



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

(21) **PI0710792-7 A2**

(22) Data de Depósito: 25/04/2007
(43) Data da Publicação: 21/06/2011
(RPI 2111)



(51) *Int.Cl.:*

C07D 405/12 2006.01
A61K 31/444 2006.01
A61P 25/16 2006.01
A61P 25/18 2006.01
A61P 25/22 2006.01
A61P 25/24 2006.01

(54) Título: **COMPOSTO, MEDICAMENTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA COMBINADA, USO DE UM COMPOSTO, USO DE UMA PREPARAÇÃO COMBINADA, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS.**

(30) Prioridade Unionista: 02/05/2006 EP 06113393.0

(73) Titular(es): Solvay Pharmaceuticals B.V.

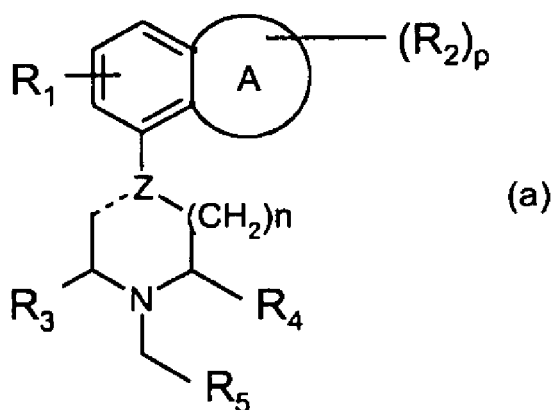
(72) Inventor(es): Arnoldus H. J. Herremans, Cathaline Den Besten, Gerrit A. Barf, Jan Zorgdrager, Johan Antoine Bakker, Marcel P.M. Van Aar, Peter H. Van Amsterdam

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007054048 de 25/04/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/128694 de 15/11/2007

(57) Resumo: COMPOSTO, MEDICAMENTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA COMBINADA, USO DE UM COMPOSTO, USO DE UMA PREPARAÇÃO COMBINADA, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS. A invenção diz respeito a N-óxidos de certos derivados de piridilmetilpiperazina e piridilmetilpiperidina, como alternativas ou como "pró-medicamentos" de seus respectivos compostos precursores, a composições farmacêuticas contendo estes N-óxidos, a métodos para prepará-los, e a métodos para preparar as composições. A invenção diz respeito a N-óxidos de compostos tendo a fórmula (a), em que os símbolos têm os significados dados na descrição, e em que o átomo de nitrogênio oxidado pode ser o átomo de nitrogênio no anel piridila de R_5 , ou o átomo de nitrogênio no anel piperidina (quando Z seja a carbono) ou qualquer um dos átomos de nitrogênio no anel piperidina (quando Z seja nitrogênio), ou tanto o átomo de nitrogênio conectado a R_5 através de um grupo de metileno, quanto o átomo de nitrogênio no anel piridila de R_5 , e tautômeros, estereoisômeros, seus sais, hidratos e solventes farmacologicamente aceitáveis. A invenção também diz respeito aos usos de tais N-óxidos e composições, particularmente para a fabricação de um medicamento útil no tratamento de afecções ou doenças do sistema nervoso central causadas por perturbações em qualquer dos sistemas dopaminérgicos ou serotoninérgicos, por exemplo o mal de Parkinson, agressão, distúrbios da ansiedade, autismo, vertigem, depressão, perturbações da cognição ou da memória e, em particular, a esquizofrenia e outros distúrbios psicóticos.



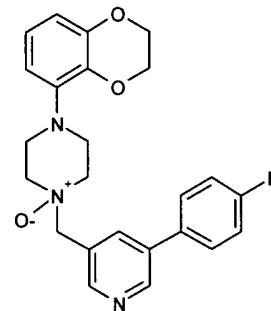
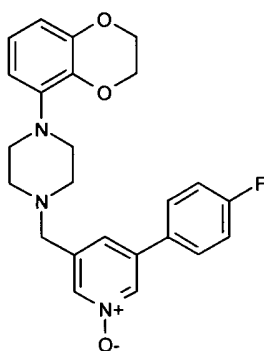
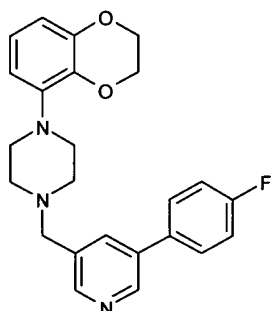
“COMPOSTO, MEDICAMENTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA COMBINADA, USO DE UM COMPOSTO, USO DE UMA PREPARAÇÃO COMBINADA, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS”

5	ÍNDICE	Página
	Título da Invenção	1
	Índice	1
	Fundamentos da invenção	1
	Descrição detalhada da invenção	4
10	Definições dos termos químicos e outros	11
	EXEMPLOS	15
	Exemplo 1: Métodos analíticos	15
	Exemplo 2: Síntese de compostos específicos	16
	Exemplo 3: Formulações usadas em estudos de animais	22
15	Exemplo 4: Métodos Farmacológicos	22
	Exemplo 5: Resultados dos testes farmacológicos	24
	Exemplo 6: Preparações farmacêuticas	30
	Referências, patentes e pedidos de patentes citados	33
	Reivindicações	1
20	Resumo	1

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Os derivados de piridilmetilpiperazina e piridilmetilpiperidina psicotrópicos são apresentados na EP 0 908 458. Entre outros compostos, a patente apresenta 3-[[4-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-5-il)-1-piperazinil]metil]-
 25 5-(4-fluorofenil)piridina, também conhecida como SLV312, um antagonista do receptor da dopamina-D₂ e um agonista do receptor da serotonina 5-HT_{1A}, em experiências clínicas, como um antipsicótico atípico. Os estudos do metabolismo em seres humanos revelaram que um dos principais metabólitos

da SLV313 é seu N-óxido de piridina. Isto foi surpreendente tendo em vista que este N-óxido não pôde ser demonstrado no plasma de ratos e de cães dosados com o composto em estudos toxicológicos. N-óxido de piperazina da SLV313 não foi detectado como um metabólito do composto no ser humano nem em qualquer das espécies de animais usados nos estudos de toxicologia.



3-[[4-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-5-il)-1-piperazinil]metil]-5-(4-fluorofenil)-piridina,

1-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-5-il)-4-[[5-(4-fluorofenil)-1-óxido-3-piridinil]-metil]-piperazina

10 *1-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-5-il)-4-[[5-(4-fluorofenil)-3-piridinil]-metil]-4-óxido-piperazina*

(respectivamente SLV313, seu N-óxido de piridina e seu N-óxido de piperazina)

Os N-óxidos são conhecidos desde 1894. Nesse meio tempo, é muito bem conhecido que os N-óxidos são metabólitos de muitas aminas terciárias, e na maioria dos casos são também intermediários entre as aminas terciárias e seus análogos N-desalquilados. A maioria, mas nem todos, dos medicamentos de amina terciária, dá origem a N-óxidos. Este é, por exemplo, o caso da morfina, imipramina, promazina, cinarizina e nicotina, para citar apenas uns poucos. Quanta N-oxidação ocorre varia das quantidades de traço até uma conversão quase quantitativa. Alguns N-óxidos foram apresentados como sendo mais potentes do que suas aminas terciárias correspondentes. O exemplo mais famoso destes é o clordiazepóxido (Librium®), um dos

medicamentos mais freqüentemente usados na medicina psiquiátrica e na medicina geral. Em muitos mais casos, entretanto, os N-óxidos foram observados serem menos potentes do que suas aminas terciárias correspondentes, e a N-oxidação é mais comumente considerada como sendo desativação metabólica. Embora os N-óxidos sejam facilmente reduzidos a suas aminas terciárias correspondentes por meios químicos, no corpo humano isto acontece em graus variáveis. Alguns N-óxidos sofrem conversão redutiva quase quantitativa às aminas terciárias correspondentes e em outros casos a conversão é uma mera reação de traço ou se acha completamente ausente (Bickel, 1969). Assim, a formação dos N-óxidos e de suas aminas terciárias é imprevisível. Uma vez formados, os N-óxidos pode ser *mais ativos* do que suas aminas terciárias correspondentes, *menos ativos* ou mesmo completamente *inativos*. Os N-óxidos podem ser reduzidos às aminas terciárias correspondentes, ou não. Quando eles o são, a reação pode ser um mero traço ou quase quantitativa.

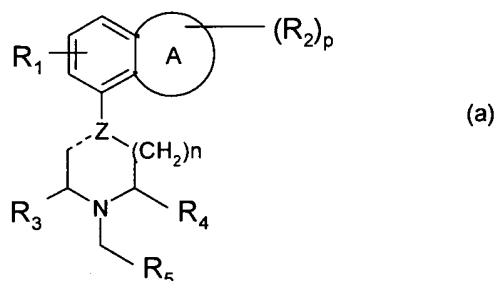
Desde Paracelsus (*'Sola dosis facit venereum'*) é geralmente aceito que os efeitos terapêuticos, bem como os tóxicos, dos medicamentos, são relacionados à sua concentração nos sítios alvos relevantes. Tendo em vista que, de um modo geral, estes últimos não são facilmente acessíveis, os níveis de plasma sanguíneo são usados como aproximações das concentrações relevantes dos medicamentos. Durante o desenvolvimento do medicamento, uma janela de concentrações plasmáticas adequadas é definida fornecendo um limite inferior ou regulando a eficácia, e uma faixa superior em que os efeitos colaterais começam a tornar-se evidentes. Nas situações ideais, as duas concentrações acham-se tão separadas que é fácil administrar o medicamento de um modo que seja eficaz, que ainda não dê origem a efeitos colaterais. Na realidade, as situações são quase nunca ideais, e a maioria dos medicamentos apresenta efeitos colaterais. Na maioria dos casos, a ocorrência de efeitos colaterais pode estar ligada a concentrações plasmáticas de pico que excedem

o nível inferior associado com a ocorrência dos efeitos colaterais. Quando dados oralmente em formulações padrão, a SLV313 produz concentrações plasmáticas de pico resultando em alguns efeitos colaterais indesejáveis. Este fenômeno, devido às concentrações plasmáticas de pico observadas após a dosagem oral, foi completamente inesperado, tendo em vista que ele não ocorre em qualquer das espécies animais usadas nos estudos toxicológicos. O problema pode ser superado por regimes de doses especiais ou por formulações sofisticadas de liberação lenta da SLV313. Outra solução pode ser um composto diferente. Um com um perfil farmacológico idêntico, mas com um perfil farmacocinético muito mais favorável.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

In vitro, os N-óxidos de piridina da SLV313, ou seus análogos, são aproximadamente equipotentes com seus compostos precursores e, dependendo da via de administração, também *in vivo* eles oferecem as mesmas possibilidades terapêuticas como apresentadas por estes compostos (EP 0 908 458). Os N-óxidos formados pela oxidação dos N-átomos terciários dos anéis de piperazina ou de piperidina, são virtualmente inativos *in vitro*. Entretanto, após a administração oral, eles atuam como pró-medicamentos. Eles são rapidamente convertidos em seus compostos precursores.

A presente invenção diz respeito a N-óxidos dos compostos da fórmula geral (a):



em que:

- A representa um grupo heterocíclico de 5 a 7 átomos no anel compreendendo 1 a 3 heteroátomos do grupo O, N e S.
- R₁ é hidrogênio ou flúor,

- R₂ é alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄ ou um grupo oxo, e p é 0, 1 ou 2,
 - Z representa carbono ou nitrogênio, e a linha tracejada é uma
 ligação única quando Z é nitrogênio, e uma ligação única ou dupla quando Z é
 carbono,

5 - R₃ e R₄ independentemente são hidrogênio ou alquila C₁₋₄,
 - n tem o valor 1 ou 2,
 - R₅ é 2-piridila, 3-piridila ou 4-piridila substituídos na posição
 meta em relação à ponte de metileno com um grupo Y, e opcionalmente
 substituídos por (R₆)_q,

10 - Y é fenila, furanila ou tienila, cujos grupos podem ser
 substituídos por 1 a 3 substituintes do grupo hidróxi, halogênio, CF₃, alcóxi
 C₁₋₄, alquila C₁₋₄, ciano, aminocarbonila, mono- ou dialquil C₁₋₄-
 aminocarbonila,

 - R₆ é halogênio, hidróxi, alcóxi C₁₋₄ ou alquila C₁₋₄, e q é 0, 1,
 15 2 ou 3,

 em que o átomo de nitrogênio oxidado pode ser o átomo de
 nitrogênio no anel piridila de R₅, ou o átomo de nitrogênio no anel piperidina
 (quando Z seja carbono) ou qualquer um dos átomos de nitrogênio no anel
 piperazina (quando Z seja nitrogênio), ou tanto o átomo de nitrogênio
 20 conectado a R₅ através de um grupo de metileno, quanto o átomo de
 nitrogênio no anel piridila de R₅, e tautômeros, estereoisômeros, sais, hidratos
 e solvatos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. Os N-óxidos da
 presente invenção podem ser substancialmente livres de 3-[[4-(2,3-diidro-1,4-
 benzodioxin-5-il)-1-piperazinil]-metil]-5-(4-fluorofenil)piridina.

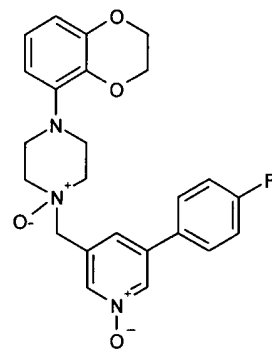
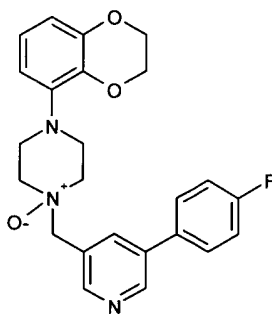
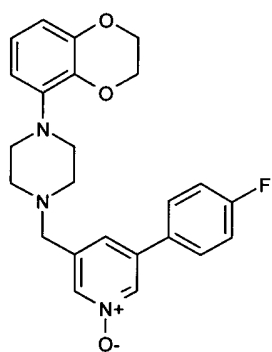
25 A invenção diz respeito a racematos, misturas de
 diastereômeros e estereoisômeros individuais dos compostos tendo a fórmula
 (a), bem como a hidratos e seus solventes. Sais farmaceuticamente aceitáveis
 podem ser obtidos com o uso de procedimentos padrão bem conhecidos na
 técnica, por exemplo pela mistura de um composto da presente invenção com

um ácido adequado, por exemplo um ácido inorgânico ou um ácido orgânico.

Compostos preferidos de acordo com a invenção são os N-óxidos dos compostos da fórmula (a), em que o átomo de nitrogênio oxidado é o átomo de nitrogênio no anel piridila de R₅, os ‘N-óxidos de piridina’ dos
 5 N-óxidos dos compostos de fórmula (a), e tautômeros, estereoisômeros, sais, hidratos e solvatos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

Também preferidos são os N-óxidos dos compostos da fórmula (a) em que o átomo de nitrogênio oxidado é o átomo de nitrogênio conectado a R₅ através de um grupo de metileno, e tautômeros,
 10 estereoisômeros, sais, hidratos e solvatos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

Os mais preferidos são 1-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-5-il)-4-[[5-(4-fluorofenil)-1-óxido-3-piridinil]metil]-piperazina, 1-(2,3-diidro-1,4-benzo-dioxin-5-il)-4-[[5-(4-fluorofenil)-3-piridinil]-metil]-4-óxido-piperazina
 15 e 4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-1-[5-(4-fluorofenil)-1-óxi-piridin-3-ilmetil]-piperazina-1-óxido, respectivamente o ‘N-óxido de piridina’, o ‘N-óxido de piperazina’ e o ‘bis-N-óxido’ de 3-[[4-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-5-il)-1-piperazinil]-metil]-5-(4-fluorofenil)piridina (SLV313), representados pelas fórmulas:



20 Os N-óxidos dos compostos da invenção da fórmula geral (a), assim como os seus sais farmacologicamente aceitáveis, têm atividade antagonística do receptor da dopamina-D₂ e atividade agonística do receptor 5-HT_{1A}. Eles são úteis no tratamento do mal de Parkinson, da agressão, dos

distúrbios de ansiedade, do autismo, vertigem, depressão, perturbações da cognição ou da memória e, em particular, da esquizofrenia e de outros distúrbios psicóticos.

A invenção também inclui:

- 5 composições farmacêuticas para tratar, por exemplo, de um distúrbio ou condição tratável pela antagonização dos receptores da dopamina D_2 e/ou ativação dos receptores 5-HT_{1A}, as composições compreendendo um N-óxido de um composto de fórmula (a) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um carreador farmaceuticamente aceitável;
- 10 métodos de tratar de um distúrbio ou condição tratável por antagonização dos receptores da dopamina- D_2 e/ou ativação dos receptores 5-HT_{1A}, os métodos compreendendo administrar a um mamífero em necessidade de tal tratamento, um N-óxido de um composto da fórmula (a) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável;
- 15 composições farmacêuticas para tratar, por exemplo, de distúrbio ou condição selecionado(a) do grupo consistindo do mal de Parkinson, agressão, distúrbios da ansiedade, autismo, vertigem, depressão, perturbações da cognição ou da memória e, em particular, esquizofrenia e outros distúrbios psicóticos;
- 20 métodos de tratar de distúrbio ou condição selecionado(a) do grupo consistindo nos distúrbios aqui listados, os métodos compreendendo administrar a um mamífero em necessidade de tal tratamento um N-óxido de um composto da fórmula (a), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável;
- 25 composições farmacêuticas para tratar do mal de Parkinson, agressão, distúrbios da ansiedade, autismo, vertigem, depressão, perturbações da cognição ou da memória e, em particular, esquizofrenia e outros distúrbios psicóticos, as composições compreendendo um N-óxido de um composto de fórmula (a) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um carreador farmaceuticamente aceitável;

métodos para tratar do mal de Parkinson, agressão, distúrbios da ansiedade, autismo, vertigem, depressão, perturbações da cognição ou da memória e, em particular, esquizofrenia, e outros distúrbios psicóticos, o método compreendendo administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento, um N-óxido de um composto de fórmula (a) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

A invenção também fornece o uso de um N-óxido de um composto de acordo com a fórmula (a), ou um sal deste, para a fabricação de medicamento.

A invenção ainda diz respeito a terapias combinadas, em que um composto da invenção, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, ou uma composição ou formulação farmacêuticas compreendendo um composto da invenção, é administrado simultânea ou seqüencialmente, ou como uma preparação combinada com outro agente ou agentes terapêuticos, para tratar de uma ou mais das condições listadas. Esse(s) outro(s) agente(s) pode(m) ser administrado(s) antes, simultaneamente ou em seguida à administração dos compostos da invenção.

A invenção também provê compostos, composições farmacêuticas, kits e métodos para tratar do mal de Parkinson, da agressão, dos distúrbios de ansiedade, autismo, vertigem, depressão, perturbações da cognição ou da memória e, em particular, da esquizofrenia e de outros distúrbios psicóticos, o método compreendendo administrar a um paciente em necessidade de tal tratamento, um N-óxido de um composto da fórmula (a) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Os compostos da invenção possuem atividade antagonística do receptor da dopamina-D₂ e agonística do receptor 5-HT_{1A}. As atividades (ant)agonísticas dos compostos da invenção são facilmente demonstradas, por exemplo, com o uso de um ou mais dos ensaios aqui descritos ou conhecidos na técnica.

A invenção também provê métodos de preparar os compostos da invenção e os intermediários usados nesses métodos.

Os compostos da presente invenção podem conter um ou mais centros assimétricos e podem, assim, ocorrer como racematos e misturas racêmicas, enantiômeros únicos, misturas diastereoméricas, e diastereômeros individuais.

Dependendo da natureza dos vários substituintes, a molécula pode ter centros assimétricos adicionais. Cada um de tais centros assimétricos produzirá independentemente dois isômeros ópticos. Todos os isômeros e diastereômeros ópticos possíveis, em misturas e como compostos puros ou parcialmente purificados, pertencem a esta invenção. A presente invenção compreende todas essas formas isoméricas destes compostos. A fórmula (a) apresenta a estrutura da classe de compostos sem estereoquímica preferida. As sínteses independentes destes diastereômeros, ou suas separações cromatográficas, podem ser obtidas como conhecido na técnica, mediante modificação apropriada da metodologia aqui apresentada. Sua estereoquímica absoluta pode ser determinada pela cristalografia de raios-X de produtos cristalinos ou intermediários cristalinos, os quais sejam derivados, se necessário, com um reagente contendo um centro assimétrico de configuração absoluta conhecida. As misturas racêmicas dos compostos podem ser separadas nos enantiômeros individuais mediante métodos bem conhecidos na técnica, tais como o acoplamento de uma mistura racêmica de compostos a um composto enantiomericamente puro para formar uma mistura diastereomérica, seguido pela separação dos diastereômeros individuais por métodos padrão, tais como a cristalização fracionária ou a cromatografia. O acoplamento com frequência consiste da formação de sais com o uso de um ácido ou base enantiomericamente puros, por exemplo o ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico e/ou o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico. Os derivados diastereoméricos podem então ser convertidos nos enantiômeros puros

mediante clivagem do resíduo quiral adicionado. A mistura racêmica dos compostos pode também ser separada diretamente pelos métodos cromatográficos, com a utilização das fases estacionárias quirais: Métodos bem conhecidos na técnica. Alternativamente, qualquer enantiômero de um composto pode ser obtido pela síntese estereosseletiva com o uso de materiais de partida opticamente puros ou reagentes de configuração conhecida, mediante métodos bem conhecidos na técnica.

Os isômeros cis e trans dos N-óxidos de um composto de fórmula (a) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, também pertencem à invenção, e isto também se aplica aos tautômeros de N-óxidos dos compostos de fórmula (a) ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Algumas das formas cristalinas para os compostos podem existir como polimorfos: como tais, pretendendo-se que pertençam à invenção. Além disso, alguns dos compostos podem formar solvatos com água (isto é, hidratos), ou solventes orgânicos comuns. Tais solvatos também se situam dentro do escopo desta invenção.

N-óxidos, isotopicamente rotulados, de um composto de fórmula (a) ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, incluindo N-óxidos de N-óxidos dos compostos de fórmula (a) isotopicamente rotulados a serem detectáveis por PET ou SPECT, também se incluem dentro do escopo da invenção. O mesmo se aplica a N-óxidos dos compostos de fórmula (a) rotulados com [^{13}C]-, [^{14}C]-, [^3H]-, [^{18}F]-, [^{125}I]- ou outros átomos isotopicamente enriquecidos, adequados para os estudos da ligação do receptor ou do metabolismo.

A descoberta da possibilidade de que os metabólitos de N-óxidos de certos derivados de piridilmetilpiperazina e piridilmetilpiperidina sejam úteis como alternativas ou como “pró-medicamentos” de seus respectivos compostos precursores, oferece possibilidades de se usar estes compostos como alternativas, com as vantagens clínicas de uma duração de

ação prolongada e uma concentração plasmática de pico embotada, levando a um perfil intensificado de efeitos colaterais. Assim, em algumas formas de realização da presente invenção, os compostos da presente invenção podem ser fornecidos substancialmente livres do composto precursor 3-[[4-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-5-il)-1-piperazinil]metil]-5-(4-fluorofenil)piridina (SLV-313). Por substancialmente livres denota-se que o composto da presente invenção contém menos do que cerca de 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, 10 %, 1 %, 0,5 %, ou está, dentro de limites detectáveis, isento de 3-[[4-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-5-il)-1-piperazinil]metil]-5-(4-fluorofenil)piridina (SLV-313) como uma impureza. As composições farmacêuticas que contêm N-óxidos de SLV-313, que sejam substancialmente isentas de SLV-313, são previstas de acordo com a presente invenção.

DEFINIÇÕES DOS TERMOS QUÍMICOS E OUTROS

O termo ‘alquila’ refere-se a radicais de hidrocarbonetos saturados retos ou ramificados. ‘Alquila C₁₋₃’ significa metila, etila, n-propila ou isopropila, e ‘alquila C₁₋₄’ significa metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, 2-butila, isobutila ou 2-metil-n-propila. ‘Halo’ ou “Halogênio” significam cloro, flúor, bromo ou iodo; ‘hetero’, como em ‘heteroarila, heteroaromático’ etc. significa contendo um ou mais átomos de N, O ou S. ‘Heteroalquila’ inclui grupos alquila com heteroátomos em qualquer posição, assim incluindo grupos alquila N-ligados, O-ligados ou S-ligados. Os termos “óxi”, “tio” e “carbo”, como aqui usados como parte de outro grupo, respectivamente referem-se a um átomo de oxigênio, um átomo de enxofre e um grupo carbonila (C=O), servindo como ligador entre dois grupos, tais como, por exemplo, hidroxila, oxialquila, tioalquila, carboxialquila etc. O termo “amino”, como aqui usado sozinho, ou como parte de outro grupo, refere-se a um átomo de nitrogênio que pode ser ou terminal, ou um ligador entre dois outros grupos, em que o grupo pode ser uma amina primária, secundária ou terciária (dois átomos de hidrogênio ligados ao átomo de

nitrogênio, um átomo de hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio e nenhum átomo de hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio, respectivamente).

Com referência aos substituintes, o termo “independentemente” significa que, quando mais do que um de tais substituintes são possíveis, eles podem ser os mesmos ou diferentes um do outro. Para fornecer uma descrição mais concisa, algumas das expressões quantitativas dadas neste relatório descritivo não são qualificadas com a expressão “cerca de”. Fica entendido que, quer a expressão “cerca de” seja usada explicitamente ou não, cada quantidade aqui fornecida pretende referir-se ao valor real dado, e também pretende referir-se à aproximação a tal valor dado que deve razoavelmente ser pressuposto com base na experiência comum na técnica, incluindo as aproximações devidas às condições experimentais e/ou de medição para tal valor dado. Na totalidade desta descrição e das reivindicações deste relatório descritivo, a palavra “compreende” e suas variações tais como “compreendendo” e “compreende”, não intentam excluir outros aditivos, componentes, números inteiros ou etapas. O termo “composição”, como aqui usado, inclui um produto compreendendo ingredientes especificados nas quantidades ou proporções predeterminadas, bem como qualquer produto que resulte, direta ou indiretamente, de combinação dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas. Em relação às composições farmacêuticas, este termo inclui um produto compreendendo um ou mais ingredientes ativos, e um carreador opcional contendo ingredientes inertes, bem como qualquer produto que resulte, direta ou indiretamente, da combinação, complexação ou agregação de quaisquer dois ou mais dos ingredientes, ou da dissociação de um ou mais dos ingredientes, ou de outros tipos de reações ou interações de um ou mais dos ingredientes. Em geral, as composições farmacêuticas são preparadas pela colocação uniforme e íntima do ingrediente ativo em associação com um carreador líquido ou um carreador sólido finamente dividido, e depois, se

necessário, formar o produto na formulação desejada. A composição farmacêutica inclui bastante do composto objeto ativo para produzir o efeito desejado após o progresso ou a condição das doenças. Conseqüentemente, as composições farmacêuticas da presente invenção incluem qualquer
5 composição produzida pela mistura de um composto da presente invenção e um carreador farmaceuticamente aceitável.

Dentro do contexto deste pedido, a expressão “preparação combinada” compreende tanto combinações genuínas, significando um N-óxido de um composto de fórmula (a) ou um seu sal farmaceuticamente
10 aceitável, e outros medicamentos fisicamente combinados em uma preparação tal como um tablete ou fluido de injeção, bem como um ‘kit-de-partes’, compreendendo um N-óxido de um composto de fórmula (a) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e SLV313 ou outro medicamento nas formas de dosagem separadas, junto com instruções para uso, opcionalmente com outros
15 meios para facilitar a complacência com a administração dos compostos componentes, por exemplo rótulo ou desenhos. Com as combinações genuínas, a farmacoterapia, por definição, é simultânea. Os conteúdos do ‘kit-de-partes’ podem ser administrados ou simultaneamente ou em diferentes intervalos de tempo. A terapia, sendo ou concomitante ou seqüencial, será
20 dependente das características dos outros medicamentos usados, características como o começo e a duração da ação, níveis plasmáticos, depuração etc., bem como da doença, seu estágio e características do paciente individual.

Por “farmaceuticamente aceitável” denota-se que o
25 carreador, o diluente ou o excipiente devem ser compatíveis com os outros ingredientes da formulação, e não deletérios ao seu receptor. Dose: A afinidade dos compostos da invenção quanto aos receptores da dopamina-D₂ e 5-HT_{1A} foi determinada como descrito abaixo. Da afinidade de ligação medida para um dado composto de fórmula (a), pode-

se estimar uma dose eficaz teórica mais baixa. Em uma concentração do composto igual a duas vezes o valor K_i medido, quase 100 % dos receptores provavelmente serão ocupados pelo composto. Pela conversão dessa concentração para miligrama do composto por quilograma do

5 paciente, obtém-se uma dose eficaz teórica mais baixa, supondo-se biodisponibilidade ideal. As considerações farmacocinéticas, farmacodinâmicas, e outras, podem alterar a dose realmente administrada a um valor mais elevado ou mais baixo. A dose do composto a ser

10 administrado dependerá da indicação pertinente, da idade, do peso e do sexo do paciente, e pode ser determinada por um médico. A dosagem preferivelmente se situará na faixa de 0,01 mg/kg a 10 mg/kg. A dose diária típica dos ingredientes ativos varia dentro de uma ampla faixa e dependerá dos vários fatores, tais como a indicação pertinente, a via de

15 administração, a idade, o peso e o sexo do paciente, e pode ser determinada por um médico. Em geral, as dosagens orais e parenterais situar-se-ão na faixa de 0,1 a 1.000 mg por dia dos ingredientes ativos totais. A expressão “quantidade terapeuticamente eficaz”, como aqui

20 usada, refere-se a uma quantidade de um agente terapêutico para tratar ou prevenir uma condição tratável pela administração de uma composição da invenção. Essa quantidade é a quantidade suficiente para apresentar uma

25 resposta terapêutica, preventiva ou benéfica em um sistema tecidual, animal ou humano. O efeito pode incluir, por exemplo, o tratamento ou a prevenção das condições listadas neste relatório. A quantidade eficaz precisa para um paciente dependerá da estatura e da saúde do paciente, da

natureza e extensão da condição que esteja sendo tratada, das recomendações do profissional de tratamento (pesquisador, veterinário, doutor em medicina ou outros clínicos), e da terapêutica, ou combinação de terapêuticas, selecionadas para administração. Assim, não é útil especificar uma quantidade eficaz exata de antemão. A expressão “sal

farmaceuticamente aceitável” refere-se àqueles sais que sejam, dentro do escopo e do julgamento médico idôneo, adequados para uso em contato com os tecidos dos seres humanos e dos animais inferiores, sem as indevidas toxicidade, irritação, resposta alérgica, etc., e sejam

5 comensuráveis com uma relação razoável de benefício/risco. Os sais farmaceuticamente aceitáveis são bem conhecidos na técnica. Eles podem ser preparados *in situ* quando finalmente se isolam e purificam os compostos da invenção, ou separadamente pela reação deles com bases ou ácidos não tóxicos farmaceuticamente aceitáveis, incluindo as bases

10 inorgânicas ou orgânicas e os ácidos inorgânicos ou orgânicos. O termo “tratamento”, como aqui usado, refere-se a qualquer tratamento de um mamífero, preferivelmente da condição ou doença de um ser humano, e inclui: (1) prevenir a doença ou condição contra sua ocorrência em um paciente predisposto à doença, mas ainda não diagnosticado como tendo

15 essa doença, (2) inibir a doença ou condição, isto é, interromper seu desenvolvimento, (3) atenuar a doença ou condição, isto é, fazer com que a condição regrida, ou (4) acabar com os sintomas da doença. Como aqui usada, a expressão “terapia médica” inclui regimes profiláticos, diagnósticos e terapêuticos realizados *in vivo* ou *ex vivo* em seres

20 humanos ou outros animais. O termo “paciente”, como aqui usado, refere-se a um animal, preferivelmente um mamífero, o mais preferível um ser humano, que tenha sido o objeto de tratamento, observação ou experiência.

EXEMPLOS

25

EXEMPLO 1

MÉTODOS ANALÍTICOS

Cromatografia Líquida - Espectrometria De Massa (Lc-MS)

O sistema de LC-MS consiste de 2 microbombas série 200 Perkin Elmer. As bombas são conectadas uma com a outra por um misturador

em t_e de 50 µl, conectado a um autoamostrador Gilson 215. O método é como segue:

	etapa	tempo total	fluxo (µl/min.)	A(%)	B(%)
	0	0	2000	95	5
5	1	1,8	2000	0	100
	2	2,5	2000	0	100
	3	2,7	2000	95	5
	4	3,0	2000	95	5

A = 100 % de Água com 0,025 % de HCOOH e NH₄HCOO, pH ± 3

10 B = 100 % de ACN com 0,025 % de HCOOH

O autoamostrador tem uma alça de injeção de 2 µl. O autoamostrador é conectado a uma coluna Waters Atlantis C18 de 30*4,6 mm com partículas de 3 µm. A coluna é termo-estabelecida em um forno de coluna série 200 Perkin Elmer em 40°C. A coluna é conectada a um medidor UV série 200 Perkin Elmer com uma célula de fluxo de 2,7 µl. O comprimento de onda é estabelecido em 254 nm. O medidor UV é conectado a um espectrômetro de massa Sciex API 150EX. O espectrômetro de massa tem os seguintes parâmetros: Faixa de exploração: 150 a 900 a.m.u.; polaridade: positiva; modo de exploração: perfil; resolução Q1: UNIT; 15 dimensão da etapa: 0,10 a.m.u.; tempo por exploração: 0,500 seg.; NEB: 10; CUR: 10; IS: 5200; TEM: 325; DF: 30; FP: 225 e EP: 10. O detector de dispersão da luz é conectado ao Sciex API 150. O detector de dispersão da luz é um Sedere Sedex 55 operando em 50°C e 3 bar de N₂. O sistema completo é controlado por um powermac G3.

25

EXEMPLO 2

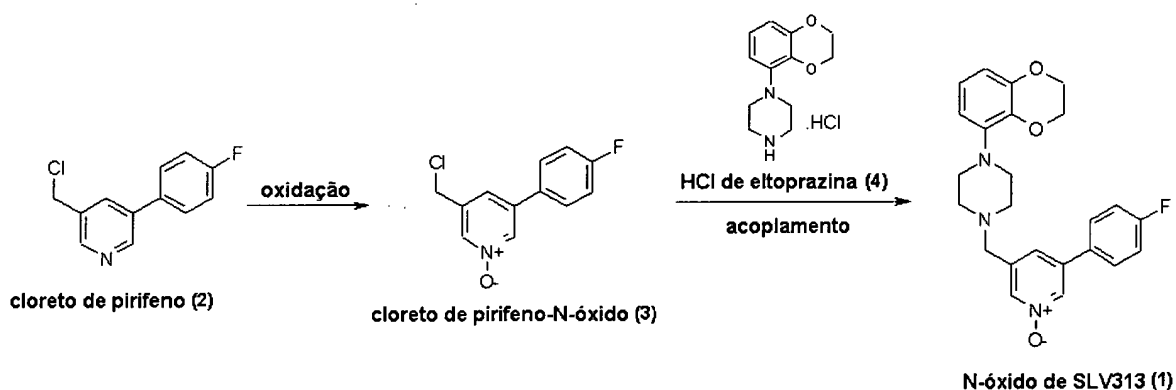
SÍNTESES DE COMPOSTOS ESPECÍFICOS

Os compostos específicos cuja síntese é descrita abaixo se destinam a ilustrar ainda a invenção em mais detalhes e, portanto, não são considerados restringirem o escopo da invenção, sob qualquer hipótese.

Outras formas de realização da invenção serão evidentes àqueles habilitados na técnica, a partir da consideração do relatório descritivo e da prática da invenção aqui apresentada. Fica entendido, assim, que o relatório descritivo e os exemplos devem ser considerados apenas como exemplos.

5 1-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-5-il)-4-[[5-(4-fluorofenil)-1-
óxido-3-piridinil]-metil]-piperazina, composto 1, o 'N-óxido de piridina' da
SLV313

10 A síntese da 1-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-5-il)-4-[[5-(4-
fluoro-fenil)-1-óxido-3-piridinil]-metil]-piperazina (1) é delineada no
Esquema 1. A N-oxidação do cloreto de pirifeno (2) produz o N-óxido de
cloreto de pirifeno (3), que é acoplado com a eltoprazina (4) para dar o N-
óxido desejado:



ESQUEMA 1

Etapa 1: oxidação do cloreto de pirifeno (2) com H₂O₂:

15 Uma mistura de 4,66 g (21,0 mmoles) de 3-(clorometil)-5-
(4-fluorofenil)piridina (cloreto de pirifeno, (2), obtenível como descrito
na EP 0 908 458), 70 ml de ácido acético e 6 ml de H₂O₂ 35 %, é
aquecida a 70°C. Após 95 horas de reação, outra porção de 2 ml de H₂O₂
35 % é adicionada. A agitação por outras 23 horas a 70°C é seguida pela
20 adição de uma quantidade extra de 2 ml de H₂O₂ 35 %. A mistura de
reação é adicionalmente agitada durante a noite em 70°C. A mistura de
reação é concentrada até um óleo marrom com o uso de um evaporador
rotativo. O resíduo é dissolvido em 100 ml de diclorometano. A adição

de 50 ml de uma solução de carbonato de sódio aquoso a 10 % é seguida pela separação das camadas. A camada orgânica é extraída com 100 ml de diclorometano e 50 ml de diclorometano, respectivamente. As camadas orgânicas combinadas são concentradas sob pressão reduzida com o uso de um evaporador rotativo. O produto bruto é purificado com o uso de PrepHPLC (coluna Inertsil ODS-3, gradiente eluente de 10/90 % de acetonitrila/água a 90/10 % de acetonitrila/água contendo 0,1 % de HCOOH) para se obter 1,48 g (29 mmoles, rendimento de 30 %) do N-óxido correspondente (3).

10 **ETAPA 1ª: OXIDAÇÃO DO CLORETO DE PIRIFENO (2) COM ÁCIDO METACLOROPERBENZÓICO (mCPBA)**

1,11 g de mCPBA é agitado em 20 ml de DCM, 1,0 g de cloreto de pirifeno (2) é dissolvido em 20 ml de DCM, e a solução amarela é adicionada à solução de m-CPBA sob agitação na temperatura ambiente. A solução amarela clara é agitada por 90 minutos após os quais mais 0,55 g de m-CPBA é adicionado. A agitação prossegue por outra hora, após a qual 25 ml de água e 1 g de NaHCO₃ são adicionados e a mistura de reação é agitada por 10 minutos. As camadas são separadas e 10 ml de água e 2 ml de NaOH 1N são adicionados. Após agitação, as camadas são separadas e a camada de água é extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e concentradas até secar para produzir 0,98 g (91 % c/c) do N-óxido correspondente como um sólido cor de laranja.

Em uma escala mais ampla, a síntese prossegue como segue:

192 g (0,745 mol) de 3-(clorometil)-5-(4-fluorofenil)piridina (2) como o sal monoclóridreto é colocado em suspensão em 1 litro de DCM. 140 g de NaHCO₃ são adicionados, seguidos pela dosagem de 2 litros de água durante 15 minutos. 239 g de mCPBA (1,25 equivalente) são agitados em 1350 ml de DCM e esta solução é adicionada em gotas à suspensão de cloreto de pirifeno em

DCM/água durante 20 minutos. A solução amarela clara é agitada por 90 minutos. As camadas são separadas. A camada de água é extraída com 335 ml de DCM. As camadas orgânicas combinadas são extraídas com uma mistura de 1675 ml de água e 670 ml de NaOH 2N. A separação das camadas é seguida pela extração da camada de água com 670 ml de DCM. Cerca de 2,4 litros de DCM são removidos por destilação. 2,7 litros de MtBE (éter metil-*terc*-butílico) são adicionados, resultando na cristalização do produto. 2,5 litros a mistura de DCM/MtBE são destilados. A mistura é esfriada a 5°C durante 30 minutos e agitada nessa temperatura por 30 minutos. O material sólido é isolado por filtração para produzir 161 g (91 %) do N-óxido cristalino branco correspondente.

ETAPA 2: ACOPLAMENTO DO N-ÓXIDO DE CLORETO DE PIRIFENO (3) COM ELTOPRAZINA (4):

A uma suspensão de 1,48 g (6,23 mmoles) de N-óxido de cloreto de pirifeno (3), 1,63 grama (1,0 equiv.) de HCl de eltoprazina (4), obteníveis como descrito na EP 0 189 612, 1,04 g (1,2 equiv.) de carbonato de potássio e 27,5 ml de 2-butanona, é adicionado 1,5 ml de água. A mistura é aquecida até refluxo (74°C) por 20 horas. O resfriamento até temperatura ambiente é seguido pela adição de 27,5 ml de água. Todos os materiais se dissolvem. As camadas são separadas. A camada de água é extraída duas vezes com 45 ml de 2-butanona, seguido pela lavagem das camadas orgânicas combinadas com 30 ml de água. As camadas orgânicas combinadas são concentradas com o uso de um evaporador rotativo. O produto bruto é purificado com o uso de PrepHPLC (coluna Inertsil ODS-3, gradiente eluente de 10/90 % de acetonitrila/água a 90/10 % de acetonitrila/água com 0,1 % de HCOOH) para se obter 1,83 g (4,34 mmoles, rendimento de 70 %) do N-óxido de SLV313 correspondente: 1-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-5-il)-4-[[5-(4-fluorofenil)-1-óxido-3-piridinil]-metil]-piperazina. Ponto de fusão (DSC): 171°C.

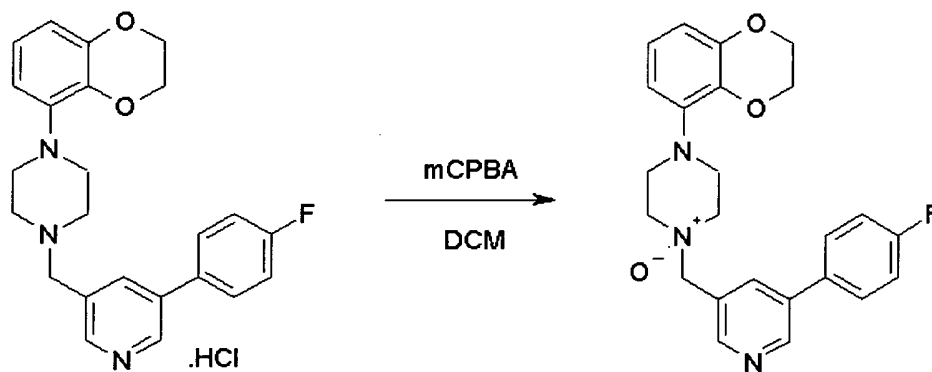
Em uma escala mais ampla, a síntese prossegue como segue:

155 ml de água são adicionados a uma suspensão agitada de 155 g (652 mmoles) de N-óxido 3, 167,5 g (1 equivalente) de HCl de eltoprazina (4), 108,2 g (781 mmoles) de carbonato de potássio em pó e 2,5 litros de 2-butanona.

5 A mistura é submetida a refluxo (76°C) por 3 horas. A mistura é esfriada a cerca de 50°C e é extraída por três vezes com 500 ml de água nesta temperatura. As camadas de água combinadas são extraídas com 200 ml de MEK. As camadas orgânicas são combinadas e 1,6 litro de 2-butanona é dela destilado. A mistura é esfriada a 0°C. A solução é semeada em 35°C. A suspensão resultante é agitada por 30 minutos em 0°C. O material sólido é isolado por filtração para produzir 257,3 g (94 %) de N-óxido de SLV313 bruto. A recristalização de 480 g do N-óxido bruto de 3,5 litros de EtOAc produz 404 g (84 %) de 1-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-5-il)-4-[[5-(4-fluorofenil)-1-óxido-3-piridinil]-metil]-piperazina (composto 1). Ponto de fusão (DSC): 171°C.

15 **1-(2,3-DIIDRO-1,4-BENZODIOXIN-5-IL)-4-[[5-(4-FLUOROFENIL)-3-PIRIDINIL]-METIL]-4-ÓXIDO-PIPERAZINA, O 'N-ÓXIDO DE PIPERAZINA' DA SLV313.**

20 4,4 g (10 mmoles) de monoclóridreto de 1-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-5-il)-4-[[5-(4-fluorofenil)-3-piridinil]-metil]piperazina (HCl de SLV313, 1) são colocados em suspensão em 25 ml de DCM, 42 ml de solução de bicarbonato de sódio a 5 % são adicionados, 3,08 g (1,25 equivalente) de

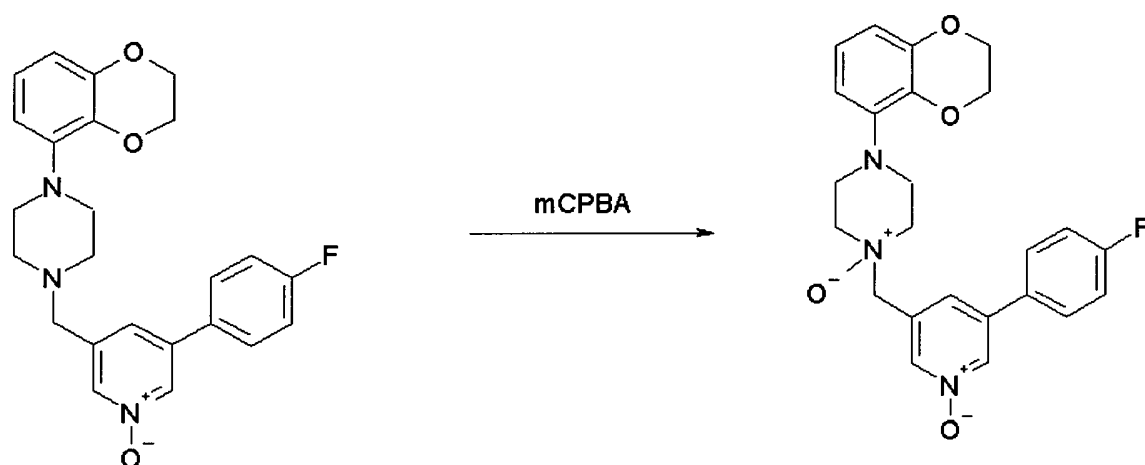


HCl de SLV313 1

N-óxido de piperazina de SLV 313 2

mCPBA são dissolvidos em 20 ml de DCM. Esta solução é adicionada à suspensão de SLV313 agitada em DCM/água durante 1 minuto. A mistura é agitada por 2,5 horas na temperatura ambiente. As camadas são separadas. A camada de água é extraída com 10 ml de EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são extraídas com 25 ml de água e com 10 ml de NaOH 2N. A camada orgânica é concentrada até a secura. O produto bruto (2,83 g) é cristalizado de 40 ml de acetonitrila. O material sólido é isolado por filtração. Após a secagem (50°C, vácuo), 1,63 g (39 %) do 1-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-5-il)-4-[[5-(4-fluorofenil)-3-piridinil]-metil]-4-óxido-piperazina branco, composto 2, é obtido. Ponto de fusão (DSC): 181 a 182°C.

4-(2,3-DIIDRO-BENZO[1,4]DIOXIN-5-IL-1-[5-4-FLUOROFENIL]-1-ÓXI-PIRIDIN-3-ILMETIL)-PIPERAZINA-1-ÓXIDO, COMPOSTO 3, O BIS-N-ÓXIDO DE SLV313.



0,5 g (1,19 mmol) de 1-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-5-il)-4-[[5-(4-fluorofenil)-1-óxido-3-piridinil]-metil]-piperazina, o “N-óxido de piridina’ da SLV313, foi colocado em suspensão em 40 ml de acetona, 0,32 g (1,85 mmol) de mCPBA foi adicionado. A solução transparente foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. A mistura foi concentrada *in vácuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica (DMA 1) para produzir 0,26 g (50 %) de 4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il-1-[5-4-fluoro-

fenil]-1-óxi-piridin-3-ilmetil)-piperazina-1-óxido, composto 3. Ponto de fusão: 170 a 173°C.

De forma semelhante, os N-óxidos de outros compostos tendo a fórmula (a) podem ser sintetizados.

5 A seleção dos procedimentos sintéticos específicos depende de fatores conhecidos daqueles habilitados na técnica, tais como a compatibilidade dos grupos funcionais com os reagentes, a possibilidade de usar grupos protetores, catalisadores, reagentes de ativação e de acoplamento, e os aspectos estruturais finais presentes no composto final
10 em preparo.

EXEMPLO 3

FORMULAÇÕES USADAS EM ESTUDOS DE ANIMAIS

Para administração oral (*p.o.*): à quantidade desejada (0,5 a 5 mg) do composto sólido de teste, em um tubo de vidro, algumas contas de
15 vidro foram adicionadas, e o sólido foi moído por turbilhonamento por 2 minutos. Após a adição de 1 ml de uma solução de 1 % de metilcelulose em água e 2 % (v/v) de Polixamer 188 (Lutrol F68), o composto foi colocado em suspensão poro turbilhonamento por 10 minutos. O pH foi ajustado em 7. As partículas remanescentes na suspensão foram ainda colocadas em suspensão
20 mediante o uso de um banho ultra-sônico.

Para administração intravenosa (*i.v.*): os compostos foram dissolvidos em solução salina fisiológica (0,9 % de NaCl) e o pH foi ajustado em 7.

EXEMPLO 4: MÉTODOS FARMACOLÓGICOS

25 Afinidade *in vitro* para os receptores neurotransmissores: Os dados de ligação coletados abaixo foram ou obtidos pela CEREP (128, rue Danton, 92500 Rueil-Malmaison, França) ou na Solvay Pharmaceuticals B.V. (C. J. van Houtenlaan 36, 1381 CP Weesp, Países Baixos), com o uso de procedimentos padrão bem documentados. As

afinidades quanto aos receptores da dopamina-D₂ e 5-HT_{1A}, por exemplo, foram medidos como descrito por Creese (1997) e Gozlan (1983), respectivamente.

5 A atividade (ant)agonística *in vitro* em receptores D₂ e receptores 5-HT_{1A} humanos, foi medida de acordo com os métodos descritos por Solomon (1974) e Weiss (1985), respectivamente, na formação da adenilato ciclase em linhagens de células de CHO expressando estes receptores clonados.

10 A retração do lábio inferior, um modelo de animal *in vivo* quanto à atividade agonística do receptor 5-HT_{1A} da serotonina, foi medida de acordo com o método descrito por Berendsen (1989);

O comportamento de ascensão induzido pela Apomorfina em camundongos, um modelo de animal *in vivo* quanto à atividade antagonística do receptor da dopamina D₂, foi determinado de acordo com o método
15 descrito por Costall (1978).

Os N-óxidos dos compostos da invenção da fórmula geral (a), bem como os seus sais farmacologicamente aceitáveis, são alternativas para os compostos precursores ou seus pró-medicamentos, tendo atividade antagonística do receptor da dopamina-D₂ combinada com a atividade
20 agonística do receptor 5-HT_{1A}. Eles são úteis no tratamento de afecções ou doenças do sistema nervoso central causadas por perturbações em qualquer dos sistemas dopaminérgicos ou serotoninérgicos, por exemplo: mal de Parkinson, agressão, distúrbios da ansiedade, autismo, vertigem, depressão, perturbações da cognição ou da memória e, em particular, a esquizofrenia e
25 outros distúrbios psicóticos.

EXEMPLO 5

RESULTADOS DOS TESTES FARMACOLÓGICOS

Tabela 1: farmacologia <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> da slv313 e seu N-óxido de piridina					
Afinidade do receptor <i>in vitro</i>			SLV313	N-óxido de piridina	N-óxido de piperazina
receptor	espécie	radioligando	K _i (nM)	K _i (nM)	K _i (nM)
Dopamina-D ₁	humana	[³ H]-SCH 23390	> 10.000	> 10.000	
Dopamina-D ₂	humana	[³ H]-espiperona	4	5	> 1.000
Dopamina-D ₃	humana	[³ H]-espiperona	4	8	
Dopamina-D ₄	humana	[³ H]-espiperona	10	20	
Serotonina-5-HT _{1A}	humana	[³ H]-8-OH-DPAT	0.8	0.4	25
Serotonina-5-HT _{1D}	bovina	[³ H]-serotonina	13.000	4.000	
Serotonina-5-HT _{2A}	humana	[³ H]-cetanaserina	250	500	
Serotonina-5-HT _{2C}	humana	[¹²⁵ I]-DOI	> 1.000	> 10.000	
Serotonina-5-HT ₃	rato	[³ H]-GR 38032F	> 1.000	> 10.000	
Serotonina-5-HT ₄	humana	[³ H]-GR 113808	> 1.000	> 10.000	
Serotonina-5-HT ₆	humana	[³ H]-LSD	> 1.000	> 10.000	
Serotonina-5-HT ₇	humana	[³ H]-LSD	63	100	
recaptação de 5-HT	humana	[³ H]-paroxetina	> 1.000	320	
α ₁ -adrenérgico	rato	[³ H]-prazosin	500	1.000	
α ₂ -adrenérgico	rato	[³ H]-RX 821002	> 1.000	630	
Histamina-H ₁	humana	[³ H]-pirilamina	> 1.000	> 10.000	
Muscarina-M ₁	humana	[³ H]-pirenzepina	> 10.000	> 10.000	
Muscarina-M ₄	humana	[³ H]-4-DAMP	> 1.000	> 10.000	
Muscarina-M ₅	humana	[³ H]-4-DAMP	> 1.000	> 10.000	
μ-opioides	rato	[³ H]-DAMGO	8.000	3.200	
Atividade do receptor funcional <i>in vitro</i>			SLV313	N-óxido de piridina	N-óxido de piperazina
Receptores 5-HT humanos de agonismo _{1A2} pEC ₅₀ =			8,9	8,8	
Receptores D ₂ humanos de antagonismo, pA ₂ =			9,3	9,2	
Farmacologia <i>in vivo</i>			SLV313	N-óxido de piridina	N-óxido de piperazina
Ascensão induzida pela apomorfina antagonista: ED ₅₀ =			0,5 mg/kg <i>p.o.</i>	0,9 mg/kg <i>p.o.</i>	0,3 mg/kg <i>p.o.</i>
Retração do Lábio Inferior: ED ₅₀ =			2,3 mg/kg <i>p.o.</i>	3,0 mg/kg <i>p.o.</i>	10 mg/kg <i>p.o.</i>

Obviamente, os perfis farmacológicos *in vitro*, bem como *in vivo*, da SLV313, e seu N-óxido de piridina, são idênticos. Em relação àqueles compostos, o N-óxido de piperazina é quase inativo *in vitro*, mas equipotente *in vivo*. Um pró-medicamento prototípico.

A SLV313 e seu N-óxido de piridina foram individualmente administrados [ou por via intravenosa (i.v.) ou por via oral (*per os*)] a camundongos (3 animais por intervalo de tempo), após o que seu sangue foi

analisado por LC-MS (ver o método acima) tanto para SLV313 quanto para N-óxido de piridina. Os dados foram calculados em média ($n = 3$), e reunidos na tabela 2.

Tabela 2: Concentrações Plasmáticas Da Slv313 E Seu N-óxido de piridina			
administrado		analisado no sangue	
	tempo (h)	SLV313 [ng/ml]	N-óxido de piridina [ng/ml]
SLV313 0,5 mg/kg i.v.	0,17	113	0,58
	0,5	92	0,91
	1	49	0,44
	3	11	0
	7	2	0
	24	0	0
N-óxido de Piridina 0,5 mg/kg i.v.	0,17	1,9	264
	0,5	1,1	114
	1	0,6	31
	3	0	0,8
	7	0	0
	24	0	0
SLV313 5 mg/kg p.o.	0,17	182	3,1
	0,5	117	3,8
	1	157	3,3
	3	45	1,1
	7	14	0,6
	24	0	0
N-óxido de Piridina 5 mg/kg p.o.	0,17	1,0	222
	0,5	1,5	316
	1	1,3	80
	3	2,8	45
	7	2,3	11
	24	0	0

Quando administrado a camundongos (*i.v.* ou *per os*), a SLV313 em uma extensão marginal, é metabolizada em seu N-óxido de piridina. A sua concentração nunca excede de 1 a 2 % daquela do composto precursor. Quando o próprio N-óxido é administrado, ele é apenas em uma extensão muito pequena (menos do que 1 %) reduzido a seu composto precursor.

Nos camundongos, o N-óxido de piridina é uma alternativa, ao invés de um pró-medicação, para a SLV313.

A SLV313 e seu N-óxido de piperazina foram individualmente

administrados [ou por via intravenosa (i.v.) ou por via oral (*per os*)] a camundongos (3 animais por intervalo de tempo), após o que seu sangue foi analisado por LC-MS (ver o método acima) tanto para SLV313 quanto para seu N-óxido de piperazina. Os dados foram calculados em média ($n = 3$), e reunidos na tabela 3.

Tabela 3: Concentrações plasmáticas da slv313 e seu N-óxido de piperazina			
administrado		analisado no sangue	
	tempo (h)	SLV313 [ng/ml]	N-óxido de piperazina [ng/ml]
SLV313 0,5 mg/kg i.v.	0,17	113	0
	0,5	92	0
	1	49	0
	3	11	0
	7	2	0
	24	0	0
N-óxido de piperazina 0,5 mg/kg i.v.	0,17	52	91
	0,5	29	10
	1	16	2
	3	4	0
	7	1	0
	24	0	0
SLV313 5 mg/kg p.o.	0,17	182	0
	0,5	117	0
	1	157	0
	3	45	0
	7	14	0
	24	0	0
N-óxido de piperazina 5 mg/kg p.o.	0,17	10	28
	0,5	51	14
	1	79	6
	3	72	0
	7	23	0
	24	0	0

Quando administrado a camundongos (*i.v.* ou *per os*), a SLV313 não é metabolizada em seu N-óxido de piperazina.

Quando o próprio N-óxido de piperazina é administrado, dentro de meia hora a sua concentração no plasma excede aquela da molécula precursora. O N-óxido de piperazina evidentemente é um pró-medicação da SLV313.

A SLV313 e seu N-óxido de piperazina foram individualmente administrados [ou por via intravenosa (i.v.) ou oralmente (*per os*)] aos camundongos (3 animais por intervalo de tempo), após o que seu cérebro foi analisado por LC-MS (ver o método acima) tanto para SLV313 quanto para seu N-óxido de piperazina. Os dados foram calculados em média ($n = 3$), e reunidos na tabela 4.

Tabela 4: Concentrações Cerebrais Da Slv313 E Seu N-óxido de piperazina			
administrado		analisado no cérebro	
	tempo (h)	SLV313 [ng/g]	N-óxido de piperazina [ng/g]
N-óxido de piperazina 0.5 mg/kg i.v.	0,17	77	3,1
	0,5	65	4,4
	1	49	0
	3	12	0
	7	4	0
	24	0	0
N-óxido de piperazina 5 mg/kg p.o.	0,17	13	2,9
	0,5	138	2,6
	1	145	0
	3	145	0
	7	48	0
	24	0	0

Quando administrado a camundongos (*i.v.* ou *per os*), o N-óxido de piperazina pode ser detectado com dificuldade no cérebro, mas a presença da SLV313 do composto precursor é evidente.

Volume De Distribuição

O volume de distribuição (V_D), também conhecido como o ‘volume *aparente* de distribuição’, é uma expressão farmacológica usada para quantificar a distribuição de um medicamento em todo o corpo após a dosagem oral ou parenteral. Ele é definido como o volume em que a quantidade do medicamento deve necessitar de ser uniformemente distribuído para produzir a concentração observada (*Widmark, 1919*).

O volume de distribuição da SLV313 e seu N-óxido de piperazina, foi medido em camundongos, com o uso do procedimento padrão bem conhecido na técnica.

composto	V _D em litros por quilograma	V _D em pessoa de 70 kg, em média
SLV313	5	350 L
N-óxido de piridina de SLV313	1	70 L

Dos dados fornecidos acima, é imediatamente evidente que o volume de distribuição para SLV313 é cinco vezes mais elevado do que aquele do seu N-óxido de piridina.

5 O volume de distribuição não é um volume fisiológico, mas, ao invés disso, a relação entre a quantidade total do medicamento no corpo e a sua concentração no plasma. É geralmente aceito que o volume de distribuição é mais ou menos o mesmo através das espécies, tornando-o um parâmetro que, quando medido em animais de laboratório, tem um valor
10 altamente previsto em relação ao ser humano.

O valor de 350 litros, calculado para uma pessoa média pesando 70 kg, é muito maior do que aquele volume corporal da pessoa, indicando que o composto deve ser extensivamente distribuído nos tecidos, deixando baixas concentrações no plasma. O N-óxido de piridina da SLV313
15 tem um volume calculado de distribuição de 70 litros em uma pessoa pesando 70 kg, indicando uma distribuição amplamente confinada à água total do corpo.

Coefficiente De Divisão

Os coeficientes de divisão (log P) da SLV313 e de seus N-
20 óxidos foram calculados e determinados (em pH 7,0) por métodos bem conhecidos na técnica.

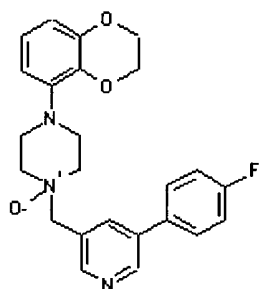
composto	peso molecular	A _{Log} P (calculado)	Log P (experimental)
SLV313	405,5	3,9	3,6
N-óxido de piridina de SLV-313	421,5	3,1	2,6
N-óxido de piperazina de SLV-3	421,5	3,1	1,7
N-óxido de SLV313-bis	437,5	2,2	

Evidentemente, os N-óxidos de SLV313 são menos lipofílicos

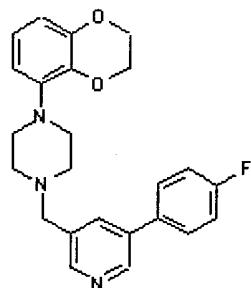
do que seu composto precursor. Quando dados oralmente, em doses iguais, os N-óxidos entrarão na corrente sangüínea mais lentamente do que a SLV313, e suas concentrações de pico serão menores do que aquelas observadas após a SLV313.

- 5 O esquema abaixo ilustra a invenção: diferentes N-óxidos de SLV313, um dos compostos de fórmula (a). O 'N-óxido de piperazina', não encontrado como metabólito, é virtualmente inativo *in vitro*, porém - após a dosagem oral - rapidamente reduzido à SLV313 da molécula precursora. O
- 10 'N-óxido de piridina', um metabólito no ser humano, tem um perfil farmacológico intimamente igualando àquele do composto precursor. Ele é um metabólito ativo.

N-óxido piperazina i
nativo *in vitro*,
ativo *in vivo*: pró-medicação

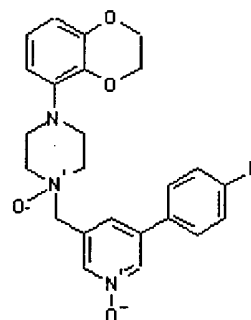


↓ **redução
metabólica**

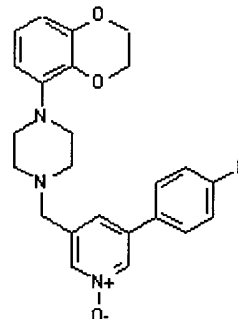


SLV313

bis-N-óxido de SLV313
inativo *in vitro*, ativo *in vivo*:
pró-medicação de metabólito ativo



↓ **redução
metabólica**



**N-óxido de piridina
metabólito ativo**

→ **oxidação
metabólica**

Analogamente, o bis-N-óxido de SLV313 (o 'N-óxido de

piperazina do N-óxido de piridina') pode ser encontrado inativo *in vitro*, mas equipotente com sua molécula precursora correspondente: o N-óxido de piridina. O 'bis-N-óxido' é um pró-medicação de um metabólito ativo.

EXEMPLO 6

5

PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS

Para uso clínico, os N-óxidos dos compostos de fórmula (a) são formulados nas composições farmacêuticas que são importantes e novas formas de realização da invenção, porque eles contêm os compostos, mais particularmente os compostos específicos aqui apresentados. Tipos de composições farmacêuticas que podem ser usados incluem, porém sem limitar, tabletes, tabletes mastigáveis, cápsulas (incluindo microcápsulas), soluções, soluções parenterais, ungüentos (cremes e géis), supositórios, suspensões e outros tipos aqui apresentados ou evidentes a uma pessoa habilitada na técnica, de acordo com este relatório descritivo e com o conhecimento geral na técnica. As composições são usadas para administração oral, intravenosa, subcutânea, traqueal, brônquica, intranasal, pulmonar, transdérmica, bucal, retal, parenteral ou por outros meios. A formulação farmacêutica contém pelo menos um composto de fórmula (a) em mistura com um adjuvante, diluente e/ou carreador farmacêuticamente aceitáveis. A quantidade total dos ingredientes ativos adequadamente situa-se na faixa de cerca de 0,1 % (p/p) a cerca de 95 % (p/p) da formulação, adequadamente de 0,5 % a 50 % (p/p) e, preferivelmente, de 1 % a 25 % (p/p).

Os compostos da invenção podem ser produzidos em formas adequadas para administração por meio dos processos usuais, com o uso de substâncias auxiliares tais como líquidas ou sólidas, ingredientes em pó, como os enchedores líquidos ou sólidos farmacêuticamente costumeiros, e substâncias extensoras, solventes, emulsificadores, lubrificantes, aromatizantes, colorantes e/ou tampões. Substâncias auxiliares

frequentemente usadas incluem o carbonato de magnésio, o dióxido de titânio, a lactose, a sacarose, o sorbitol, o manitol e outros açúcares ou álcoois de açúcar, talco, lactoproteína, gelatina, amido, amilopectina, celulose e seus derivados, óleos animais e vegetais, tais como o óleo de fígado de peixe, os
5 óleos de girassol, de amendoim ou de sésamo, polietileno glicol e solventes tais como, por exemplo, a água estéril e os álcoois mono- ou poliídricos tais como o glicerol, assim como com agentes desintegrantes e agentes lubrificantes tais como as ceras de estearato de magnésio, estearato de cálcio, estearil fumarato de sódio e polietileno glicol. A mistura pode então ser
10 processada em grânulos ou prensada em tabletes.

Os ingredientes ativos podem ser separadamente pré-misturados com os outros ingredientes não ativos, antes de serem misturados para formar uma formulação. Os ingredientes ativos podem também ser misturados entre si, antes de serem misturados com os ingredientes não ativos
15 para formar uma formulação.

As cápsulas de gelatina macia podem ser preparadas com cápsulas contendo uma mistura dos ingredientes ativos da invenção, óleo vegetal, gordura, ou outro veículo adequado para cápsulas de gelatina macia. As cápsulas de gelatina dura podem conter grânulos dos ingredientes ativos.
20 As cápsulas de gelatina dura podem também conter os ingredientes ativos juntamente com os ingredientes sólidos em pó, tais como lactose, sacarose, sorbitol, manitol, fécula de batata, amido de milho, amilopectina, derivados de celulose ou gelatina. As unidades de dosagem para administração retal podem ser preparadas (i) na forma de supositórios que contenham a
25 substância ativa misturada com uma base neutra de gordura; (ii) na forma de uma cápsula retal de gelatina que contenha a substância ativa em uma mistura com um óleo vegetal, óleo de parafina ou outro veículo adequado para cápsulas retais de gelatina; (iii) na forma de um microenema facilmente produzido; ou (iv) na forma de uma formulação seca de microenema a ser

reconstituída em um solvente adequado logo antes da administração.

As preparações líquidas podem ser preparadas na forma de xaropes, elixires, gotas concentradas ou suspensões, por exemplo soluções ou suspensões contendo os ingredientes ativos e o remanescente consistindo, por exemplo, de açúcar e álcoois de açúcar e uma mistura de etanol, água, glicerol, propileno glicol e polietileno glicol. Se desejável, tais preparações líquidas podem conter agentes colorantes, agentes aromatizantes, preservativos, sacarina e carboximetil celulose, ou outros agentes de espessamento. As preparações líquidas também podem ser preparadas na forma de um pó seco, reconstituído com um solvente adequado antes do uso. As soluções para administração parenteral podem ser preparadas como uma solução de uma formulação da invenção em um solvente farmacêuticamente aceitável. Estas soluções podem também conter ingredientes de estabilização, preservativos e/ou ingredientes de tamponamento. As soluções para administração parenteral também podem ser preparadas como uma preparação seca, reconstituída com um solvente adequado antes do uso.

Igualmente fornecidas de acordo com a presente invenção são as formulações e “kits de partes” compreendendo um ou mais recipientes enchidos com um ou mais dos ingredientes de uma composição farmacêutica da invenção, para uso em terapia médica. Podem estar associados com esse(s) recipiente(s) vários materiais escritos tais como instruções para uso, ou uma nota na forma prescrita por uma agência governamental regulando a fabricação, o uso ou a venda dos produtos farmacêuticos, nota essa que reflita a aprovação, pela agência, da fabricação, uso ou venda para administração humana ou veterinária. O uso das formulações da presente invenção na fabricação de medicamentos para uso no tratamento de uma condição em que o antagonismo dos receptores da dopamina-D₂ e/ou a ativação dos receptores 5-HT_{1A} sejam requeridos ou desejados, e métodos de tratamento médico ou compreendendo a administração de uma quantidade total terapeuticamente

eficaz de pelo menos um composto de fórmula (a), ou como tal ou, no caso dos pró-medicamentos, após a administração, a um paciente sofrendo de, ou suscetível a, uma condição em que o antagonismo dos receptores da dopamina-D₂ e/ou ativação dos receptores 5-HT_{1A}, sejam requeridos ou desejados.

REFERÊNCIAS

Berendsen *et al.*, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 33, 821-827, 1989.

Bickel, M. H.: “*The pharmacology and Biochemistry of N-oxides*”, *Pharmacol. Reviews*, 21(4), 325 - 355, 1969.

Costall, B., Naylor, R. J. e Nohria, V., ‘*Differential actions of typical and atypical agents on two behavioural effects of apomorphine in the mouse*’, *Brit J Pharmacol*, 63: 381-382, 1978.

Creese, I., Schneider, R. e Snyder, S. H., ‘*[³H]-Spiroperidol labels dopamine receptors in rat pituitary and brain*’, *Eur. J. Pharmacol.*, 46, 377-381, 1997

Gozlan, H., El Mestikawy, S., Pichat, L., Glowinsky, J. e Hamon, M., “*Identification of presynaptic serotonin autoreceptors using a new ligand ³H-PAT*”, *Nature*, 305, 140-142, 1983.

Solomon, Y., Landos, C., Rodbell, M., “*A highly selective adenylyl cyclase assay*”, *Anal. Biochem.* 58, 541-548, 1974

Weiss, S., Sebben, M. e Bockaert, J. J., ‘*Corticotropin-peptide regulation of intracellular cyclic AMP production in cortical neurons in primary culture*’, *J. Neurochem.*, 45, 869-874, 1985.

Widmark, E. P. M., ‘*Studies in the concentration of indifferent narcotics in blood and tissues*’, *Acta Med. Scand.*, 52, 87-164, 1919.

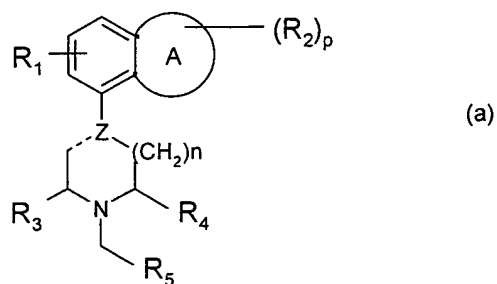
PATENTES E PEDIDOS DE PATENTES CITADOS

EP 0 189 612.

EP 0 908 458.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ser N-óxidos de derivados de piridilmetilpiperazina e piridilmetilpiperidina e tautômeros, estereoisômeros, sais, hidratos e solvatos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, que têm a fórmula geral (a):



em que:

- A representa um grupo heterocíclico de 5 a 7 átomos no anel compreendendo 1 a 3 heteroátomos do grupo O, N e S,

- R₁ é hidrogênio ou flúor,

10 - R₂ é alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄ ou um grupo oxo, e p é 0, 1 ou 2,

- Z representa carbono ou nitrogênio, e a linha tracejada é uma ligação única quando Z é nitrogênio, e uma ligação única ou dupla quando Z é carbono,

- R₃ e R₄ independentemente são hidrogênio ou alquila C₁₋₄,

15 - n tem o valor de 1 ou 2,

- R₅ é 2-piridila, 3-piridila ou 4-piridila substituídos na posição meta em relação à ponte de metileno com um grupo Y, e opcionalmente substituídos por (R₆)_q,

20 - Y é fenila, furanila ou tienila, cujos grupos podem ser substituídos por 1 a 3 substituintes do grupo hidróxi, halogênio, CF₃, alcóxi C₁₋₄, alquila C₁₋₄, ciano, aminocarbonila, mono- ou dialquil C₁₋₄-aminocarbonila,

- R₆ é halogênio, hidróxi, alcóxi C₁₋₄ ou alquila C₁₋₄, e q é 0, 1, 2 ou 3,

25 em que o átomo de nitrogênio oxidado pode ser o átomo de

nitrogênio no anel piridila de R₅, ou o átomo de nitrogênio no anel piperidina (quando Z for carbono) ou qualquer um dos átomos de nitrogênio no anel piperazina (quando Z seja nitrogênio), ou tanto o átomo de nitrogênio conectado a R₅ através de um grupo de metileno, quanto o átomo de

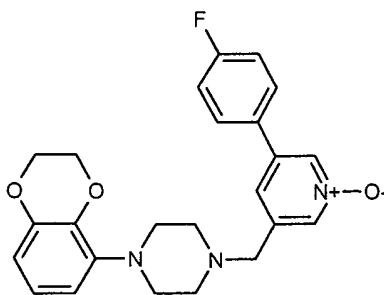
5 nitrogênio no anel piridila de R₅.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser N-óxidos sendo substancialmente livres de 3-[[4-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-5-il)-1-piperazinil]metil]-5-(4-fluorofenil)-piridina.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado 10 pelo fato de ser N-óxidos e tautômeros, estereoisômeros, sais, hidratos e solvatos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, e que o átomo de nitrogênio oxidado é o átomo de nitrogênio no anel piridila de R₅.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado 15 pelo fato de N-óxidos e tautômeros, estereoisômeros, sais, hidratos e solvatos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, e que o átomo de nitrogênio oxidado é o nitrogênio conectado a R₅ através de um grupo metileno.

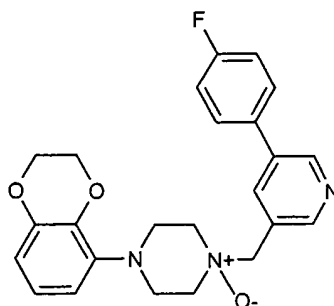
5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é 1-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-5-il)-4-[[5-(4-fluorofenil)-1-óxido -3-piridinil]-metil]-piperazina, representado pela fórmula:



6. Composto de acordo com a fórmula 5, caracterizado 20 pelo fato de que é substancialmente livre de 3-[[4-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-5-il)-1-piperazinil]metil]-5-(4-fluorofenil)-piridina.

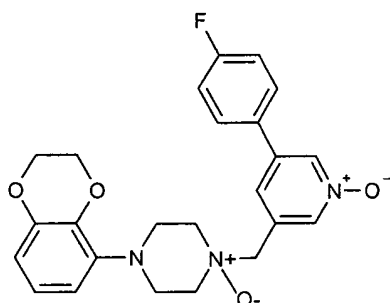
7. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é 1-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-5-il)-4-[[5-(4-fluorofenil)-3-

piridinil]-metil]-4-óxido-piperazina, representado pela fórmula:



8. Composto de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que é substancialmente livre de 3-[[4-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-5-il)-1-piperazinil]metil]-5-(4-fluorofenil)-piridina.

5 9. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é 4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il-1-[5-4-fluorofenil]-1-óxi-piridin-3-ilmetil)piperazina-1-óxido, representado pela fórmula:



10 10. Composto de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de ser substancialmente livre de 3-[[4-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-5-il)-1-piperazinil]metil]-5-(4-fluorofenil)-piridina.

11. Medicamento, caracterizado pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, ou um sal, hidrato ou solvato farmacologicamente aceitável do mesmo.

15 12. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende, além de um carreador farmacologicamente aceitável e/ou pelo menos uma substância auxiliar farmacologicamente aceitável, uma quantidade farmacologicamente ativa de pelo menos um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, ou um sal, hidrato ou solvato farmacologicamente aceitáveis do mesmo, como um ingrediente ativo.

13. Preparação farmacêutica combinada, caracterizada pelo fato de que compreende (i) um N-óxido de um composto da fórmula (a), ou sais, hidratos e solvatos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, e (ii) outro agente terapêutico, para uso simultâneo, separado ou sequencial na
5 terapia do mal de Parkinson, agressão, distúrbios da ansiedade, autismo, vertigem, depressão, perturbações da cognição ou da memória e, em particular, a esquizofrenia e outros distúrbios psicóticos.

14. Preparação farmacêutica combinada de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que o referido outro agente
10 terapêutico é SLV313.

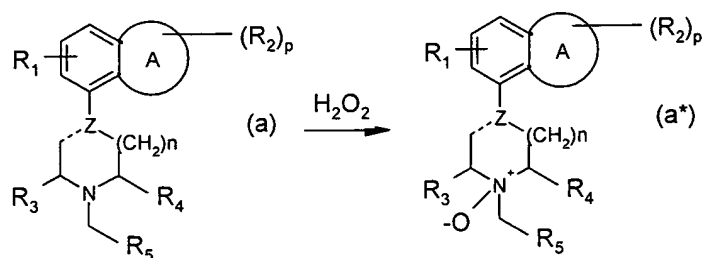
15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de ser para o tratamento do mal de Parkinson, da agressão, dos distúrbios da ansiedade, do autismo, da vertigem, da depressão, das perturbações da cognição ou da memória e, em particular, da
15 esquizofrenia e de outros distúrbios psicóticos.

16. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento do mal de Parkinson, agressão, distúrbios da ansiedade, autismo, vertigem, depressão, perturbações da
20 cognição ou da memória e, em particular, da esquizofrenia e de outros distúrbios psicóticos.

17. Uso de uma preparação combinada como definida na reivindicação 13, caracterizado pelo fato de ser para preparar uma composição farmacêutica para tratar mal de Parkinson, agressão, distúrbios da
25 ansiedade, autismo, vertigem, depressão, perturbações da cognição ou da memória e, em particular, esquizofrenia e outros distúrbios psicóticos.

18. Processo para a preparação dos compostos como definidos na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que um composto da fórmula geral (a) é oxidado com peróxido de hidrogênio para produzir um composto

da fórmula geral (a*)

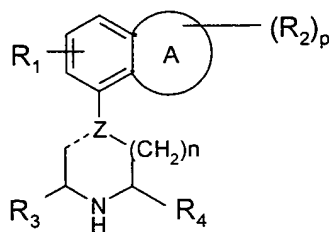


em cujas fórmulas os símbolos têm os significados dados na reivindicação 1.

19. Processo para a preparação dos compostos de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que um composto da fórmula geral:



em que 'Hal' representa halogênio e R_5 tem os significados dados na reivindicação 1, é oxidado em seu N-óxido, preferivelmente com o uso ou de peróxido de hidrogênio ou de ácido metacloroperbenzóico e em consequência acoplado com um composto da fórmula geral:



em que os símbolos têm os significados dados na reivindicação 1, preferivelmente sob condições um tanto básicas, por exemplo na presença de carbonato de potássio, em um solvente polar tal como a 2-butanona, mediante aquecimento da mistura até a temperatura de refluxo.

RESUMO

“COMPOSTO, MEDICAMENTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA,
PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA COMBINADA, USO DE UM
COMPOSTO, USO DE UMA PREPARAÇÃO COMBINADA, E,
5 PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS”

A invenção diz respeito a N-óxidos de certos derivados de
piridilmetilpiperazina e piridilmetilpiperidina, como alternativas ou como
“pró-medicamentos” de seus respectivos compostos precursores, a
composições farmacêuticas contendo estes N-óxidos, a métodos para prepará-
10 los, e a métodos para preparar as composições. A invenção diz respeito a N-
óxidos de compostos tendo a fórmula (a), em que os símbolos têm os
significados dados na descrição, e em que o átomo de nitrogênio oxidado
pode ser o átomo de nitrogênio no anel piridila de R_5 , ou o átomo de
nitrogênio no anel piperidina (quando Z seja carbono) ou qualquer um dos
15 átomos de nitrogênio no anel piperidina (quando Z seja nitrogênio), ou tanto o
átomo de nitrogênio conectado a R_5 através de um grupo de metileno, quanto
o átomo de nitrogênio no anel piridila de R_5 , e tautômeros, estereoisômeros,
seus sais, hidratos e solventes farmacologicamente aceitáveis. A invenção
também diz respeito aos usos de tais N-óxidos e composições,
20 particularmente para a fabricação de um medicamento útil no tratamento de
afecções ou doenças do sistema nervoso central causadas por perturbações em
qualquer dos sistemas dopaminérgicos ou serotoninérgicos, por exemplo o mal
de Parkinson, agressão, distúrbios da ansiedade, autismo, vertigem, depressão,
perturbações da cognição ou da memória e, em particular, a esquizofrenia e
25 outros distúrbios psicóticos.