



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

(11) PI 0915482-5 B1



(22) Data do Depósito: 12/06/2009

(45) Data de Concessão: 24/11/2020

(54) Título: DERIVADOS DE 2-OXO-ALQUIL-1-PIPERAZIN-2-ONA, SEUS PROCESSOS DE PREPARAÇÃO E USOS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E MEDICAMENTOS COMPREENDENDO OS MESMOS

(51) Int.Cl.: C07D 401/14; A61K 31/496; A61P 35/00; A61P 29/00; A61P 25/00.

(30) Prioridade Unionista: 13/06/2008 FR 08 03298.

(73) Titular(es): SANOFI-AVENTIS.

(72) Inventor(es): MARCO BARONI; FRANÇOISE BONO; SANDRINE DELBARY-GOSSART.

(86) Pedido PCT: PCT FR2009051117 de 12/06/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/150387 de 17/12/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 13/12/2010

(57) Resumo: DERIVADOS DE 2-OXO-ALQUIL-1-PIPERAZIN-2-ONA, SEUS PROCESSOS DE PREPARAÇÃO E USOS, E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E MEDICAMENTOS COMPREENDENDO OS MESMOS. A presente invenção refere-se a derivados de derivados de 4-{2-[fenil-3,6- di-hidro-piridin-1- il]-2-oxo-alkuil}-1- piperazin-2-ona e 4-{2-[fenil-2,5-di-hidro-pirrol -1-il]-2-oxo- alkuil}-1-piperazin-2- ona de fórmula geral (I) em que A, B, m, R3 e n são definidos conforme na reivindicação 1, a respectiva preparação e a respectiva aplicação em terapêutica.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
**"DERIVADOS DE 2-OXO-ALQUIL-1-PIPERAZIN-2-ONA, SEUS
PROCESSOS DE PREPARAÇÃO E USOS, COMPOSIÇÕES
FARMACÊUTICAS E MEDICAMENTOS COMPREENDENDO OS
MESMOS".**

[0001] A presente invenção refere-se a derivados de derivados 4-{2-[fenil -3,6- di-hidro-piridin -1- il] -2-oxo-alquil}-1-piperazin -2-ona e 4-{2-[fenil -2,5-di-hidro-pirrol -1-il] -2-oxo- alquil} -1 – piperazin -2- ona, a respectiva preparação e a respectiva aplicação em terapêutica.

[0002] Os compostos, segundo a presente invenção, apresentam uma afinidade para o receptor p75^{NTR} das neurotrofinas.

[0003] As neurotrofinas pertencem a uma família de proteínas tendo notadamente por efeito biológico a sobrevida e a diferenciação celulares.

[0004] O receptor p75^{NTR}, receptor de todas as neurotrofinas, é uma glicoproteína transmembranária da família do receptor do fator de necrose tumoral (TNF, do inglês TUMOR Necrosis Factor) (W.J. Friedman e L.A. Greene, Exp. Cell. Res., 1999, 253, 131-142). O receptor p75^{NTR} é expresso em vários tipos celulares, e várias funções biológicas lhe são atribuídas: por um lado, a modulação da afinidade das neurotrofinas para os receptores tirosina quinase (trk); por outro lado, na ausência de trk, uma indução de um sinal de morte celular por apoptose. Por outro lado, os precursores das neurotrofinas, as proneurotrofinas são capazes de se fixarem sobre p75^{NTR} com uma alta afinidade, e são consideradas como potentes indutores da apoptose dependente de p75^{NTR} nos neurônios e certas linhagens celulares.

[0005] No nível do sistema nervoso central, numerosos trabalhos mostram que a apoptose intervém em várias patologias como a esclerose lateral amiotrófica, a esclerose em placas, o Mal de

Alzheimer, de Parkinson e de Huntington e as doença com prion. p75^{NTR} é conhecido por ser superexpresso em diferentes tipos de doenças neurodegenerativas como o Mal de Alzheimer e a esclerose lateral amiotrófica (ALS) (Longo F.M. *et al.*, Curr. Alzhmeir Res. 2007;4: 503-506; Lowry K.S. *et al.* Amyotroph. Lateral. Scler. Other. Motor. Neuron. Disord. 2001; 2:127-34).

[0006] Resultados sugerem que p75^{NTR} pode exercer um papel preponderante nos mecanismos que levam à morte neuronal por apoptose pós-isquêmica (P.P. Roux *et al.*, J. Neurosci., 1999, 19, 6887-6896).

[0007] Resultados (V. Delta-Bianca *et al.*, J. Biol. Chem., 2001, 276: 38929-33), (S. Rabizadeh *etl.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994, 91, 10703-10706) suportam a hipótese segundo a qual p75^{NTR} exerceria um papel importante na morte neuronal induzida pela proteína prion infecciosa (encefalopatia espongiforme transmissível) ou pela proteína beta Amiloide (Mal de Alzheimer).

[0008] O receptor p75^{NTR} é também associado ao receptor Nogo e implicado na sinalização dos efeitos inibidores dessas proteínas da mielina face o crescimento axonal. Dessa forma, o receptor p75^{NTR} exerce um papel maior na regulação da plasticidade neuronal e nas interações neurônios-glie e representa assim um alvo terapêutico de escolha para promover a regeneração nervosa.

[0009] Além do sistema nervoso e das doenças neurodegenerativas, foi sugerido que p75^{NTR} podia exercer um papel em doenças cardiovasculares, tais como a aterosclerose e a isquemia do miocárdio (M.L. Bochaton-Pialat *et al.*, Am. J. Pathol. 1995, 146, 1-6; H. Perlman, Circulation, 1997, 95, 981-987). Trabalhos recentes mostram um aumento da expressão de p75^{NTR} e neurotrofinas, e uma apoptose maciça em lesões de aterosclerose.

[0010] Vários estudos sugerem também que p75^{NTR} é um mediador da inflamação (Rihl M. *et al.*, Ann. Rheum. Dis. 2005; 64

(11): 1542-9; Raychaudhuri S.P. *et al.*, Prog. Brain. Res. 2004; 146: 433-7, Tokuoka S. *et al.*, Br.J. Pharmacol. 2001, 134: 1580 – 1586).

p75^{NTR} exerce também um papel crítico na biologia tumoral.

[0011] Numerosos compostos são conhecidos por interagirem com o sistema trkA/NGF/ p75^{NTR} ou para possuir uma atividade de tipo NGF (fator de crescimento neuronal, do inglês nerve growth factor). Assim, o pedido de patente WO 00/59893 descreve derivados de pirimidinas substituídas que apresentam uma atividade de tipo NGF e/ou qui aumentam a atividade do NGF sobre as células PC12.

[0012] O pedido de patente WO03/104225 descreve compostos que apresentam uma afinidade para os receptores p75^{NTR}. Esses compostos são muito metabolizados e apresentam elevadas percentagens de inibição do gene hERG (the human Ether à go-go Related Gene).

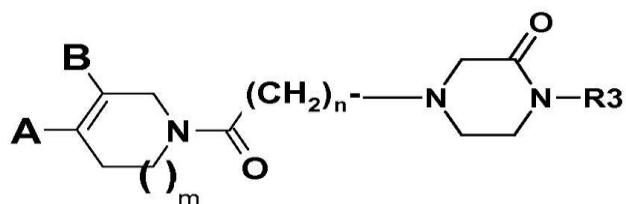
[0013] O gene hERG codifica para a proteína K_v11.1. de um canal iônico com potássio. Essa proteína é conhecida devido à sua contribuição à atividade elétrica do núcleo.

[0014] Quando a capacidade do canal a conduzir a corrente elétrica através da membrana celular é inibida pela ação de medicamentos, pode chegar a um distúrbio potencialmente fatal denominado o QT síndrome. Um certo número de medicamentos inibiu essa proteína, criando um risco concomitante de morte súbita como um efeito secundário indesejável. Isto constituiu a inibição hERG uma questão central tanto na regulação dos medicamentos quanto em seu desenvolvimento (Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M (Narch 2006). "*hERG potassium channels and cardiac arrhythmia*". *Nature* 440 (7083): 463-9).

[0015] A presente invenção tem por objetos novos compostos que apresentam uma afinidade para os receptores p75^{NTR} e que não apresentam uma afinidade para os receptores p75^{NTR} e que não apresentam os inconvenientes de elevada metabolização e de elevada inibição hERG dos compostos da técnica anterior. Ela apresenta, portanto,

uma vantagem para o desenvolvimento de novos medicamentos.

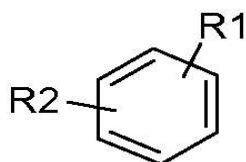
[0016] A presente invenção tem por objetos os compostos que correspondem à fórmula (I):



em que:

- m representa 0 ou 1;

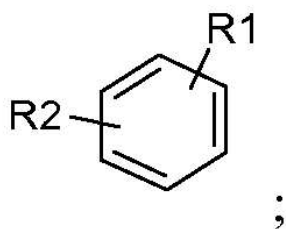
- A representa:



e B representa um átomo de hidrogênio

ou

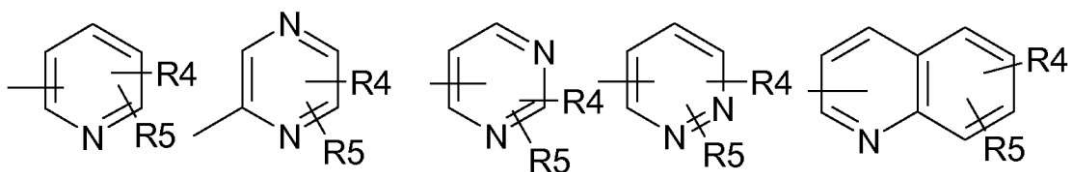
[0017] A representa um átomo de hidrogênio e B representa:



- R_1 e R_2 , idênticos ou diferentes, representam independentemente um átomo de hidrogênio ou de halogênio, um grupo c1-4 alquila, C1-4 fluoroalquila, C1-2 perfluoroalquila, C1-4 alcóxi ou um grupo trifluorometóxi;

- n é 1 ou 2;

- R_3 representa um grupo de fórmula:



em que R4 e R5, idênticos ou diferentes, ficam situados em quaisquer posições disponíveis, e representam independentemente um átomo de hidrogênio ou de halogênio, uma hidroxila, um grupo C1-4 alquila, C1-4 fluoroalquila, C1-2 perfluoroalquila, C1-4 alcóxi, um grupo trifluorometóxi, um grupo ciano, um grupo COOH, COOalquila, CONH2, CONR6R7 ou NHCOR;

- R, R6 e R7 representam um C1-C6 alquila.

[0018] Os compostos de fórmula (I) podem comportar um ou vários átomos de carbono assimétricos. Eles podem, portanto, existir sob a forma de enantiômeros ou de diastereoisômeros. Esses enantiômeros, diastereoisômeros, assim como suas misturas, aí compreendidas as misturas racêmicas, fazem parte da invenção.

[0019] Os compostos de fórmula (I) podem existir no estado de bases ou de sais de adição a ácidos. Esses sais de adição fazem parte da invenção.

[0020] Esses sais podem ser preparados com ácidos farmacêticamente aceitáveis, mas os sais de outros ácidos úteis, por exemplo, para a purificação ou o isolamento dos compostos de fórmula (I) fazem parte da invenção.

[0021] No âmbito da presente invenção, entende-se por:

. um átomo de halogênio: um flúor, um cloro, um bromo ou um iodo;

. um grupo alquila: um grupo alifático saturado linear ou ramificado. A título de exemplos, pode-se citar um grupo C1-4 alquila que pode representar uma metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, terc-butila;

. um grupo fluoroalquila: um grupo alquila do qual um ou vários átomos de hidrogênio foram substituídos por um átomo de flúor;

. um grupo perfluoroalquila: um grupo alquila do qual todos os átomos de hidrogênio foram substituídos por um átomo de flúor;

. um grupo alcóxi: um radical –O-alquila em que o grupo alquila é tal conforme anteriormente definido.

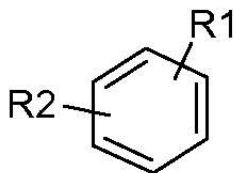
[0022] Dentre os compostos de fórmula (I), objetos da invenção, um outro grupo de compostos é constituído por aqueles para os quais R4 e R5, idênticos ou diferentes, ficam situados sobre quaisquer posições disponíveis, e representam independentemente CONH2, CONR6R7 ou NHCOR, R, R6 e R7 sendo definidos conforme anteriormente:

no estado de bases ou de sais de adição a ácidos.

[0023] Dentre os compostos de fórmula (I), objetos da invenção, um outro grupo de compostos é constituído pelos compostos de fórmula (I), em que:

-m representa 1;

-A representa:

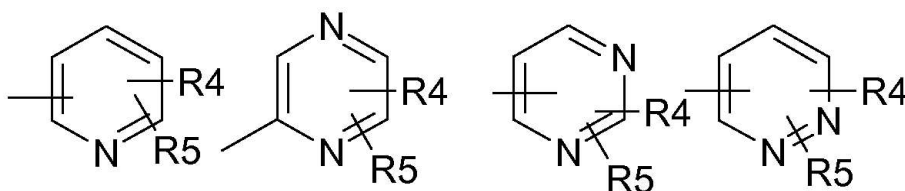


e B representa um átomo de hidrogênio;

- R1 e R2, idênticos ou diferentes, representam independentemente um átomo de hidrogênio ou de halogênio, um grupo C1-4 alquila, C1-4 fluoroalquila, C1-2 perfluoroalquila, C1-4 alcóxi ou um grupo trifluorometóxi;

-n é 1 ou 2;

- R3 representa um grupo de fórmula:



em que R4 e R5, idênticos ou diferentes, ficam situados sobre quaisquer posições disponíveis, e representam independentemente um átomo de

hidrogênio ou de halogênio, uma hidroxila, um grupo C1-4 alquila, C1-4 fluoroalquila, C1-2- perfluoroalquila, C1-4 alcóxi, um grupo trifluoro metóxi, um grupo ciano, um grupo COOH ou COOalquila;

no estado de bases ou de sais de adição a ácidos.

[0024] Dentre os compostos de fórmula (I), objetos da invenção, um outro grupo de compostos é constituído por aqueles para os quais R1 é diferente de H, R2 sendo definido conforme anteriormente;

no estado de bases ou de sais de adição a ácidos.

[0025] Dentre os compostos de fórmula (I), objetos da invenção, um outro grupo de compostos é constituído pelos compostos para os quais:

[0026] R1 está em posição -2-, -3- ou -4- da fenila e representa um átomo de halogênio ou mais particularmente de cloro, um radical CF3 e R2 representa um hidrogênio ou um 3- ou 4- halogênio mais particularmente um 3- ou 4-Cl; ou bem R1 está em posição 2-, 3- ou 4- e representa um átomo de cloro ou um radical CF3 e R2 representa um hidrogênio; ou bem R1 está em posição 3- do fenila e representa um radical CF3 e R2 está em posição 4- do fenila e representa um átomo de cloro; ou R1 está em posição 2- do fenila e representa um átomo de cloro e R2 está em posição 3- da fenila e representa um átomo de cloro; e/ou

R3 representa um 2-piridinila ou um 2-pirimidinila, cada uma substituída por R4 e R5, tais como antes; e/ou

N é = 1;

no estado de bases ou de sais de adição a ácidos.

[0027] Dentre os compostos desse último grupo, podem-se citar os compostos de fórmula (I) para os quais:

R1 representa o 3-CF3;

R2 representa o 4-Cloro;

R3 representa um resíduo 2-piridinila substituído em 5 por um CF3; e

N é = 1;

no estado de bases ou de sais de adição a ácidos.

[0028] Dentre os compostos de fórmula (I), objetos da invenção, podem-se citar os seguintes compostos:

- composto nº 1: 4- {2-[4- (4-cloro-3 – trifluorometil-fenil)-3,6- di-hidro -2H- piridin -1-il] -2-oxo- etil} -1- (5- trifluorometil-piridin-2-il) -piperazin-2-ona;

- composto nº 2: 4- {2—[4- (4- cloro-3-trifluoro metil-fenil) - 3,6- di-hidro -2H- piridin -1-il]-2-oxo- etil} -1- (5- metilpiridin -2-il)-piperazin-2-ona;

- composto nº 3: 4-{2-[4- (4-cloro-fenil)-3,6- di-hidro-2H- piridin -1-il] - -2-oxo- etil}-1-(5- trifluorometil-piridin -2-il)-piperazin-2-ona;

- composto nº 4: 4- {2 –oxo -2-[4- (3 – trifluorometil-fenil)-3,6- di-hidro -2H- piridin -1-il] - etil} -1- piridin-2-il-piperazin-2-ona;

- composto nº 5: 4- {2-[4- (4- cloro-3 – trifluoro metil – fenil) – 3,6- di-hidro -2H- piridin -1-il] - 2-oxo- etil} -1- piridin -2-il – piperazin-2-ona;

- composto nº 6: 4- {2-[4- (4- cloro – fenil) – 3,6- di-hidro -2H- piridin -1-il] -2-oxo- etil} -1- piridin -2-il – piperazin-2-ona;

- composto nº 7: 4- {2-[4- (2,3- dicloro – 3 –fenil) – 3,6- di-hidro -2H- piridin -1-il] -2-oxo- etil} -1- (5- trifluorometil – piridin -2-il) – piperazin-2-ona;

- composto nº 8: 4- {2-[4- (4- cloro –fenil) – 3,6- di-hidro -2H- piridin -1-il] -2-oxo- etil} -1- (6- cloro-piridin -2-il) – piperazin-2-ona;

- composto nº 9: 4- {2-[4- (3- cloro – 3– fenil) – 3,6- di-hidro -2H- piridin -1-il] -2-oxo- etil} -1- (5- trifluorometil – piridin -2-il) – piperazin-2-ona;

- composto nº 10: 4- {2—[4- (4- trifluoro metil – fenil) – 3,6- di-hidro -2H- piridin -1-il] -2-oxo- etil} -1- (5- trifluoro metil – piridin -2-il) – piperazin-2-ona;

- composto n° 11: 4- {2-[4- (3 – trifluoro metil – fenil) – 3,6-di-idro -2H- piridin -1-il] -2-oxo- etil} -1- (5- trifluorometil – piridin -2-il) - piperazin-2-ona;

- composto n° 12: 4- {2-[4- (4- cloro – 3 – trifluoro metil – fenil) – 3,6- di-idro -2H- piridin -1-il] -2-oxo- etil} -1- piridin -3-il) – piperazin-2-ona;

- composto n° 13: 1-(6-cloro-piridin-3-il) -4- {2-[4- (4- cloro – 3 – trifluoro metil – fenil) – 3,6- di-idro -2H- piridin -1-il] -2-oxo- etil} - piperazin-2-ona;

- composto n° 14: 4- {2 –oxo -2-[5- (3 – trifluoro metil – fenil) – 3,6- di-idro -2H- piridin -1-il] -etil} -1- (5- trifluoro metil – piridin -2-il) – piperazin-2-ona;

- composto n° 15: 4- {2 –oxo -2- [5- (3-trifluorometóxi – fenil) – 3,6- di-idro -2H- piridin -1-il] -1-piridin -2-il– piperazin-2-ona;

- composto n° 16: 4- {2—[4- (4- cloro – 3 – trifluoro metil – fenil) – 2,5- di-idro -pirrol -1-il] -2-oxo- etil} -1- (5- trifluorometil – piridin -2-il) – piperazin-2-ona;

- composto n° 17: 4- {2-[4- (3,5bis – trifluoro metil – fenil) – 3,6- di-idro -2H- piridin -1-il] -2-oxo- etil} -1- (5- trifluorometil – piridin -2-il) – piperazin-2-ona;

- composto n° 18: 4- {2- [4-(3 –metil – fenil) – 3,6- di-idro -2H- piridin -1-il] -2-oxo- etil} -1- (5- trifluoro metil – piridin -2-il) – piperazin-2-ona;

- composto n° 19: 4- {2-[4- fenil-3,6- di-idro -2H- piridin -1-il] -2-oxo- etil} -1- (5- trifluorometil – piridin -2-il) – piperazin-2-ona;

- composto n° 20: 4- {2- oxo -2-[5- (2,3- dicloro –fenil) – 3,6- di-idro -2H- piridin -1-il] -etil} -1- (5- trifluoro metil – piridin -2-il) – piperazin-2-ona;

- composto n° 21: 4- {2 –oxo -2- [5- (3 – metóxi – fenil) – 3,6- di-idro -2H- piridin -1-il]- etil} -1- (5- trifluorometil – piridin -2-il) –

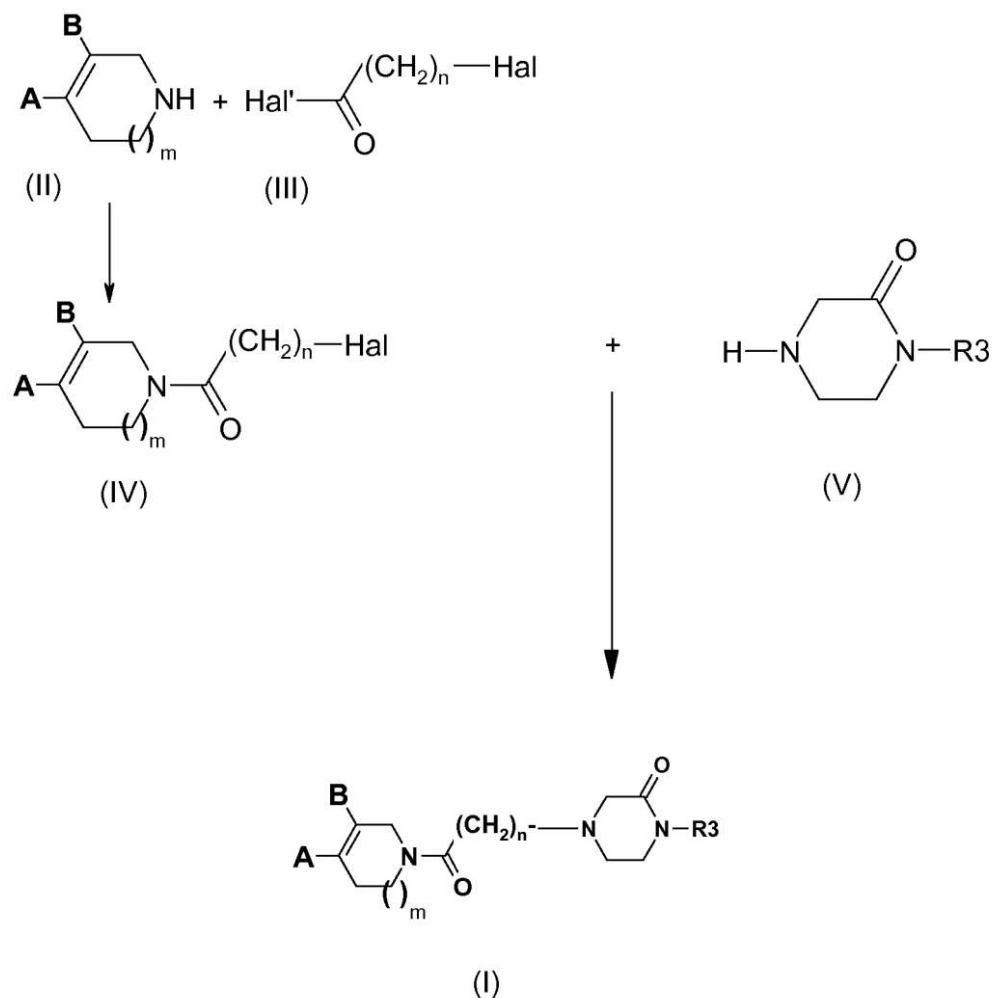
piperazin-2-ona;

no estado de bases ou de sais de adição a ácidos.

[0029] No que se segue, entende-se por grupo protetor Pg que permite, por um lado, proteger uma função reagente, tal como um hidróxi ou uma amina durante uma síntese e, por outro, regenerar a função reagente intacta em fim de síntese. Exemplos de grupos protetores, assim como métodos de proteção e de desproteção são dados em "Protective Groups in Organic Synthesis", Green *et al.*, 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc., New York).

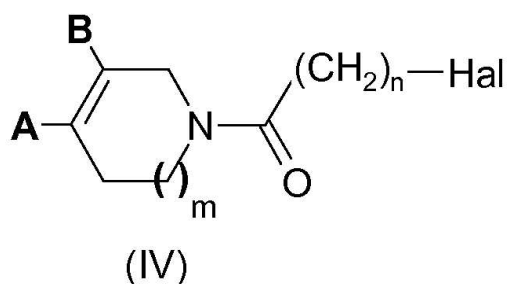
[0030] De acordo com a invenção, podem-se preparar os compostos de fórmula geral (I), segundo o processo que se segue.

Esquema 1:

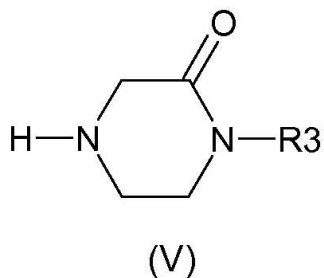


[0031] Os compostos de fórmula (I), em que A, B, m, n, R3 são

tais como definidos anteriormente podem ser preparados por reação de um composto de fórmula (IV), tal como definido acima, com um composto de fórmula (V), tal como definido acima, segundo métodos conhecidos do técnico, tais como descritos em WO03/104225. Mais particularmente, o processo de preparação dos compostos de fórmula (I) compreende a reação de um composto de fórmula (IV):



em que A, B, m e n são definidos como em fórmula geral (I) e Hal representa um átomo de halogênio, por exemplo, o cloro; e de um composto de fórmula geral (V):



em que R3 é definido como em fórmula geral (I) em presença de uma base, em um solvente tal como descrito em WO 03/104225. Assim, a título de base, podem-se citar as bases orgânicas, tais como a trietil amina, a N,N-di-isopropil amina, a di-isopropil-etilamina (DPEA), ou a N-metil-morfolina, ou os carbonatos ou bicarbonatos de metal alcalino, tal como o carbonato de potássio, o carbonato de sódio, ou o bicarbonato de sódio e na ausência ou em presença de um iodeto de metal alcalino, tal como o iodeto de potássio, ou o iodeto de sódio. A reação é feita favoravelmente em um solvente tal como a acetonitrila, a N,N-dimetil formamida (DMF), a N-metil pirrolidona (NMP), o tolueno ou o propan-2-

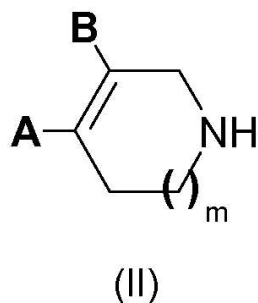
ol, a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente. Por temperatura ambiente, entende-se uma temperatura compreendida entre 5 e 25 °C. A título de exemplo, a reação pode ser feita em presença de bicarbonato de sódio, de iodeto de sódio, em um solvente tal como o DMF. A reação é preferencialmente conduzida em um reator de micro-ondas.

[0032] Nos produtos de fórmula geral (I) assim obtidos, R, R1, R2, R4, R5, R6 e R7 podem ser modificados por tratamentos comumente utilizados pelo técnico, como, por exemplo, por hidrólise de um grupo para dar um grupo carboxílico.

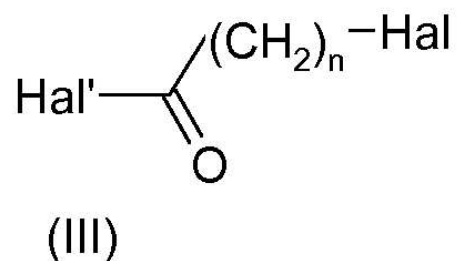
[0033] Os sais de adição a um ácido dos compostos de fórmula geral (I) podem ser obtidos por adição do ácido apropriado ao composto de fórmula (I) sob a forma de base livre.

[0034] Os compostos de fórmula (IV), em que R1 e R2 são tais como definidos para os compostos de fórmula (I), podem ser preparados por reação de um compostos de fórmula (II) com um composto de fórmula (III), segundo métodos conhecidos do técnico, por exemplo, em presença de uma base de um solvente, tal como descrito em WO 03/104225.

[0035] Mais particularmente, os compostos de fórmula (IV) podem ser obtidos por reação de um composto correspondente de fórmula (II):



m que A, B e m são definidos como em fórmula geral (I); eventualmente sob a forma de sal de adição a um ácido, e de um composto de fórmula (III):

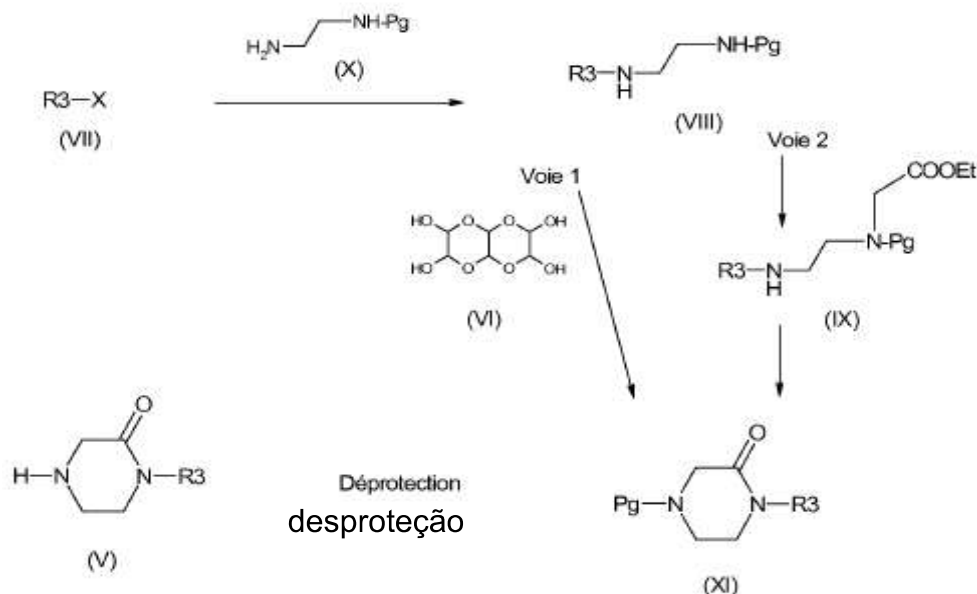


em que n e Hal são tais como definido em fórmula (IV) e Hal' representa um átomo de halogênio, idêntico ou diferente. De preferência, Hal' representa um átomo de cloro.

[0036] Essa reação é feita geralmente em presença de uma base, tal como a trietilamina, a N,N-di-isopropiletilamina ou a N-metilmorfolina, em um solvente, tal como o diclorometano, o clorofórmio, o tetra-hidrofurano, o dioxano ou uma mistura desses solventes e a uma temperatura compreendida entre 0 °C e a temperatura ambiente. Os compostos de fórmula (II) e (III) estão geralmente disponíveis comercialmente ou podem ser preparados segundo métodos conhecidos do técnico.

[0037] Os compostos de fórmula (V), em que R3 é tal como definido na fórmula (I), são preparados segundo métodos conhecidos do técnico. Eles podem ser preparados, por exemplo, segundo o processo que se segue:

Esquema 2:



[0038] Mais particularmente, o composto de fórmula (V) pode ser preparado a partir de um composto de fórmula (XI) correspondente, em que R3 é tal como definido em fórmula (I) e Pg representa um grupo protetor do átomo de nitrogênio, tal como benzila. Essa reação pode ser feita por aplicação ou adaptação de qualquer método conhecido do técnico; geralmente, essa reação é feita em meio ácido, em presença de um catalisador, tal como o Pd/C.

[0039] O composto de fórmula (XI) pode ser obtido a partir de um composto de fórmula (VIII) em que R3 é tal como definido em fórmula (I) e Pg representa um grupo protetor, em presença de um composto de fórmula (VI). Geralmente, essa reação é feita à temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e a temperatura de ebulição da mistura reacional podendo compreender a água.

[0040] De forma alternativa, o composto de fórmula (XI) pode ser obtido a partir de um composto de fórmula (IX) por reação com hidretos alcalinos em solventes inertes, tais como o tolueno, a dimetil formamida ou dimetil sulfóxido à temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e a temperatura de ebulição da mistura reacional.

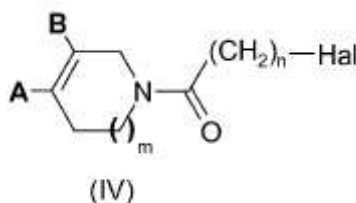
[0041] O composto de fórmula (IX) pode ser obtido a partir de um composto de fórmula (VIII) por reação com o bromo ou o cloro acetato de etila em solventes, tais como o butanol ou a acetona em presença de uma base, tal como o carbonato de potássio à temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e a temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e a temperatura de ebulição da mistura reacional.

[0042] O composto de fórmula (VIII) pode ser obtido a partir de um composto de fórmula (VII), em que R3 é tal como definido na fórmula (I) e X representa um átomo de halogênio, tal como o cloro, em presença de um composto de fórmula (X), em que Pg representa um grupo protetor tal como definido em fórmula (VIII). Geralmente, essa

reação é conduzida à temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e a temperatura de ebulição da mistura reacional.

[0043] Eventualmente, o processo, de acordo com a invenção, compreende a etapa posterior que consiste em isolar o produto dessejado obtido.

[0044] Segundo um outro de seus aspectos, a invenção tem também por objetos compostos de fórmula (IV).



em que A, B, m e n são definidos como em fórmula geral (I) e Hal representa um átomo de halogênio, por exemplo, o cloro; no estado de bases ou de sais de adição a ácidos.

[0045] Esses compostos são úteis como intermediários de síntese dos compostos de fórmula (I).

[0046] Os compostos de partida e os reagentes, nos esquemas 1 e 2, quando seu número de preparação não é descrito, estão disponíveis no comércio ou descritos na literatura, ou podem ser preparados segundo métodos que são aí descritos ou que são conhecidos do técnico.

[0047] Os exemplos seguintes descrevem a preparação de certos compostos, de acordo com a invenção. Esses exemplos não são limitativos e apenas ilustram a presente invenção. Os números dos compostos exemplificados remetem àqueles dados na tabela a seguir, que ilustra as estruturas químicas e as propriedades físicas de alguns compostos, de acordo com a invenção.

[0048] A HPLC foi efetuada por meio de um sistema TermoElétron LCQ Deca XP Max equipado com um detector de espectrometria de massa com alçapão de íons, assim como um detector de barra de diodos.

[0049] As condições de análise por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa (LC/UV/MS) são as seguintes:

- *sistema cromatográfico A*

- Eluente A = H₂O + 0,01 % TFA

- Eluente B = CH₃CN

- Gradiente de 98 % de A a 95 % de B em 10 minutos, depois purificação por 95 % de B durante 5 minutos.

- Vazão 0,5 ml/minuto; temperatura 40 °C

- Injeção de 2 µL de solução a 0,1 mg/ml em uma mistura CH₃CN: H₂O = 9 : 1

- *sistema cromatográfico B*

- purificador A = H₂O + 0,05 % TFA

- Purificador B = CH₃CN + 0,035 % TFA

- Gradiente de 98 % de A a 95 % de B em 12 minutos, depois purificação por 95 % de B durante 3 minutos.

- Vazão 0,7 ml/ minuto; temperatura 40 °C

- injeção de 2 µl de solução a 0,1 mg/ml em uma mistura CH₃CN: H₂O = 9 : 1

- *sistema cromatográfico C*

- Eluente A = tampão acetato de amônio a 5mM, pH 6.5

- Eluente B = CH₃CN

- Gradiente de 98 % de A a 95 % de B em 10 minutos, depois purificação por 95 % de B durante 5 minutos.

- Vazão 0,5 ml/minutos; temperatura 40 °C

- Injeção de 2 µL de solução a 0,1 mg/ml em uma mistura CH₃CN : H₂O = 9: 1

[0050] Os produtos são detectados em UV a 220 nm.

[0051] As colunas utilizadas são C18 com uma granulometria em 2 e 4 µm, de preferência de 3,5 µm.

[0052] Para a parte espectrometria de massa:

- modo de ionização: eletrospray positivo (API-ES polaridade +)

- Varredura de 120 a 1500 uma

[0053] Os espectros de ressonância magnética nuclear do próton (RMN ^1H) foram registrados nas seguintes condições:

- a) a 500 MHz sobre um aparelho Bruker equipado com um console Avance III;

- b) a 400 MHz sobre um aparelho Bruker equipado com um console Avance I;

[0054] Os deslocamentos químicos são levados em ppm em relação à frequência TMS.

[0055] Todos os espectros foram registrados à temperatura de 40 °C.

[0056] As abreviaturas utilizadas para caracterizar os sinais são os seguintes: s = singular, bs = singular amplo, m = múltiplo, BM = múltiplo amplo, d = dobro, bd = duplo amplo, t = triplo, q = quádruplo

* = não integrável por causa da interferência com um pico largo devido à água

** = não integrável por causa da interferência com um pico devido ao solvente RMN.

2Xm = dois múltiplos perfeitamente superpostos.

Preparação 1

Cloridrato de 1-(5- trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina-2-ona

[0057] Aquece-se a 135 °C durante 6 horas em um balão 10 g de 2-cloro -5-(trifluorometil)- piridina (composto de fórmula (VII)) e 40,5 ml de N-benziletilenodiamina (composto de fórmula (X)). Derrama-se na água e extrai-se com o acetato de etila. Seca-se e evapora-se sob vácuo; o bruto assim obtido é purificado por cromatografia rápida. O produto isolado (composto de fórmula (VIII)), 14 g, é solubilizado em 200 ml de uma solução a 2N de HCl. São acrescentados 30 g de di-hidrato de glioxal trimérico (composto VI) e deixa-se agitar à

temperatura ambiente durante 72 horas. Extrai-se com o acetato de etila. Seca-se e evapora-se sob vácuo; o bruto assim obtido é purificado por cromatografia rápida. O produto isolado (composto de fórmula (XI)), 10 g, é solubilizado em 450 ml de etanol, depois são acrescentados 15 ml de uma solução de isopropanol saturado com HCl e 3 g de Pd/C a 10 %. Deixa-se reagir sob fluxo de hidrogênio durante 4 horas à temperatura de 40 °C. Filtra-se e evapora-se sob vácuo e são obtidos 3 g do composto do título (composto de fórmula (V)) PF 205 – 207 °C.

Preparação 2

Cloridrato do 1-(5- metil-piridin-2-il)-piperazina -2-ona

[0058] Aquece-se a 135 °C durante 5 horas em um balão 4,7 g de 2-cloro -5-metil- piridina (compostos de fórmula (VII)) e 27,5 ml de N-benziletilenodiamina (compostos de fórmula (X)). Derrama-se na água e extrai-se com o acetato de etila. Seca-se e evapora-se sob vácuo; o bruto assim obtido é purificado por cromatografia rápida. Um produto de 3,6 g é isolado (compostos de fórmula (VIII)).

[0059] 1,5 g desse produto é solubilizado em 3 ml de butanol. É acrescentado 0,85 g de carbonato de potássio e 1,05 g de bromo acetato de etila e aquece-se à temperatura de refluxo durante 3 horas. Derrama-se na água e extrai-se com o acetato de etila. Seca-se e evapora-se sob vácuo; o bruto assim obtido (2 g) é purificado por cromatografia rápida. O produto isolado (composto de fórmula (IX)), 1 g é em seguida solubilizado em tolueno, depois essa solução é acrescentada lentamente sob fluxo de nitrogênio a uma suspensão de 0,25 g de hidreto de sódio a 60 % (NaH) em 25 ml de tolueno. Aquece-se à temperatura de refluxo durante 2 horas. Derrama-se na água e extrai-se com o acetato de etila. Seca-se e evapora-se sob vácuo.

[0060] É obtido 0,6 g de bruto sob a forma de óleo (composto de fórmula (IX) que se solubiliza em 25 ml de etanol, depois se

acrescenta 1,5 ml de uma solução de isopropanol saturado com HCl e 0,3 g de Pd/C a 10 %. Deixa-se reagir sob fluxo de hidrogênio durante 4 horas à temperatura de 40 °C. Filtra-se e evapora-se sob vácuo e obtém-se 0,3 g do composto do título (composto de fórmula (V)).

Preparação 3:

2-cloro-1-[4-[3-trifluorometil-4-cloro-fenil]-1-[3,6-di-hidro-1(2H)-piridinil]-1-etanona

[0061] Resfria-se a 0 °C do cloridrato de 4-[3-(trifluorometil)-4-cloro-fenil]-3,6-di-hidro-1(2H)-piridina (composto de fórmula (II)) (3,94 g) e 3,8 ml de trietil amina em 33,5 ml de diclorometano. Acrescenta-se gota a gota do cloreto de 2-cloro acetila (composto de fórmula (III)) e deixa-se durante 1 hora e 30 minutos sob agitação. Acrescenta-se água e extrai-se o diclorometano. A fase orgânica é secada sobre Na₂SO₄, filtrada e evaporada sob vácuo.

[0062] São obtidos 4,2 g do composto sob a forma sólida amorfa. (composto de fórmula (IV)).

EXEMPLO 1:

Composto nº 1: 4-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-di-hidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona e seu cloridrato

[0063] Aquece-se em um reator de micro-ondas a 180 °C durante 30 minutos, uma mistura de composto da preparação 3 (0,49 mg) de composto da preparação 1 (0,4 mg), de carbonato de potássio (0,41 g) de iodeto de sódio (0,45 g) em 7 ml de dimetilformamida. A mistura reacional é derramada na água e extraída ao acetato de etila. A fase orgânica é secada sobre Na₂SO₄, filtrada e evaporada para dar 700 mg de bruto sob a forma de óleo. Purifica-se por cromatografia sobre coluna de sílica-gel, purificando-se por uma mistura ciclo-hexano / acetato de etila = 1/1. Prepara-se o cloridrato por adição de uma solução de ácido clorídrico no isopropanol. São obtidos 200 mg do

composto do título.

[0064] $M+H^+ = M/z$ 547. δ (ppm, dmso-d6): 2,55 (bs, **); 2,63 (m, **); 3,43-3,54 (m, 2H); 3,65 (m, *); 3,75 (m, 1H); 3,96 (bs, 2H); 4,18 (m, 6H); 6,40 (bs, 1H); 7,72 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 7,74–7,80 (m, 1H), 7,80–7,85 (m, 1H), 8,21 (d, $J = 9\text{Hz}$, 1H); 8,26 (dd, $J_1 = 9\text{Hz}$, $J_2 = 2\text{Hz}$, 1H); 8,88 (s, 1H).

EXEMPLO 2:

Composto nº 2: 4- {2-[4- (4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6- di-hidro-2H-piridin -1-il] -2-oxo- etil} -1- (5- metil-piridin -2-il)-piperazin-2-ona e seu cloridrato

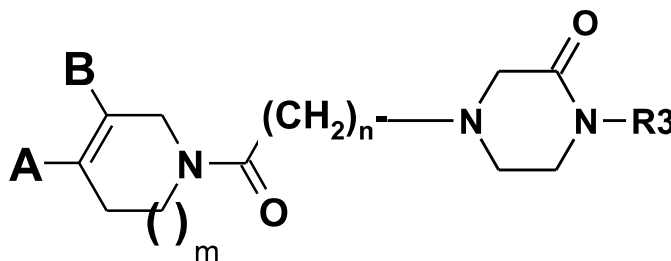
[0065] Operando-se conforme descrito no exemplo 1, mas utilizando-se o composto da preparação 2, em vez do composto da preparação 1, obtém-se o composto do título .

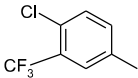
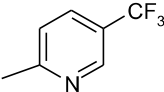
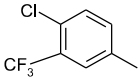
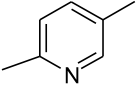
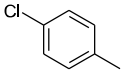
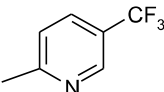
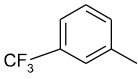
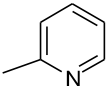
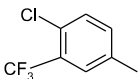
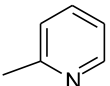
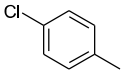
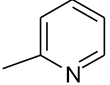
[0066] $M+H^+ = m/z$ 493 (Aparelho a), δ (ppm, dmso-d6): 2,32 (s, 3H), 2,56 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 3,10 – 3,60 (m, *), 3,64 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 4,05 – 4,51 (m, 6H), 6,41 (m, 1H), 7,69 (dd, $J = 8,4$ e $2,0\text{Hz}$, 1H), 7,73 (d, $8,5\text{Hz}$, 1H), 7,75 – 7,81 (m, 2H), 7,83 (bd, $J = 9,3\text{Hz}$, 1H), 8,31 (bd, $J = 2\text{Hz}$, 1H).

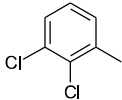
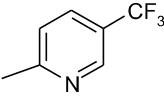
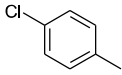
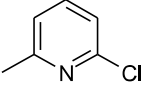
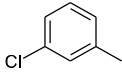
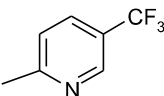
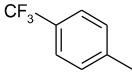
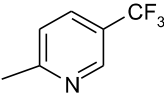
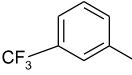
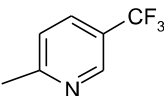
[0067] A tabela que se segue ilustra as estruturas químicas e as propriedades físicas de alguns exemplos de compostos, de acordo com a invenção. Nessa tabela:

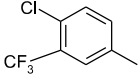
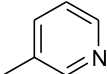
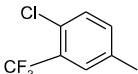
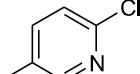
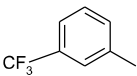
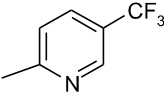
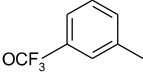
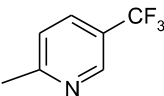
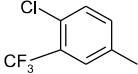
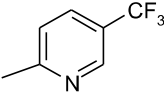
- na coluna "sal", "-" representa um composto sob a forma de base livre, enquanto que "HCl" representa um composto sob a forma de cloridrato.

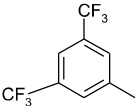
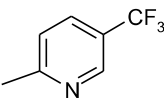
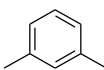
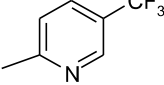
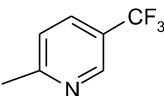
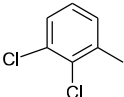
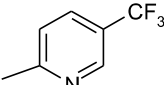
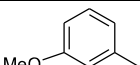
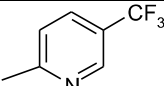
Tabela



N°	A	B	m	R3	n	Sal	Mp	LCMS
1		H	1		1	HCl	210-211	MH+ 547 r.t.7.6 Método o A
2		H	1		1	HCl	236-239	MH+ 493 r.t. 6.5 Método A
3		H	1		1	--	141-143	MH+ 479 r.t. 7.9 Método C
4		H	1		1	--	104-106	MH+ 445 r.t. 5.4 Método A
5		H	1		1	HCl	160-163	--
6		H	1		1	--	112-115	MH+ 411 r.t. 5.4 Método A

N°	A	B	m	R3	n	Sal	Mp	LCMS
7		H	1		1	--	145- 146	MH+ 513 r.t. 6.9 Método A
8		H	1		1	HCl	180- 181	MH+ 445 r.t. 7.2 Método A
9		H	1		1	HCl	147- 151	MH+ 479 r.t. 7.3 Método A
10		H	1		1	--	150- 152	MH+ 513 r.t. 7.9 Método C
11		H	1		1	Oxilato	161- 163	MH+ 513 r.t. 6.8 Método A

N°	A	B	m	R3	n	Sal	Mp	LCMS
12		H	1		1	--	--	M+ = 479 r.t. 5.7 Método A
13		H	1		1	fumarato	--	M+ = 513 r.t. 6.5 Método A
14	H		1		1	Oxilato	172- 173	M+ = 513 r.t. 6.9 Método B
15		H	1		1	Oxilato	165- 166	M+ = 529 r.t. 7.1 Método A
16		H	0		1	--	210- 211	M+ = 533 r.t. 7.0 Método A

Nº	A	B	m	R3	n	Sal	Mp	LCMS
17		H	1		1	Oxilato	160-161	M+ = 581 r.t. 8.1 Método C
18		H	1		1	--	130-131	M+ = 459 r.t. 7.2 Método C
19		H	1		1	--	140-142	M+ = 445 r.t. 6.0 Método A
20	H		1		1	Oxilato	177-178	M+ = 513 r.t. 6.6 Método A
21	H		1		1	Oxilato	194-195	M+ = 475 r.t. 5.9 Método A

[0068] Os compostos, de acordo com a invenção, constituíram o objeto de estudos bioquímicos.

Cultura celular:

[0069] A cepa SH-SY-5Y (neuroblastoma humano) é cultivada

classicamente em um meio de cultura DMEM (do inglês Dulbecco's Modified Eagle's Médium) (Gibco BRL, França), do piruvato de sódio (1 mM) e da glutamina (4 mM) em frascos de cultura recobertos de colágeno (Becton Dicjkinson, FRACA).

[0070] A cepa mãe SK-N-BE (neuroblastoma humano) e o clone Bep 75, expressando de maneira estável a forma total do receptor p75^{NTR} humano (SK-N-BE Bep 75) são cultivados classicamente em um meio de cultura RPMI contendo SVF (5 %), piruvato de sódio (1 mM) e glutamina (4 mM). Para as células SK-N-Be Bep 75, acrescenta-se a higromicina (200 µl/20 ml meio) como agente de seleção.

Estudo da ligação do ¹²⁵I NGF ao receptor p75^{NTR}

[0071] O estudo da ligação do NGF (o fator de crescimento neuronal rádio-marcado ao iodo-125, Amersham – 2000 Ci/mmol) é realizado sobre uma suspensão celular da cepa SK-N-BE Bep 75 em acordo com o método descrito Weskamp (Neuron, 1991, 6, 649-663). A ligação não específica é determinada pela medida da ligação total após uma hora de pré-incubação com as células a 37 °C em presença de NGF não rádio-marcado (1 µM). A ligação específica é calculada por diferença entre a medida da ligação total e a medida da ligação não específica. As experiências de competição são realizadas, utilizando-se uma concentração em NGF-iodado (¹²⁵I NGF) de 0,3 nM. As concentrações inibidoras de 50% (Cl₅₀) da fixação de ¹²⁵I NGF ao receptor p75^{NTR} dos compostos, de acordo com a invenção, são fracas e variam de 10⁻⁶ a 10⁻¹¹ M.

[0072] Os compostos de fórmula (I) apresentam uma atividade nesse teste com Cl₅₀ que varia de 10⁻⁶ a 10⁻¹¹M.

[0073] Por exemplo, os compostos dos exemplos nº 3 e 1 mostraram respectivamente uma Cl₅₀ de 0,1 nM e 5,2 nM.

[0074] Estudo da dimerização do receptor p75^{NTR} independentemente de seu ligante .

[0075] O estudo da dimerização do receptor $p75^{NTR}$ é realizado sobre uma suspensão celular da cepa SK-N-BE Bep 75. As células ($2,5 \times 10^4$ célula/poço) são dispostas em poços (placa de 96 poços) durante 24 horas, depois pré-incubadas durante 1 hora a 37°C em presença ou não dos compostos, de acordo com a invenção. Acrescenta-se em seguida o que flutua, oriundo de cultura de células humanas de origem renal HEK293 expressando, após 48 horas de transfecção, e secretando uma forma solúvel do receptor $p75^{NTR}$ (parte extracelular do receptor) acoplada a uma fosfatase alcalina, isto à concentração final de 10 nM. A quantificação da ligação específica do receptor solúvel $p75^{NTR}$ ao receptor presente sobre célula SK-N-BE Bep 75 é determinada pela medida da atividade enzimática da fosfatase alcalina após incubação das células durante 1 hora a 37°C em presença do que flutua. Após filtragem e transferência dos filtros em placas de 24 poços, a atividade da fosfatase alcalina é determinada por acréscimo de substrato quimioluminescente CDP-Star (ready-to-use, Roche). As concentrações inibidoras de 50 % (CI_{50}) da dimerização do receptor $p75^{NTR}$ dos compostos, de acordo com a invenção, são fracas e variam de 10^{-6} a 10^{-11}M .

[0076] Por exemplo, os compostos dos exemplos nº 1, 2 e 3 mostraram respectivamente das CI_{50} de 1,34 nM, 3,88 nM e 0,11 nM.

Medida da apoptose

[0077] As células (cepas de neuroblastomas humanos SH-SY-5Y e SK-N-BE Bep 75) são instaladas em caixas de Pétri de 35 mm de diâmetro (Biocat collagenI, (10^5 célula/poços) em um meio de cultura apropriado contendo 5 % de SVF durante 24 horas. O meio de cultura é em seguida eliminado, as células são enxaguadas com PBS (do inglês Dulbecco's Phosphate buffered saline), depois se acrescenta seja o meio fresco contendo 5% de SVF, seja o meio contendo o NGF (à concentração de 10 ng/ml), seja o peptídeo beta-amiloide (A β 1-40) (à concentração de 10 μM), isto em presença ou não dos compostos,

de acordo com a invenção. As taxas de apoptose são medidas durante 48 horas após os tratamentos no caso da cepa SH-SY-5Y, e 24 horas, após no caso da cepa SK-N-BE Bep 75 por quantificação das histonas citoplásmicas associados aos fragmentos de ADN (cell death detecção ELISA, Boehringer Mannheim, Alemanha). As taxas de apoptose são expressas em quantidade de oligonucleossomas / 10^5 células. Cada valor corresponde à média de 9 pontos experimentais repartidos em 3 experiências independentes.

[0078] Os compostos de fórmula (I) apresentam uma atividade inibidora da apoptose induzida pelo NGF com CI_{50} que varia de 10^{-6} a 10^{-11} M. Por exemplo, o composto do exemplo nº 1 mostrou uma CI_{50} de 1,61 nM e o composto do exemplo nº 5 mostrou uma CI_{50} de 52 nM.

[0079] Assim, a fixação dos compostos, de acordo com a invenção, no receptor $p75^{NTR}$ se traduz, por um lado, no nível bioquímico pela inibição da dimerização do receptor induzido pelas neurotrofinas, ou independentemente do ligante, e, por outro lado, a nível celular pela inibição do efeito proapoptótico mediado pelo receptor $p75^{NTR}$.

[0080] Assim, segundo um dos objetos da presente invenção, os compostos de fórmula (I) apresentam uma atividade muito interessante de inibição da dimerização do receptor $p75^{NTR}$ independentemente de seu ligante.

[0081] Os compostos, de acordo com a invenção, podem, portanto, ser utilizados para a preparação de medicamentos, em particular de medicamentos destinados a prevenir ou a tratar qualquer patologia na qual o receptor $p75^{NTR}$ é implicado.

[0082] Assim, segundo um outro de seus aspectos, a invenção tem por objetos medicamentos que compreendem um composto de fórmula (I), ou um sal de adição deste a um ácido farmacêuticamente aceitável.

[0083] De acordo com um outro de seus aspectos, a invenção tem

por objeto um composto de fórmula (I) ou um sal de adição deste a um ácido farmaceuticamente aceitável para a prevenção ou o tratamento das patologias a seguir indicadas.

[0084] Assim, os compostos, de acordo com a invenção, podem ser utilizados, no homem ou no animal, no tratamento ou na prevenção de diferentes afecções p75^{NTR} dependentes, tais como as doenças neurodegenerativas centrais e periféricas como a demência senil, a epilepsia, o Mal de Alzheimer, o Mal de Parkinson, a Coreia de Huntington, a síndrome de Down, as doenças com príon, a amnésia, a esquizofrenia, a depressão, o transtorno bipolar; a esclerose lateral amiotrófica, a esclerose em placas; as afecções cardiovasculares como os danos cardíacos pós-isquêmicos, as cardiomiopatia, o infarto de miocárdio, a insuficiência cardíaca, a isquemia cardíaca, o infarto cerebral; as neuropatias periféricas (de origem diabética, traumatismo ou iatrogênico); os danos no nervo óptico e na retina (degenerescência do pigmento retiniano, glaucoma); a isquemia retinal; a degenerescência macular; o traumatismos da medula espinhal e os traumatismos cranianos: a aterosclerose; as estenoses; os distúrbios da cicatrização; a alopecia.

[0085] Os compostos, de acordo com a invenção, podem também ser utilizados no tratamento dos cânceres como aquele do pulmão, da tireoide, do pâncreas, da próstata, do intestino delgado e do cólon, do seio, no tratamento dos tumores, das metástases e leucemias.

[0086] Os compostos, de acordo com a invenção, podem também ser utilizados no tratamento dos distúrbios respiratórios como a inflamação pulmonar, a alergia e a asma, a bronco-pneumopatia crônica obstrutiva.

[0087] Os compostos, de acordo com a invenção, podem também ser utilizados no tratamento da dor cutânea (da pele, tecidos subcutâneos e órgãos associados), somática, visceral (no nível do sistema circulatório, respiratório, gastrointestinal, ou genito-urinário) e

neurológica.

[0088] Os compostos, de acordo com a invenção, podem ser utilizados no tratamento das dores crônicas neuropáticas e inflamatórias e no tratamento das doenças autoimunes, como a poliartrite reumatoide.

[0089] Os compostos, de acordo com a invenção, podem também ser utilizados no tratamento das doenças como a espondilartrite anquilosante, o reumatismo psoriásico, a psoríase em placas.

[0090] Os compostos, de acordo com a invenção, podem ser utilizados no tratamento das fraturas ósseas, no tratamento ou na prevenção das doenças ósseas como a osteoporose.

[0091] Assim, a presente invenção tem por objeto um composto de fórmula (I), segundo a invenção, para prevenir ou tratar qualquer patologia na qual o receptor p75^{NTR} é implicado ou mais particularmente as patologias tais como indicadas acima.

[0092] De acordo com um outro de seus aspectos, a presente invenção refere-se às composições farmacêuticas compreendendo, como princípio ativo, um composto, de acordo com a invenção. Essas composições farmacêuticas contêm uma dose eficaz de pelo menos um composto, de acordo com a invenção, ou um sal farmacêuticamente aceitável desse composto, assim como pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável.

[0093] Os referidos excipientes são escolhidos segundo a forma farmacêutica e o modo de administração desejado, dentre os excipientes habituais que são conhecidos do técnico.

[0094] Nas composições farmacêuticas da presente invenção para a administração oral, sublingual, subcutânea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica ou retal, o princípio ativo de fórmula (I) acima, ou seu sal pode ser administrado sob a forma unitária de administração, em mistura com excipientes

farmacêuticos clássicos, nos animais e nos seres humanos para a prevenção ou o tratamento dos distúrbios ou doenças acima.

[0095] As formas unitárias de administração apropriadas compreendem as formas por via oral, tais como os comprimidos, as cápsulas moles ou duras, os pós, os grânulos e as soluções ou suspensões orais, as formas de administração sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inalação, as formas de administração tópica, parenteral, tal como transdérmica, subcutânea, intramuscular ou intravenosa, as formas de administração retal e os implantes. Para a aplicação tópica, podem-se utilizar os compostos, de acordo com a invenção, em cremes, géis, pomadas ou loções.

[0096] A título de exemplo, uma forma unitária de administração de um composto, de acordo com a invenção, sob a forma de comprimido pode compreender os seguintes compostos:

Composto, de acordo com a invenção	50,0 mg
Manitol	223,75 mg0
Croscarmellose sódica	6,0 mg
Amido de milho	15,0 mg
Hidróxipropil–metilcelulose	2,25 mg
Estearato de magnésio	3,0 mg

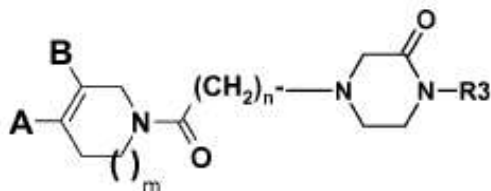
[0097] A dose de princípio ativo administrada por dia pode atingir 0,01 a 100 mg/kg, em uma ou várias ingestões, preferencialmente 0,02 a 50 mg/kg. Em geral, a dose diária do composto da invenção será a dose eficaz a mais fraca do composto capaz de produzir um efeito terapêutico.

[0098] Pode haver casos particulares em que dosagens mais elevadas ou mais fracas são apropriadas; essas dosagens não saem do âmbito da invenção. Segundo a prática habitual, a dosagem apropriada a cada paciente é determinada pelo médico, segundo o modo de administração, o peso e a resposta do referido paciente.

[0099] A presente invenção, segundo um outro de seus aspectos, se refere também a um método de tratamento das patologias acima indicadas que compreende a administração, em um paciente, de uma dose eficaz de um composto, de acordo com a invenção, ou um de seus sais farmacologicamente aceitáveis.

REIVINDICAÇÕES

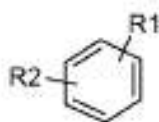
1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (I):



em que:

- m representa 0 ou 1;

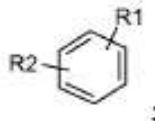
- A representa:



e B representa um átomo de hidrogênio

ou

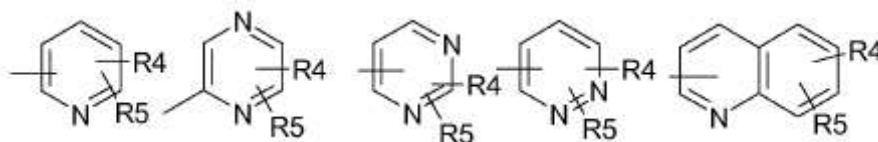
A representa um átomo de hidrogênio e B representa:



- R_1 e R_2 , idênticos ou diferentes, representam independentemente um átomo de hidrogênio ou de halogênio, um grupo C1-4 alquila, C1-4 fluoroalquila, C1-2 perfluoroalquila, C1-4 alcóxi ou um grupo trifluorometóxi;

- n é 1 ou 2;

- R_3 representa um grupo de fórmula:



em que R_4 e R_5 , idênticos ou diferentes, ficam situados em quaisquer posições disponíveis, e representam independentemente um átomo de hidrogênio ou de halogênio, uma hidroxila, um grupo C1-4 alquila, C1-4 fluoroalquila, C1-2 perfluoroalquila, C1-4

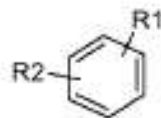
alcóxi, um grupo trifluorometóxi, um grupo ciano, um grupo COOH, CONH₂, CONR₆R₇ ou NHCOR;

- R, R₆ e R₇ representam uma C₁-C₆ alquila; ou sais farmaceuticamente aceitáveis.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R₄ e R₅, idênticos ou diferentes, ficam situados sobre quaisquer posições disponíveis, e representam independentemente CONH₂, CONR₆R₇ ou NHCOR; ou sais farmaceuticamente aceitáveis.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

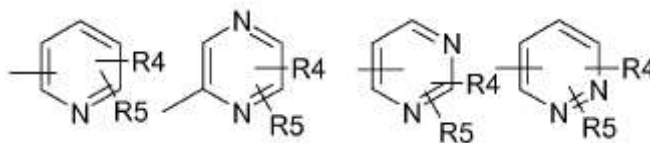
- m representa 1;
- A representa:



e B representa um átomo de hidrogênio;

- R₁ e R₂, idênticos ou diferentes, representam independentemente um átomo de hidrogênio ou de halogênio, um grupo C₁-4 alquila, C₁-4 fluoroalquila, C₁-2 perfluoroalquila, C₁-4 alcóxi ou um grupo trifluorometóxi;

- n é 1 ou 2;
- R₃ representa um grupo de fórmula:



em que R₄ e R₅, idênticos ou diferentes, ficam situados sobre quaisquer posições disponíveis, e representam independentemente um átomo de hidrogênio ou de halogênio, uma hidroxila, um grupo C₁-4 alquila, C₁-4 fluoroalquila, C₁-2- perfluoroalquila, C₁-4 alcóxi, um grupo trifluorometóxi, um grupo ciano, um grupo COOH;

ou sais farmaceuticamente aceitáveis.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que R1 é diferente de H, ou sais farmaceuticamente aceitáveis.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R1 está em posição -2-, -3-, ou -4- e representa um átomo de cloro, um radical CF3 e R2 representa um hidrogênio ou um 3- ou 4-Cl, ou sais farmacêuticamente aceitáveis.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R3 representa uma 2-piridinila ou uma 2-pirimidinila, cada uma substituída por R4 e R5 tais como definidos na reivindicação 1, ou sais farmaceuticamente aceitáveis.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que $n = 1$, ou sais farmaceuticamente aceitáveis.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que:

R1 representa o 3-CF3;

R2 representa o 4-cloro;

R3 representa um resíduo 2-piridila substituída em 5 por um CF3 e $n = 1$,

no estado de base ou de sais de adição a ácidos.

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que é escolhido dentre:

- composto nº 1: 4-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-di-hidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;

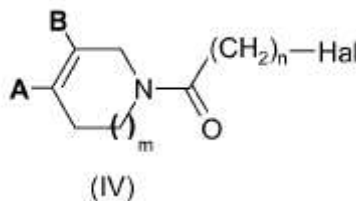
- composto nº 2: 4-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-di-hidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-1-(5-metil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;

- composto n° 3: 4-{2-[4-(4-cloro-fenil)-3,6-di-hidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;
- composto n° 4: 4-{2-oxo-2-[4-(3-trifluorometil-fenil)-3,6-di-hidro -2H-piridin-1-il]-etil}-1-piridin-2-il-piperazin-2-ona;
- composto n° 5: 4-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-di-hidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-1-piridin-2-il-piperazin-2-ona;
- composto n° 6: 4-{2-[4-(4-cloro-fenil)-3,6-di-hidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-1-piridin-2-il-piperazin-2-ona;
- composto n° 7: 4-{2-[4-(2,3-dicloro-3-fenil)-3,6-di-hidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;
- composto n° 8: 4- {2-[4-(4-cloro-fenil)-3,6-di-hidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-1-(6-cloro-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;
- composto n° 9: 4- {2-[4-(3-cloro-3-fenil)-3,6-di-hidro -2H-piridin-1-il]-2-oxo- etil}-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;
- composto n° 10: 4-{2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-3,6-di-hidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;
- composto n° 11: 4-{2-[4-(3-trifluorometil-fenil)-3,6-di-hidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;
- composto n° 12: 4-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-di-hidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-1-piridin-3-il)-piperazin-2-ona;
- composto n° 13: 1-(6-cloro-piridin-3-il)-4-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-di-hidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-piperazin-2-ona;
- composto n° 14: 4-{2-oxo-2-[5-(3-trifluorometil-fenil)-3,6-di-hidro-2H-piridin-1-il]-etil}-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;
- composto n° 15: 4-{2-oxo-2-[5-(3-trifluorometoxil-fenil)-3,6-di-hidro-2H-piridin-1-il]-1-piridin-2-il-piperazin-2-ona;
- composto n° 16: 4-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-2-oxo- etil}-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)piperazin-2-ona;
- composto n° 17: 4-{2-[4- (3,5bis-trifluorometil-fenil)-3,6-di-hidro -2H-piridin-1-il]-2-oxo- etil}-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-

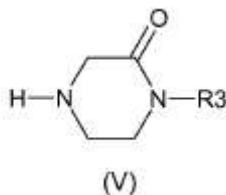
piperazin-2-ona;

- composto nº 18: 4-{2-[4-(3-metil-fenil)-3,6-di-hidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;
 - composto nº 19: 4-{2-[4-fenil-3,6-di-hidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;
 - composto nº 20: 4-{2-oxo-2-[5-(2,3-diclorofenil)-3,6-di-hidro-2H-piridin-1-il]-etil}-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;
 - composto nº 21: 4-{2-oxo-2-[5-(3-metóxi-fenil)-3,6-di-hidro-2H-piridin-1-il]-etil}-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;
- ou sais farmaceuticamente aceitáveis.

10. Processo de preparação do composto de fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, em que A, B, m, n, R₃ são tais como definidos anteriormente, caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de reação de um composto de fórmula (IV):

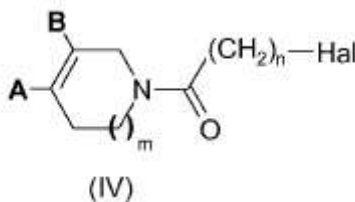


em que A, B, m e n são definidos como em fórmula geral (I) e Hal representa um átomo de halogênio,
e de um composto de fórmula geral (V):



em que R₃ é definido como em fórmula geral (I) em presença de uma base.

11. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (IV)



em que A, B, m e n são definidos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9 e Hal representa um átomo de halogênio;

com exceção da 2-cloro-1-[4-(2-metoxifenil)-3,6-di-hidro-2H-piridin-1-il]-etanona, da 2-cloro-1-[4-(4-bromofenil)-3,6-di-hidro-2H-piridin-1-il]-etanona e da 1-(3-bromopropionil)-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina; no estado de base ou de sais de adição a ácidos.

12. Medicamento, caracterizado pelo fato de que compreende o composto de fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, ou um sal de adição desse composto a um ácido farmaceuticamente aceitável.

13. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende o composto de fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, ou um sal farmaceuticamente aceitável, assim como pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

14. Composto de fórmula geral (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento destinado à prevenção ou ao tratamento de doenças neurodegenerativas centrais e periféricas, a demência senil, a epilepsia, o Mal de Alzheimer, o Mal de Parkinson, a Coreia de Huntington, a síndrome de Down, as doenças com príon, a amnésia, a esquizofrenia, a depressão, o transtorno bipolar, a esclerose lateral amiotrófica, a esclerose em placas, as afecções cardiovasculares, os danos cardíacos pós-isquêmicos, as cardiomiopatias, o infarto do miocárdio, a insuficiência cardíaca, a isquemia cardíaca, o infarto cerebral; as neuropatias periféricas, os danos no nervo óptico e na retina, degenerescência do pigmento retiniano, glaucoma, a isquemia retinal, a

degenerescência macular, os traumatismos da medula espinhal, os traumatismos cranianos, a aterosclerose, as estenose, os distúrbios da cicatrização, a alopecia, os cânceres, os tumores, as metástases, as leucemias, os distúrbios respiratórios, a inflamação pulmonar, a alergia, a asma, a broncopneumopatia crônica obstrutiva, a dor cutânea, somática, visceral, e neurológica, as dores crônicas neuropáticas e inflamatórias, as doenças autoimunes, a poliartrite reumatoide, a espondilartrite anquilosante, o reumatismo psoriásica, a psoríase em placas, as fraturas ósseas, as doenças ósseas, a osteoporose.

15. Composto de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que tem a capacidade de inibir a dimerização do receptor p75NTR independentemente de seu ligante.

16. Uso do composto de fórmula geral (I) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de ser na preparação de uma composição farmacêutica destinada à prevenção ou ao tratamento de doenças neurodegenerativas centrais e periféricas, a demência senil, a epilepsia, o Mal de Alzheimer, o Mal de Parkinson, a Coreia de Huntington, a síndrome de Down, as doenças com príon, a amnésia, a esquizofrenia, a depressão, o transtorno bipolar, a esclerose lateral amiotrófica, a esclerose em placas, as afecções cardiovasculares, os danos cardíacos pós-isquêmicos, as cardiomiopatias, o infarto do miocárdio, a insuficiência cardíaca, a isquemia cardíaca, o infarto cerebral; as neuropatias periféricas, os danos no nervo óptico e na retina, degenerescência do pigmento retiniano, glaucoma, a isquemia retinal, a degenerescência macular, os traumatismos da medula espinhal, os traumatismos cranianos, a aterosclerose, as estenose, os distúrbios da cicatrização, a alopecia, os cânceres, os tumores, as metástases, as leucemias, os distúrbios respiratórios, a inflamação pulmonar, a alergia, a asma, a broncopneumopatia crônica obstrutiva, a dor cutânea, somática, visceral, e neurológica, as dores crônicas

neuropáticas e inflamatórias, as doenças autoimunes, a poliartrite reumatoide, a espondilartrite anquilosante, o reumatismo psoriásica, a psoríase em placas, as fraturas ósseas, as doenças ósseas, a osteoporose.