações e variações devem ficar evidentes para os versados nessas técnicas, ou pretende-se de outra forma que estejam englobadas. Conseqüentemente, pretende-se que as modalidades da invenção, conforme enunciadas acima, sejam ilustrativas e não limitativas. Várias mudanças podem ser feitas sem fugir do espírito e do âmbito da invenção conforme definida nas reivindicações que se seguem. Todas as patentes, pedidos de patente, artigos científicos e outros documentos publicados citados neste relatório descritivo são aqui incorporados em sua totalidade quanto à substância de suas descrições.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de uma quantidade eficaz de um composto que tem a fórmula:



em que

5 R₁ é hidrogênio, alquila inferior, halogênio com número atômico de 9 a 35, ou amino opcionalmente monossustituído ou dissustituído com alquila inferior;

 R₂ e R₃ são, um independentemente do outro, hidrogênio ou alquila inferior,

10 R₄ é hidrogênio, hidróxi, alquila inferior, alcóxi inferior ou halogênio com número atômico de 9 a 35; e

 a ponte entre a piridina e o imidazol, ilustrada como metileno, é metileno ou etileno,

 caracterizado pelo fato de que é para a preparação de uma
15 composição farmacêutica para tratar ou prevenir uma anormalidade do sono em um mamífero.

 2. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R₁ é alquila inferior, halogênio com número atômico de 9 a 35, ou amino opcionalmente monossustituído ou dissustituído com alquila inferior, e a ponte entre a piridina e o imidazol é metileno.
20

 3. Uso de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R₁ é metila.

 4. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto está na forma de base livre, na forma de sal fumarato
25 ácido ou na forma de sal fumarato.

 5. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é [2-(2-metil-imidazol-1-il)-metil]-piridina, na forma de base livre ou na forma de sal de adição de ácido fisiologicamente aceitável.

6. Uso de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o composto é [2-(2-metilimidazol-1-il)-metil]-piridina, na forma de base livre, na forma de sal fumarato ácido ou na forma do sal fumarato.

7. Uso de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o composto é fumarato de [2-(2-metil-imidazol-1-il)-metil]-piridina.

8. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o mamífero é um ser humano.

9. Uso de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o distúrbio do sono é pelo menos um entre: sonolência excessiva (ES) associada à narcolepsia, a síndrome da apnéia do sono/hipópnea obstrutiva (OSAHS), síndrome do fuso horário (*jet lag*), ou perturbações de vigília como consequência de *jet lag*, doenças do sistema nervoso, hipersonia, a distúrbio comportamental REM, a distonia noturna frontal, a síndrome das pernas inquietas, insônia, parassonia, a ataque epiléptico noturno, a distúrbio do movimento noturno, a dilema diagnóstico relacionado ao sono, apnéia do sono associada a distúrbios neurológicos, a distúrbio do sono do trabalhador em turnos (SWSD), a síndrome de Kleine-Levin, a distúrbios do sono/despertamento em indivíduos deficientes visuais, a parkinsonismo, sedação, fadiga, a torpor residual, falta de energia experimentada como resultado de anestesia e um distúrbio do sono induzido por danos, anormalidades, lesões ou cirurgias neurológicas.

10. Uso de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o distúrbio do sono está associado a pelo menos uma doença do sistema nervoso selecionada do grupo que consiste em doença de Parkinson, doença de Alzheimer, esclerose múltipla e distúrbio de tensão pós-traumática.

11. Uso de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o distúrbio do sono está associado a pelo menos um distúrbio psiquiátrico selecionado do grupo que consiste em distúrbios depressivos, mania, distúrbio afetivo sazonal, distúrbio bipolar, e esquizofrenia.

12. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é administrado por via oral, por inalação, por via tópica,

transmucosa, parenteral, intravenosa ou intra-ocular.

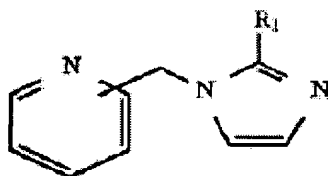
13. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é administrado em pelo menos uma entre uma forma de liberação imediata, uma forma de liberação controlada, e uma forma de libe-
5 ração prolongada.

14. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a quantidade eficaz é entre cerca de 0,1 e cerca de 1.600 mg/kg/dia.

15. Uso de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que a quantidade eficaz é entre cerca de 1 e cerca de 800 mg/kg/dia.

10 16. Uso de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que a quantidade eficaz é entre cerca de 10 e cerca de 200 mg/kg/dia.

17. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto tem a fórmula:



15 em que

R_1 é metila.

18. Uso de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o composto está na forma de base livre ou na forma de sal de adição de ácido fisiologicamente aceitável.

20 19. Uso de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o composto está na forma de base livre, na forma de sal fumarato ácido ou na forma de sal fumarato.

20. Uso de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o composto é administrado por via oral, por inalação, por via tó-
25 pica, transmucosa, parenteral, intravenosa ou intra-ocular.

21. Uso de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o composto é administrado em pelo menos uma entre uma forma de liberação imediata, uma forma de liberação controlada, e uma forma de

liberação prolongada.

22. Uso de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que a quantidade eficaz é entre cerca de 0,1 e cerca de 1.600 mg/kg/dia.

5 23. Uso de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que a quantidade eficaz é entre cerca de 1 e cerca de 800 mg/kg/dia.

24. Uso de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que a quantidade eficaz é entre cerca de 10 e cerca de 200 mg/kg/dia.

10 25. Uso de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o mamífero é um ser humano.

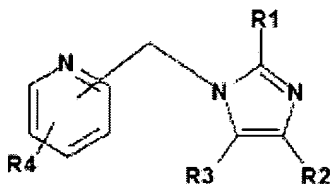
26. Uso de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que o distúrbio do sono é pelo menos um entre: sonolência excessiva (ES) associada à narcolepsia, a síndrome da apnéia do sono/hipópnia obstrutiva (OSAHS), síndrome do fuso horário (*jet lag*), ou perturbações de vigília como consequência de *jet lag*, doenças do sistema nervoso, a hipersonia, a distúrbio comportamental REM, a distonia noturna frontal, a síndrome das pernas inquietas, insônia, parassonia, a ataque epiléptico noturno, distúrbio do movimento noturno, a dilema diagnóstico relacionado ao sono, apnéia do sono associada a distúrbios neurológicos, a distúrbio do sono do trabalhador em turnos (SWSD), a síndrome de Kleine-Levin, a distúrbios do sono/despertamento em indivíduos deficientes visuais, a parkinsonismo, sedação, fadiga, a torpor residual, falta de energia experimentada como resultado de anestesia e um distúrbio do sono induzido por danos, anormalidades, lesões ou cirurgias neurológicas.

27. Uso de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que o distúrbio do sono está associado a pelo menos uma doença do sistema nervoso selecionada do grupo que consiste em doença de Parkinson, doença de Alzheimer, esclerose múltipla e distúrbio de tensão pós-traumática.

28. Uso de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que o distúrbio do sono está associado a pelo menos um distúrbio

psiquiátrico selecionado do grupo que consiste em distúrbios depressivos, mania, distúrbio afetivo sazonal, distúrbio bipolar, e esquizofrenia.

29. Uso de uma quantidade eficaz de pelo menos um entre:
um composto da fórmula:



5 em que

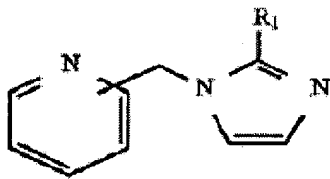
R_1 é hidrogênio, alquila inferior, halogênio com número atômico de 9 a 35, ou amino opcionalmente monossustituído ou dissustituído com alquila inferior;

10 R_2 e R_3 são, um independentemente do outro, hidrogênio ou alquila inferior,

R_4 é hidrogênio, hidróxi, alquila inferior, alcóxi inferior ou halogênio com número atômico de 9 a 35;

e a ponte entre a piridina e o imidazol, ilustrada como metileno, é metileno ou etileno;

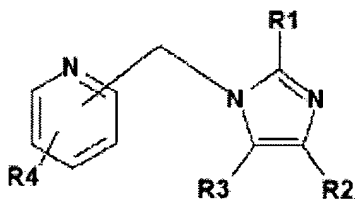
15 um composto que tem a fórmula:



em que

R_1 é metila;

um composto que tem a fórmula:



em que

20

R_1 é hidrogênio, alquila inferior, halogênio com número atômico

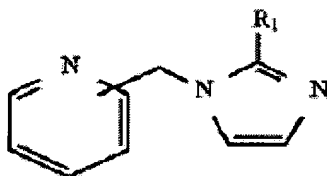
de 9 a 35, ou amino opcionalmente monossubstituído ou dissubstituído com alquila inferior;

R_2 e R_3 são, um independentemente do outro, hidrogênio ou alquila inferior,

5 R_4 é hidrogênio, hidróxi, alquila inferior, alcóxi inferior ou halogênio com número atômico de 9 a 35; e

a ponte entre a piridina e o imidazol, ilustrada como metileno, é metileno ou etileno; e

um composto que tem a fórmula:



10 em que

R_1 é metila;

com uma quantidade eficaz de um agente indutor do sono,

caracterizado pelo fato de que é para a preparação de uma composição farmacêutica para modular a quantidade e/ou a cronologia do despertar e do sono em um mamífero.

15 30. Uso de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que o agente indutor do sono é um agonista de melatonina.

31. Uso de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que o agonista de melatonina é MA-1.

20 32. Composição farmacêutica para tratar ou prevenir uma anormalidade do sono em um mamífero, caracterizada pelo fato de que compreende como o (ou um) ingrediente ativo essencial pelo menos um composto como definido na reivindicação 1 em associação com um veículo farmacêuticamente aceitável, sólido ou líquido, e, opcionalmente, com adjuvantes e

25 excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

33. Composição farmacêutica para modular a quantidade e/ou a cronologia do despertar e do sono em um mamífero, caracterizada pelo fato de que compreende como o (ou um) ingrediente ativo essencial pelo menos

um composto como definido na reivindicação 29 em associação com um veículo farmacêuticamente aceitável, sólido ou líquido, e, opcionalmente, com adjuvantes e excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

RESUMO

Patente de Invenção: **"USOS DE UM COMPOSTO PARA MELHORAR A VIGÍLIA E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS"**.

A presente invenção refere-se ao uso de certas imidazolilalquil-
5 piridinas como compostos para vigília.