

(11) *Número de Publicação:* PT 811622 E

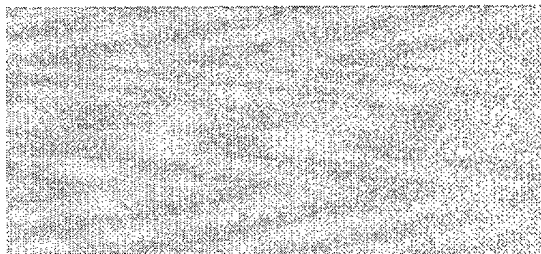
(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
C07D413/14 A C07D413/12 B
A61K031/42 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1997.06.04	(73) <i>Títular(es):</i> ADIR ET COMPAGNIE 1, RUE CARLE HÉBERT, F-92415 COURBEVOIE CEDEX FR
(30) <i>Prioridade:</i> 1996.06.04 FR 9606866	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1997.12.10	(72) <i>Inventor(es):</i> JEAN-LOUIS PEGLION FR VALÉRIE AUDINOT FR MARK MILLAN FR MAURICETTE BROCCO FR
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2000.05.10	(74) <i>Mandatário(s):</i> JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO RUA DO SALITRE, 195 R/C DTO 1250 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* DERIVADOS DO 3-(PIPERID-4-IL)-1,2-BENZISOXAZOL E DO 3-(PIPERAZIN-4-IL)-1,2-BENZISOXAZOL PROCESSOS PARA A SUA PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM

(57) *Resumo:*



DESCRIÇÃO

“DERIVADOS DO 3-(PIPERID-4-IL)-1,2-BENZISOXAZOL E DO 3-(PIPERAZIN-4-IL)-1,2-BENZISOXAZOL, PROCESSOS PARA A SUA PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM”

A presente invenção diz respeito a novos compostos do 1,2-benzisoxazol, aos processos para a sua preparação e às composições farmacêuticas que os contêm.

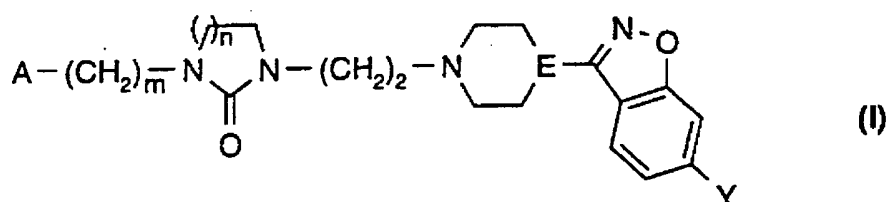
Numerosos compostos do 3-(piperid-4-il)-1,2-benzisoxazol e do 3-(piperazin-4-il)-1,2-benzisoxazol são conhecidos na literatura. As patentes de invenção WO 9418197, US 4458076A e US 4352811A descrevem compostos que se aproximam mais dos compostos da presente invenção. Estes compostos são dotados de propriedades antipsicóticas ou analgésicas.

Os compostos da presente invenção são compostos do 3-(piperid-4-il)-1,2-benzisoxazol e do 3-(piperazin-4-il)-1,2-benzisoxazol que se distinguem dos compostos já conhecidos pela sua substituição em posição 1 do núcleo piperidina ou piperazina e pelas suas propriedades farmacológicas. Com efeito, diferentes ensaios farmacológicos efectuados, tanto in vitro como in vivo, demonstraram que os compostos da invenção constituem antagonistas dos receptores da serotonina 5HT_{2A}, dos receptores adrenérgicos α_1 e dos receptores dopaminérgicos. Eles possuem uma actividade antipsicótica comparável à dos produtos de referência como o Haloperidol e a Risperidona, mas sobretudo não induzem efeitos secundários, em

particular efeitos extrapiramidais. Sabe-se que os antipsicóticos provocam com frequência efeitos secundários muito importantes o que limita a sua utilização. Os efeitos secundários extrapiramidais encontram-se claramente ligados às propriedades de bloqueamento dos receptores dopaminérgicos D_2 pelas moléculas antipsicóticas utilizadas em clínica. Ora, os compostos da presente invenção são bloqueadores dopaminérgicos D_2 muito mais fracos do que os produtos conhecidos. Pelo contrário, a sua afinidade para os receptores dopaminérgicos D_4 é muito elevada e nitidamente superior à afinidade para o receptor D_2 . Esta selectividade explica portanto a ausência de efeitos secundários de tipo extrapiramidais demonstrados com os produtos da presente invenção.

A hiperactividade do sistema dopaminérgico encontra-se implicada, além da esquizofrenia, num número importante de doenças do sistema nervoso central tais como as perturbações ansio-depressivas, as perturbações da impulsão e a agressividade. Os produtos da invenção são portanto mais particularmente utilizados como antipsicóticos, ansiolíticos e antiagressivos. Eles podem também ser utilizados como antálgicos.

A presente invenção tem mais particularmente por objecto os compostos do 1,2-benzisoxazol, de fórmula geral I



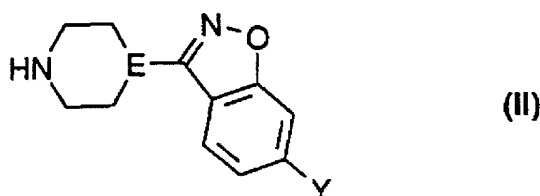
na qual :

o símbolo A representa um radical alquilo de cadeia linear ou ramificada com 1 a 10

átomos de carbono ou um radical fenilo eventualmente substituído por um ou mais átomos de halogéneo ou grupos hidroxí ou alcoxi,
o símbolo m representa zero ou 1,
o símbolo n representa 1 ou 2,
o símbolo E representa N ou CH₂ e
o símbolo Y representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um radical alcoxi com 1 a 5 átomos de carbono;
assim como os seus isómeros ópticos quando eles existirem e os seus sais de adição com ácidos orgânicos ou inorgânicos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

A presente invenção tem igualmente por objecto um processo para a preparação dos compostos de fórmula geral I, caracterizado pelo facto de se fazer reagir :

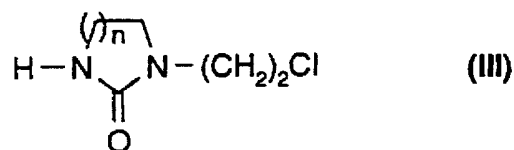
um composto de fórmula geral II



na qual os símbolos E e Y têm os significados definidos antes,

ou

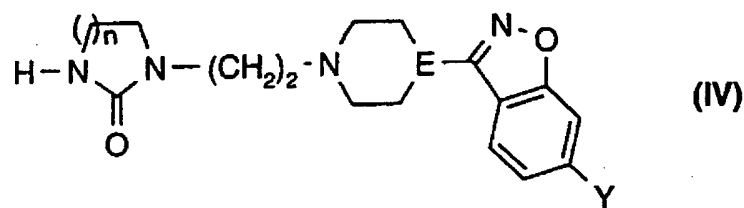
com um composto de fórmula geral III



na qual o símbolo n tem os significados definidos antes,

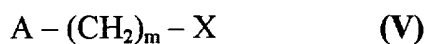
na presença de carbonato de metal alcalino tal como, por exemplo, o carbonato de potássio, no seio de um solvente polar tal como, por exemplo, a metiletilcetona ou a metilisobutilcetona,

para se obter um composto de fórmula geral IV



na qual os símbolos n, E e Y têm os significados definidos antes,

que se faz reagir em seguida com um composto de fórmula geral V

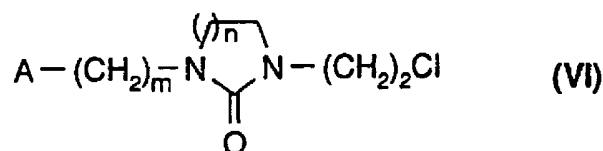


na qual os símbolos A e m têm os significados definidos antes e o símbolo X representa um átomo de halogéneo, na presença de um hidreto de metal alcalino, tal como por exemplo o hidreto de sódio, no seio de um solvente polar, como por exemplo o dimetilsulfóxido,

para se obter os compostos de fórmula geral I;

ou

com um composto de fórmula geral VI



na qual os símbolos A, m e n têm os significados definidos antes, na presença de

carbonato de metal alcalino, tal como o carbonato de potássio, no seio de um solvente polar tal como a acetona ou a metilisobutilcetona para formar os compostos de fórmula geral I.

Os compostos de fórmulas gerais **III** e **VI** são produtos conhecidos ou são preparados a partir de matérias primas conhecidas, de acordo com métodos de síntese clássicos.

Os compostos da presente invenção diferenciam-se dos compostos do estado anterior da técnica não somente pela sua estrutura química mas também ao nível das suas actividades farmacológicas e terapêuticas. Estas actividades foram evidenciadas :

In vitro

por estudos de ligação nos receptores clonados D₂ e D₄ humanos e nos receptores 5HT_{2A} e α_1 .

In vivo

- no modelo de verticalização induzida pela apomorfina no murganho,
- no modelo de condicionamento de evitação activa no rato, e
- no modelo de agressividade nos murganhos isolados.

Finalmente, a ausência de efeitos secundários pode ser igualmente verificada no modelo de catalepsia no rato.

Estas actividades e a ausência de efeitos secundários prejudiciais conferem aos compostos da presente invenção um efeito muito particular para a sua utilização, a título de medicamentos, no tratamento das perturbações psicóticas, das perturbações ansiodepressivas e da agressividade.

A presente invenção tem igualmente por objecto as composições farmacêuticas que contêm, como princípio activo, um composto de fórmula geral I ou um dos seus sais toleráveis sob o ponto de vista fisiológico, em mistura ou em associação com um ou mais excipientes farmacêuticos apropriados.

As composições farmacêuticas assim obtidas apresentam-se, de uma maneira geral, sob forma doseada que contém entre 0,5 e 25 mg de princípio activo. Elas podem, por exemplo, revestir a forma de comprimidos, drageias, gélulas, supositórios, soluções injectáveis ou bebíveis e ser administradas por via oral, rectal ou parentérica.

A posologia pode variar consoante a idade e o peso do paciente, a via de administração, a natureza da doença e os tratamentos associados e encontra-se compreendida entre 0,5 e 25 mg de princípio activo, 1 a 3 vezes por dia.

Os exemplos seguintes, dados a título não limitativo, ilustram a presente invenção. Os pontos de fusão foram determinados na platina aquecida de Kofler ao microscópio.

Exemplo 1 :

1-{2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-piperid-1-il]-etil}-3-isopropil-imidazolidin-2-ona

Estádio 1. 1-{2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-piperid-1-il]-etil}-imidazolidin-2-ona

Introduzem-se num balão de três tubuladuras 21,4 g (0,144 mole) de 1-(2-cloroetil)-imidazolidin-2-ona, 23,6 g (0,107 mole) de 4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-piperidina, 92,9 g (0,67 mole) de carbonato de potássio, 2,6 g de iodeto de potássio e 524 ml de metilisobutilcetona. Aquece-se a refluxo durante uma noite, depois concentra-se a mistura reaccional e retoma-se com uma mistura de

água/acetato de etilo. Decanta-se, lava-se a fase orgânica várias vezes com água e depois extrai-se com uma solução normal de ácido clorídrico. Alcaliniza-se em seguida a fase ácida com soda e extrai-se com cloreto de metileno. Seca-se sobre MgSO_4 . Após evaporação, recristaliza-se o resíduo em 80 ml de acetonitrilo. Obtêm-se então 22 g de um sólido que corresponde ao produto pretendido. P.F. = 137 – 141°C (Rendimento = 46 %).

Estádio 2. Produto do título

Dissolvem-se 5 g (0,015 mole) do produto obtido no estágio anterior em 16 ml de dimetilsulfóxido. Adiciona-se gradualmente 1,2 g (0,03 mole) de hidreto de sódio a 60 %. Deixa-se em contacto uma meia hora e depois despeja-se 4,22 ml (0,045 mole) de 2-bromopropano. Deixa-se sob agitação durante a noite à temperatura ambiente. Retoma-se com H_2O e depois com cloreto de metileno. Decanta-se, lava-se a fase orgânica com salmoura, seca-se sobre MgSO_4 e concentra-se sob vácuo. Cromatografa-se o óleo obtido sobre sílica (eluente : CH_2Cl_2 95 / CH_3OH 5) para se obter o produto pretendido. P.F. = 121 – 123°C (Rendimento = 39 %).

Exemplo 2 :

1-{2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-3-isopropil-imidazolidin-2-ona.

Preparou-se este produto tal como o composto do Exemplo 1 mas utilizando no estágio 1 a 4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-piperazina em vez da 4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-piperidina. O produto do título assim obtido funde a 125 – 127°C.

Exemplo 3 :

1-{2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-3-etil-imidazolidin-2-ona.

Preparou-se este produto tal como o composto do Exemplo 1 mas utilizando no estágio 1 a 4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-piperazina em vez da 4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-piperidina e no estágio 2 o bromoetano em vez do 2-bromopropano. O cloridrato do produto do título assim obtido funde a 201-204°C.

Exemplo 4 :

1-{2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-piperid-1-il]-etil}-3-isobutil-imidazolidin-2-ona.

Preparou-se este produto tal como o composto do Exemplo 1 mas utilizando no estágio 2 o 1-bromo-2-metilpropano em vez do 2-bromopropano.

Exemplo 5 :

1-{2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-piperid-1-il]-etil}-3-fenil-imidazolidin-2-ona.

Estádio 1. 1,1-[di-(2-hidroxietil)]-3-fenil-ureia.

Em um balão de três tubuladuras contendo 18,25 ml (0,168 mole) de isocianato de fenilo dissolvido em 37 ml de CH₂Cl₂ despeja-se, a uma temperatura igual a 10°C, uma mistura formada por 15,62 ml (0,136 mole) de dietanolamina e de 163 ml de cloreto de metileno. Deixa-se durante uma hora a esta temperatura e depois durante a noite à temperatura ambiente. Concentra-se sob vácuo para se obter 36,5 g de produto pretendido. (Rendimento = 100 %).

Estádio 2. 1,1-[di-(2-cloroetil)]-3-fenil-ureia.

Dissolvem-se 39 g (0,137 mole) do produto obtido no estágio anterior em 100 ml de cloreto de metileno. Despeja-se, mantendo a temperatura igual a 0°C, 26,64 ml (0,365 mole) de cloreto de tionilo. Aquece-se durante 4 horas a refluxo e

abandona-se durante uma noite à temperatura ambiente. Concentra-se sob vazio para se obter 43,7 g de produto pretendido. (Rendimento = 96 %).

Estádio 3. 1-(2-cloroetil)-3-fenil-imidazolidin-2-ona.

Aquecem-se à temperatura de 120°C durante 3 horas 43,7 g 0,167 mole) do produto obtido no estágio 2 e depois à temperatura de 140°C durante 6 horas. No final da libertação gasosa e após arrefecimento, cromatografa-se o óleo obtido sobre sílica (eluente : cloreto de metileno a 100 %). Obtém-se 23,2 g de um sólido branco que corresponde ao produto pretendido. P.F. = 92°C (Rendimento = 61,7 %).

Estádio 4. Produto do título

Procede-se conforme descrito no estágio 1 do exemplo 1 mas substituindo a 1-(2-cloroetil)-imidazolidin-2-ona pela 1-(2-cloroetil)-3-fenil-imidazolidin-2-ona.

Obtém-se assim após purificação mediante cromatografia sobre sílica (eluente : CH₂Cl₂ 80 / ciclo-hexano 20) 3,8 g do produto pretendido. P.F. = 158 – 160°C (Rendimento = 56 %).

Exemplo 6 :

1-{2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-piperid-1-il]-etil}-3-terc.-butilo-imidazolidin-2-ona.

Obteve-se este produto tal como o composto do exemplo 5, mas substituindo no estágio 1 desta síntese o isocianato de fenilo pelo isocianato de butilo terc. O cloridrato do produto do título pretendido funde a 205 – 208°C.

Exemplo 7 :

3-benzil-1-{2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-piperid-1-il]-etil}-imidazolidin-2-ona.

Obteve-se este produto tal como o composto do exemplo 5, mas substituindo no estágio 1 desta síntese o isocianato de fenilo pelo isocianato de benzilo. O produto funde à temperatura de 126 – 130°C.

Exemplo 8 :

1-{2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-piperid-1-il]-etil}-3-(2 - etoxifenil) - imidazolidin-2-ona.

Obteve-se este produto tal como o composto do exemplo 5, mas substituindo no estágio 1 desta síntese o isocianato de fenilo pelo isocianato de 2-etoxifenilo. O cloridrato do produto do título funde a 214 – 218°C.

Exemplo 9 :

1-{2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-piperid-1-il]-etil}-3-(2-clorofenil)-imidazolidin-2-ona.

Obteve-se este produto tal como o composto do exemplo 5, mas substituindo no estágio 1 desta síntese o isocianato de fenilo pelo isocianato de 2-clorofenilo. O cloridrato do produto do título funde a 223 – 227°C.

Exemplo 10 :

1-{2-[4-(6-fluoro - 1,2 - benzisoxazol-3-il)-piperid-1-il]-etil}-3-(3-clorofenil)-imidazolidin-2-ona.

Obteve-se este produto tal como o composto do exemplo 5, mas substituindo no estágio 1 desta síntese o isocianato de fenilo pelo isocianato de 3-clorofenilo. O cloridrato do produto do título funde a 223 – 227°C.

Exemplo 11 :

1-{2-[4-(6-fluoro - 1,2 - benzisoxazol-3-il)-piperid-1-il]-etil}-3-(2,6-diclorofenil)-imidazolidin-

-2-ona.

Obteve-se este produto tal como o composto do exemplo 5, mas substituindo no estágio 1 desta síntese o isocianato de fenilo pelo isocianato de 2,6-diclorofenilo. O cloridrato do produto do título funde a 237 – 241°C.

Exemplo 12 :

1-{2-[4(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-piperid-1-il]-etil}-3-(4-metoxifenil)-imidazolidin-2-ona.

Obteve-se este produto tal como o composto do exemplo 5, mas substituindo no estágio 1 desta síntese o isocianato de fenilo pelo isocianato de 4-metoxifenilo. O cloridrato do produto do título funde a 154 – 157°C.

Exemplo 13 :

1-{2-[4(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-piperid-1-il]-etil}-3-(2,3-diclorofenil)-imidazolidin-2-ona.

Obteve-se este produto tal como o composto do exemplo 5, mas substituindo no estágio 1 desta síntese o isocianato de fenilo pelo isocianato de 2,3-diclorofenilo. O cloridrato do produto do título funde a 218 – 222°C.

Exemplo 14 :

1-{2-[4(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-piperid-1-il]-etil}-3-(4-fidroxifenil)-imidazolidin-2-ona.

Obteve-se este produto tal como o composto do exemplo 5, mas substituindo no estágio 1 desta síntese o isocianato de fenilo pelo isocianato de 4-hidroxifenilo. O produto pretendido funde a 190 – 194°C.

Exemplo 15 :

258

**1-{2-[4(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-piperid-1-il]-etil}-3-fenil-3,4,5,6-tetra-hidro-(2H)-
-pirimidin-2-onaona.**

Estádio 1. 1-fenil-3,4,5,6-tetra-hidro-(2H)-pirimidin-2-ona

Dissolvem-se 2,5 g (16,5 mM) de N¹-fenil-propano-1,3-diamina em 56,5 ml de tetra-hidrofurano anidro. Despeja-se sobre esta solução uma mistura de 3,8 g (23,3 mM) de carbonildiimidazol em 115 ml de tetra-hidrofurano anidro e depois abandona-se durante uma noite à temperatura ambiente. Concentra-se, retoma-se com acetato de etilo, lava-se com HCl normal e seca-se sobre MgSO₄. Obtém-se 2 g de um sólido branco que se funde à temperatura de 210 – 211°C e que corresponde ao produto pretendido.

Estádio 2. 1-(2-cloroetil)-3-fenil-3,4,5,6-tetra-hidro-(2H)-pirimidin-2-ona

Dissolvem-se 1,76 g (10 mM) do produto obtido no estágio anterior em 15 ml de dimetilsulfóxido anidro. Adiciona-se gradualmente 0,81 g (20 mM) de NaH a 60 %. Deixa-se durante 2 horas em contacto e depois despeja-se 1,7 ml (20 mM) de 1-bromo-2-cloroetano. Abandona-se durante um fim de semana à temperatura ambiente. Adicionam-se 350 ml de água destilada e depois extrai-se com cloreto de metileno. Decanta-se, lava-se a fase orgânica e seca-se sobre MgSO₄. Após evaporação obtém-se 1,8 g de um óleo que corresponde à estrutura do produto pretendido (Rendimento = 76 %).

Estádio 3. Produto do título

Procede-se tal como descrito no estágio 1 do exemplo 1 mas substituindo a 1-(2-cloroetil)-imidazolidin-2-ona pela 1-(2-cloroetil)-3-fenil-3,4,5,6-tetra-hidro-(2H)-pirimidin-2-ona obtida anteriormente. Obtém-se após purificação mediante

cromatografia sobre sílica (eluente : CH_2Cl_2 80 / ciclo-hexano 20) o produto pretendido.

Exemplo 16 :

Estudo farmacológico

In vitro

Determinou-se a interacção dos compostos com os receptores serotoninérgicos 5HT_{2A} , adrenérgicos α_1 e dopaminérgicos D_2 e D_4 utilizando os estudos de fixação clássica, de acordo com Millan *et al.* (J. Pharm. Exp. Ther., 275, 885 – 898, 1995).

As condições são expostas a seguir :

Receptor	Espécie, tecido	[^3H]-ligando (nM)	NSB (10 μM)	Duração de incubação, T°
5HT_{2A}	Rato, córtex frontal	Quetanserina (1,0)	Espiperona	90 min, 25°C
α_1	Rato, córtex frontal	Prazosina (0,2)	Fentolamina	60 min, 25°C
D_2	Rato, striatum	Espiperona (0,2)	Raclopride	30 min, 37°C
D_4	Humana, células CHO	Espiperona (0,2)	Haloperidol	60 min, 27°C

Efectua-se a separação do radioligando ligado as receptores, do radioligando livre mediante filtração sobre filtros GF/B previamente tratados com polietilenimina a 0,3 % graças a um aparelho de filtração de tipo Brandle Cell harvester. Adicionou-se líquido de cintilação aos filtros cuja radioactividade é contada por meio de um contador beta. Determinou-se a CI_{50} (concentração do composto que inibe 50 % da ligação do radioligando) por regressão não linear. Calculou-se em seguida o K_i de acordo com a equação de Cheng-Prusoff :

$K_i = CI_{50} / (1 + L^*/K_d)$ em que L^* é a concentração de radioligando e K_d é a constante de dissociação do radioligante determinada por experiências de saturação.

Os produtos da invenção têm valores de K_i para os receptores $5HT_{2A}$ e α_1 inferiores a 10^{-8} M. No que diz respeito à selectividade D_2 em relação à D_4 a afinidade para o receptor D_4 é de uma maneira geral 10 vezes superior à para o receptor D_2 (≤ 5 nM para D_4 vs ≥ 50 nM para D_2).

In vivo

1. Verticalização induzida pela Apomorfina (0,75 mg/kg, s.c.) no murganho

Este ensaio, descrito por Protais et al., Psychopharmacology, 50, 1 – 6 (1976), permite avaliar a actividade antagonista dopaminérgica de produtos antipsicóticos eventuais. O murganho que recebeu apomorfina e colocado numa gaiola com barras verticais, permanece na maior parte do tempo imóvel no alto da gaiola, agarrado pelas quatro patas às barras. Este comportamento de verticalização é bloqueado se se administrar um produto antagonista dopaminérgico antes da apomorfina.

Ensaio : Logo após a administração subcutânea (s.c.) do produto ou do solvente (grupo de controlo) colocou-se murganho numa gaiola de grelha cilíndrica (14 cm diâm. X 14 cm h), com barras verticais. Decorridos 30 minutos, o animal recebe a dose de apomorfina (0,75 mg/kg, s.c.). Realiza-se a observação dos animais aos 10 e 20 minutos após a injeção de apomorfina, com atribuição de um valor 0 (quatro patas no solo), valor 1 (murganho direito, duas patas dianteiras sobre as barras) e valor 2 (murganho agarrado pelas quatro patas nas barras) em cada tempo de medida. O valor da verticalização utilizado para os resultados encontra-se

compreendido entre 0 e 4 (soma das duas medidas). Cada grupo experimental comporta pelo menos 5 animais.

Análise estatística : Avaliou-se o efeito do produto sobre a verticalização comparando os valores obtidos em cada grupo que recebeu uma dose de produto, com os obtidos no grupo de controlo (solvente), por um teste U de Mann e Whitney, com uma probabilidade $p < 0,05$.

A dose inibidora DI_{50} é a dose de produto que diminui de metade a média dos valores de verticalização em relação à do grupo de controlo.

Resultados : A título de exemplo, o produto do exemplo 5 tem uma DI_{50} neste teste de 0,22 mg/kg.

2. Condicionamento da evitação activa no rato

Este teste é utilizado classicamente para caracterizar produtos antipsicóticos cf P.A. Janssen, C.J.E. Niemegeers, *Arzneim-Forsch.*, 1037 – 1043 (1961).

Efectua-se numa gaiola com dois compartimentos com pavimento electrificado, em ratos que foram acondicionados da maneira seguinte : logo após a apresentação de um sinal luminoso, o animal deve passar do compartimento onde se encontra para outro compartimento para não receber o choque eléctrico. Esta resposta do animal ao sinal luminoso é uma resposta condicionada de evitação. Se o animal não efectuar esta resposta, no final do sinal luminoso, recebe um choque eléctrico até que ele passe para o outro compartimento. A resposta ao choque eléctrico é uma resposta incondicionada de fuga.

Classicamente, os produtos antipsicóticos inibem a resposta

condicionada de evitação para doses inferiores às que inibem a resposta não condicionada de fuga. Isto diferencia-os de outras classes de produtos (em particular, barbitúricos, benzodiazepinas), que inibem indiferentemente as duas respostas.

Material : Consiste numa gaiola dividida em dois compartimentos por uma divisória central; uma abertura neste divisória permite a passagem do animal de um compartimento para o outro (modelo LE 916, LETICA). O pavimento de cada compartimento é uma grelha electrificada. Efectua-se o funcionamento da gaiola (sinal luminoso, passagem de corrente eléctrica na grelha) e o registo dos deslocamentos do animal de um compartimento para o outro por computador (COMPAQ 386S) por meio do programa *SHUTTLE 8* (LETICA).

Teste : Os animais são os seus próprios controlos. Cada sessão diária comporta 10 ensaios separados uns dos outros por um intervalo de 30 segundos. Um ensaio consiste na apresentação do sinal luminoso (10 segundos), seguido ou não pelo choque eléctrico (0,460 mA, duração máxima 5 segundos) consoante a resposta do animal ao sinal luminoso. Avaliaram-se os efeitos de um produto sobre as respostas de evitação no decurso de uma Sessão Teste, que teve lugar no dia seguinte a uma Sessão Controlo no decurso da qual os animais receberam o solvente. O produto ou o solvente é administrado ao animal 30 minutos antes do início da sessão. O parâmetro utilizado é o número de respostas de evitação.

Análise estatística : Para cada dose de produto, o número de respostas de evitação obtido quando da Sessão Teste é comparado com o obtido nos mesmos animais quando da Sessão Controlo, aplicando um Teste de Wilcoxon, com uma

probabilidade $p < 0,05$.

A dose inibidora média DI_{50} é a que reduz de 50 % o número de evitações condicionadas em relação ao valor de controlo.

Resultados : A título de exemplo, o produto do exemplo 5 tem uma DI_{50} neste teste de 0,88 mg/kg por via subcutânea.

3. Teste de agressividade em murganhos isolados

Este teste permite avaliar a actividade anti-agressiva intra-específica de um produto em murganhos que foram mantidos em isolamento durante vários meses.

Animais : O teste utiliza murganhos machos CD (Charles River) com um peso compreendido entre 22 e 25 g à sua chegada ao local de alojamento. Logo após a sua chegada, isolam-se os animais em gaiolas individuais de policarbonato opaco negro (23 x 14 x 13 cm) com uma tampa em grelha e estabulado de maneira crónica (6 meses aproximadamente) no local de experiência.

Escolha dos pares de murganhos : A escolha dos pares de murganhos agressivos que serão utilizados de maneira crónica no estudo começa após um mês de isolamento dos animais. Uma ou duas vezes por semana coloca-se na gaiola de um murganho (residente) um murganho de uma outra gaiola (intruso) e observa-se se os dois animais se atacam mutuamente (fungadelas, perseguições, mordidelas, dentadas) durante este ensaio. No final do ensaio (duração máxima de 10 minutos), isolou-se cada murganho novamente na sua gaiola respectiva. Se tiver havido ataques, ensaia-se o mesmo par novamente quando do ensaio próximo; se não tiver havido ataques, cada murganho deste par será posto na presença de um outro

murgancho quando do ensaio seguinte. Escolhe-se assim, no decurso de ensaios sucessivos, à razão de um ou dois ensaios por semana, os pares definitivos de murganchos que serão utilizados nas experiências. A escolha dos pares baseia-se na estabilidade da combatividade dos animais de um ensaio para o outro, da fraca latência do primeiro ataque e da frequência e duração dos ataques. Nos pares assim escolhidos, verificam-se estes parâmetros cada semana no decurso de um ensaio rápido, sem tratamento, dois dias antes do dia Teste.

Teste : O teste teve lugar uma vez por semana. Trinta minutos antes da sua colocação em presença, os dois murganchos do par recebem, cada um, o mesmo tratamento (produto ou solvente) e permanecem isolados na sua gaiola respectiva. A T0 minuto, introduz-se o murgancho intruso na gaiola do murgancho residente durante um intervalo de tempo de 3 minutos. Anota-se a latência (em segundos) do primeiro ataque e o número e a duração total (em segundos) dos ataques. Anota-se também uma inversão eventual de dominância de um murgancho em relação ao outro (em geral, o murgancho residente é o murgancho dominante).

No final do teste, o murgancho intruso regressa à sua gaiola; os animais ficam em isolamento até ao próximo ensaio rápido e teste, na semana seguinte.

Análise estatística : Avaliaram-se os efeitos de um produto sobre a agressividade comparando o número e a duração dos ataques dos pares que receberam o produto (grupos tratados) com os obtidos nos pares que receberam o solvente (grupo de controlo), utilizando uma análise de variância (ANOVA) seguida de um teste de Dunnett, com uma probabilidade $p < 0,05$.

A dose inibidora DI_{50} do número ou da duração dos ataques é a dose de

produto que reduz de metade a média de cada um destes valores, em relação à obtida respectivamente no grupo de controlo.

Resultados : A título de exemplo, o produto do exemplo 5 tem uma DI_{50} neste teste de 0,18 mg/kg por via subcutânea.

4. Indução de catalepsias no rato

A administração prolongada de neurolépticos ou antipsicóticos “típicos” (Haloperidol, Clorpromazina) a pacientes esquizofrénicos leva com frequência ao aparecimento de sinais extrapiramidais (EPS) indesejáveis de tipo Parkinson, em particular um fenómeno de imobilidade cf. Davis *et al.*, “Neuroleptics : Neurochemical, Behavioral, and Clinical Perspectives”, Eds. Coyle, J.T. and Enna, S.J. Raven Press, New York (1983). Pelo contrário, os antipsicóticos “atípicos” (Clozapina) provocam poucos sinais extrapiramidais.

No animal, a administração aguda de antipsicóticos “típicos” induz uma catalepsia, ou seja a manutenção do animal numa postura, com frequência anormal, que lhe foi imposta pelo experimentador cf. Waldmeier P.C. *et al.*; Eur. J. of Pharmacology, 55, 363 – 373 (1979). A avaliação das propriedades cataleptogénicas de um produto no rato permite portanto saber se este produto administrado no homem corre o risco de provocar ou não um síndrome de tipo extrapiramidal.

Teste : Colocaram-se os animais em gaiolas individuais e deixaram-se em jejum na véspera do teste, com bebida à vontade. O teste de catalepsia consiste em colocar cada pata traseira do animal sobre a pata dianteira do mesmo lado e em medir o tempo (segundos) durante o qual o animal mantém esta posição “patas cruzadas” (máximo de 30 segundos). Submete-se cada animal a 3 ensaios sucessivos

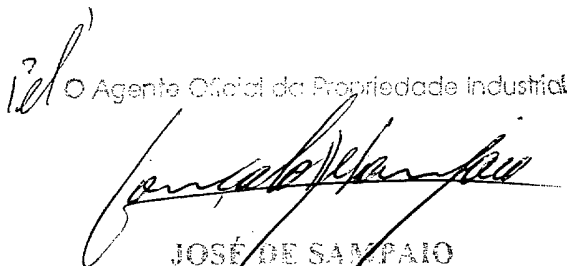
(um de 2 em 2 minutos), retirando-se o animal da sua gaiola e colocando-se no plano de trabalho. Estes ensaios têm lugar uma hora após a injeção subcutânea ou a administração oral do produto ou do seu solvente. O valor médio dos três ensaios representa a duração da catalepsia (em segundos) para cada animal. Há 5 a 6 ratos por grupo experimental.

Análise estatística : Avaliou-se o efeito do produto sobre a duração de catalepsia por uma ANOVA, seguida por um teste de Dunnett, com uma probabilidade $p < 0,05$.

A dose activa média DA_{50} de indução de catalepsias é a que provoca uma catalepsia com uma duração de 50 % em relação ao valor máximo de 30 segundos (corrigida do valor do grupo de controlo solvente).

Resultados : A título de exemplo, o produto do exemplo 5 tem uma DA_{50} neste teste de 34 mg/kg, o que o compara muito favoravelmente com os compostos de referência como o Haloperidol ou a Risperidona que, neste teste, têm DA_{50} respectivamente de 0,15 mg/kg e de 1,2 mg/kg por via subcutânea.

Lisboa, 11 de Maio de 2000

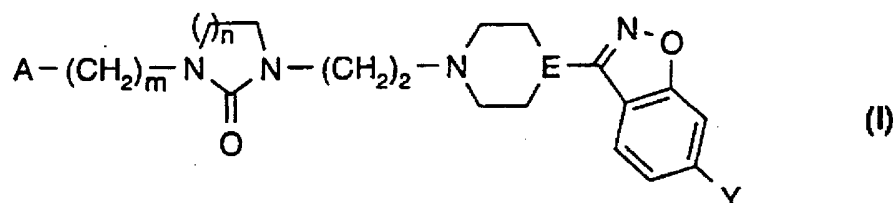

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

JOSÉ DE SAMPAIO
A.C.P.I.

Rua do Salitre, 195, r/c-Drt.
1250 LISBOA

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos do 1,2-benzisoxazol de fórmula geral I



na qual :

o símbolo A representa um radical alquilo de cadeia linear ou ramificada com 1 a 10 átomos de carbono ou um radical fenilo eventualmente substituído por um ou mais átomos de halogéneo ou grupos hidroxí ou alcoxi,

o símbolo m representa zero ou 1,

o símbolo n representa 1 ou 2,

o símbolo E representa N ou CH, e

o símbolo Y representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um radical alcoxi com 1 a 5 átomos de carbono;

assim como os seus isómeros ópticos quando eles existirem e os seus sais de adição com ácidos orgânicos ou inorgânicos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

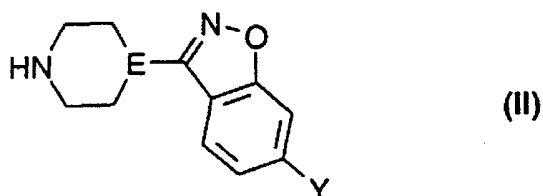
2. Derivado de acordo com a reivindicação 1 que é a 1-{2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-3-isopropil-imidazolidin-2-ona.

3. Derivado de acordo com a reivindicação 1 que é a 1-{2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-piperazin-1-il]-etil}-3-etil-imidazolidin-2-ona.

4. Derivado de acordo com a reivindicação 1 que é a 1-{2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-piperid-1-il]-etil}-3-fenil-imidazolidin-2-ona.

5. Processo para a preparação dos compostos de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se fazer reagir :

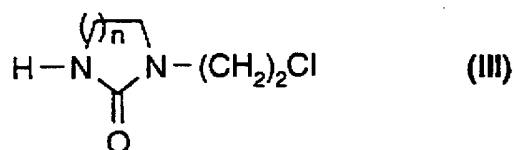
um composto de fórmula geral **II**



na qual os símbolos E e Y têm os significados definidos na reivindicação 1,

ou

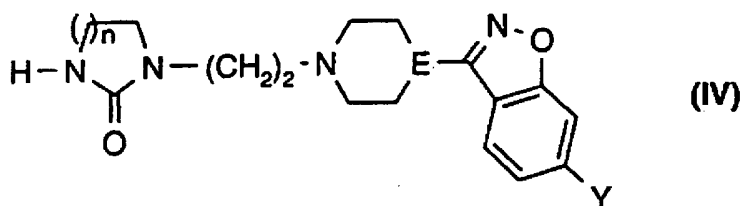
com um composto de fórmula geral **III**



na qual o símbolo n tem os significados definidos antes,

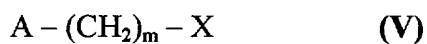
na presença de carbonato de metal alcalino no seio de um solvente polar,

para se obter um composto de fórmula geral **IV**



na qual os símbolos n, E e Y têm os significados definidos na reivindicação 1,

que se faz reagir em seguida com um composto de fórmula geral **V**

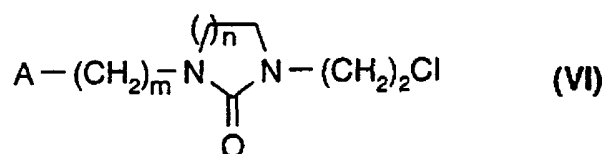


na qual os símbolos A e m têm os significados definidos na reivindicação 1 e o símbolo X representa um átomo de halogéneo,

na presença de um hidreto de metal alcalino, no seio de um solvente polar, para se obter os compostos de fórmula geral I;

ou

com um composto de fórmula geral VI



na qual os símbolos A, m e n têm os significados definidos na reivindicação 1,

na presença de um carbonato de metal alcalino, no seio de um solvente polar, para formar os compostos de fórmula geral I.

6. Composições farmacêuticas utilizáveis no tratamento de perturbações psicóticas, de perturbações ansio-depressivas e da agressividade, contendo como princípio activo um composto de acordo com uma das reivindicações 1 a 4 com um ou mais excipientes farmacêuticos apropriados.

Lisboa, 11 de Maio de 2000

22

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

João de Sampaio

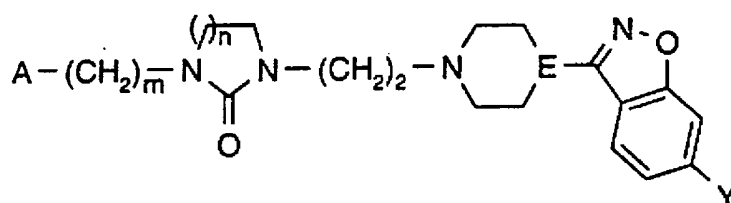
JOSÉ DE SAMPAIO
A.O.P.I.

Rua do Salitre, 125, 1.º c.º Dr.
1250 LISBOA

RESUMO

**“DERIVADOS DO 3-(PIPERID-4-IL)-1,2-BENZISOXAZOL E DO
3-(PIPERAZIN-4-IL)-1,2-BENZISOXAZOL, PROCESSOS PARA A SUA
PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS
CONTÊM”**

Novos compostos de fórmula geral :



na qual :

o símbolo A representa um radical alquilo de cadeia linear ou ramificada com 1 a 10 átomos de carbono ou um radical fenilo eventualmente substituído por um ou mais átomos de halogéneo ou grupos hidroxil ou alcoxi,

o símbolo m representa zero ou 1,

o símbolo n representa 1 ou 2,

o símbolo E representa N ou CH, e

o símbolo Y representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um radical alcoxi com 1 a 5 átomos de carbono.

Estes novos compostos e os seus sais toleráveis sob o ponto de vista fisiológico podem ser utilizados como medicamentos.

Lisboa, 11 de Maio de 2000

[Signature] O Agente Oficial da Propriedade Industrial

[Signature]

JOSÉ DE SAMPAIO
A.O.P.L.
Rua do Salitre, 141, r/c-Drt.
1250 LISBOA