

(11) Número de Publicação: **PT 1425272 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 261/20 (2011.01) **A61K 31/42** (2011.01)
A61P 25/18 (2011.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2002.08.30**

(30) Prioridade(s): **2001.08.31 US 316390 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2004.06.09**

(45) Data e BPI da concessão: **2011.08.03**
200/2011

(73) Titular(es):

NOVARTIS AG
LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL CH

(72) Inventor(es):

HANS O. KALKMAN CH
DOMINIQUE GRIMLER FR
HEQUN YIN US

(74) Mandatário:

MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA
RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **ISÓMEROS ÓTICOS DE UM METABOLITO DE ILOPERIDONA**

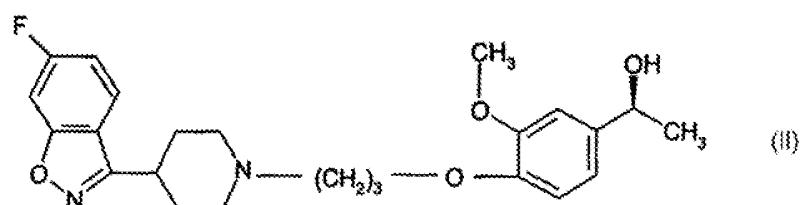
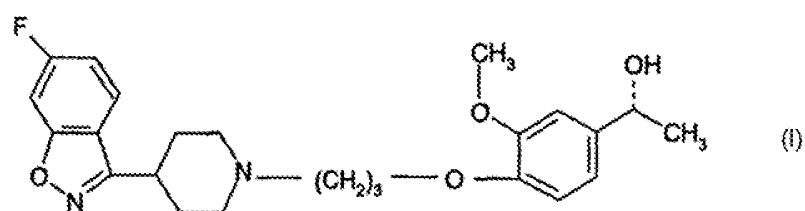
(57) Resumo:

A INVENÇÃO FORNECE COMPOSTOS DE FÓRMULAS (I) E (II), A SUA PREPARAÇÃO E O SEU USO COMO AGENTES FARMACÊUTICOS.

RESUMO

"ISÓMEROS ÓTICOS DE UM METABOLITO DE ILOPERIDONA"

A invenção fornece compostos de fórmulas (I) e (II), a sua preparação e o seu uso como agentes farmacêuticos.



DESCRIÇÃO

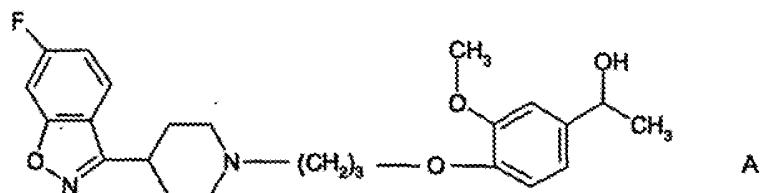
"ISÓMEROS ÓTICOS DE UM METABOLITO DE ILOPERIDONA"

A presente divulgação relaciona-se com novos isómeros de um metabolito de Iloperidona, a sua preparação, o seu uso como agentes farmacêuticos e composições farmacêuticas que os contêm.

Mais particularmente, a divulgação relaciona-se com isómeros óticos do metabolito P-88-8991 de Iloperidona.

A Iloperidona é um antipsicótico atípico desenvolvido para o tratamento de esquizofrenia, tendo afinidade funcional para receptores noradrenérgicos, dopaminérgicos e serotoninérgicos. Ver por exemplo Richelson E. e Souder T., *Life Sciences*, 68:29-39 (2000).

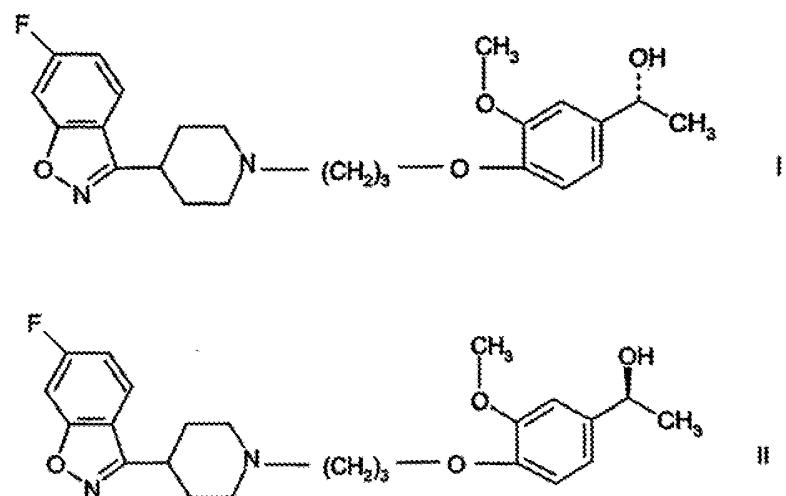
O P-88-8991 é um importante metabolito circulante de Iloperidona em plasma humano, com a fórmula A



Ver por exemplo Mutlib AE et al., *Drug Metab. Dispos.* 23(9):951-964 (1995). Verificou-se que o P-88-8991 tem níveis plasmáticos em humanos de cerca de 1,5 vezes mais elevados do que o fármaco principal. Ele é mais ou menos tão ativo como a Iloperidona.

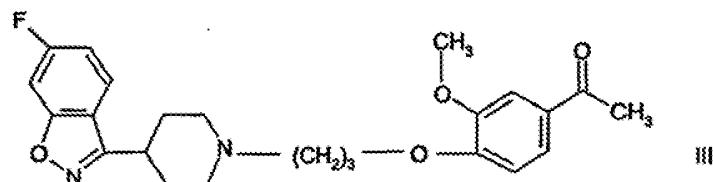
O P-88-8991 consiste numa mistura de dois enantiómeros. Verificou-se agora surpreendentemente que os humanos produzem apenas um enantiómero estereoespecificamente depois de administração de Iloperidona.

No primeiro aspetto, a divulgação fornece os enantiómeros (R)-P-88-8991 e (S)-P-88-8991 das fórmulas I e II

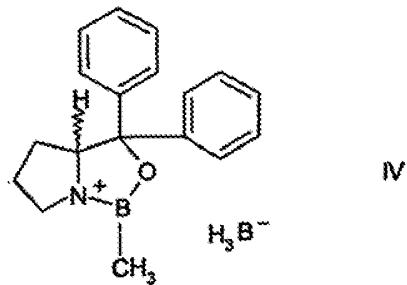


na forma de uma base livre ou de sal de adição de ácido.

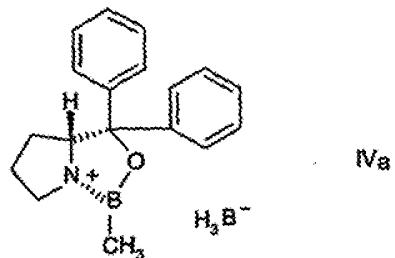
Num outro aspetto, a divulgação fornece um processo para a produção dos compostos das fórmulas I e II compreendendo a redução da Iloperidona de fórmula III



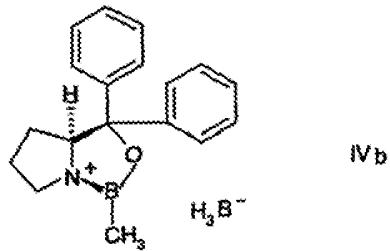
com um complexo borano oticamente ativo de fórmula IV



O composto (S)-1-(4-{3-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxasol-3-il)-piperidin-1-il]-propoxi}-3-metoxi-fenil)-etanol de fórmula I é obtido usando o complexo borano de (3aR, 7R)-1-metil-3,3-difenil-tetrahidro-pirrolo[1,2-c][1,3,2] oxazaborole de fórmula IVa



enquanto que o composto (R)-1-(4-{3-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]propoxi}-3-metoxi-fenil)-etanol de fórmula II é obtido usando o complexo borano de (3aS, 7R)-1-metil-3,3-difenil-tetrahidro-pirrolo[1,2-c][1,3,2] oxazaborole de fórmula IVb

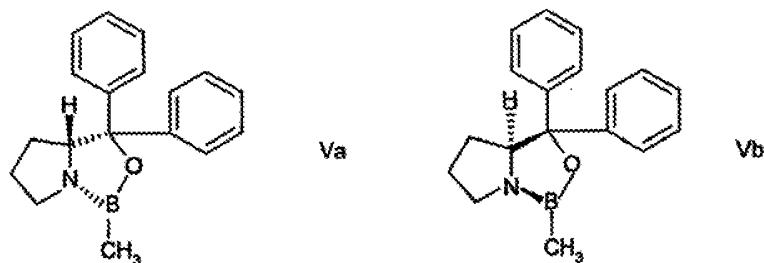


As reações podem ser efetuadas de acordo com métodos convencionais, por exemplo, como descrito nos Exemplos.

A preparação das misturas de reação e purificação dos compostos assim obtidos podem ser realizadas de acordo com procedimentos conhecidos.

Sais de adição de ácido podem ser produzidos a partir de bases livres de modo conhecido, e vice-versa. Sais de adição de ácidos adequados para uso de acordo com a presente divulgação incluem por exemplo o hidrocloreto.

Os complexos boranos usados como materiais de partida podem ser produzidos a partir dos compostos correspondentes de fórmula Va e Vb



de acordo com procedimentos conhecidos, por exemplo, como descrito nos Exemplos.

Os materiais de partida das fórmulas Va e Vb são conhecidos.

Os compostos das fórmulas I e II e os seus sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, daqui em diante referidos como agentes da divulgação, apresentam propriedades farmacológicas valiosas quando testados *in vitro* e em animais, e são portanto úteis como agentes farmacêuticos.

Em particular, os agentes da divulgação apresentam alta afinidade por receptores α_1 e α_{2c} adrenérgicos (pK_I 8,9 e 7,8

respetivamente, para o composto de fórmula I, e 9,2 e 7,7 respetivamente, para o composto de fórmula II), alta afinidade por receptores 5 HT_{2A} e 5 HT₆ (pK_I 8,9 e 8,1 respetivamente, para o composto de fórmula I, e 8,9 e 7,8 respetivamente, para o composto de fórmula II) e afinidade moderada para a família D₂ (pK_I 7,4 até 7,6 para o composto de fórmula I e 7,4 até 7,8 para o composto de fórmula II).

A afinidade do receptor é determinada por técnicas padrão de ligação a radioligando, usando receptores recombinantes humanos e receptores de cérebro de ratazana nativos. O bloqueio dos receptores de dopamina D₂ e noradrenérgicos α_{2c} é testado em linhas celulares usando ensaios do gene repórter da luciferase com base em respostas de 2º mensageiro.

In vivo, os agentes da divulgação apresentam atividade antipsicótica, como avaliado em testes padrão tais como os testes de hipermotilidade induzida por anfetaminas e de hiperlocomoção induzida por fenciclidina.

O teste de hipermotilidade induzida por anfetaminas é realizado de acordo com o método descrito por Amt J em Eur. J. Pharmacol. 283, 55-62 (1995). Neste teste, os agentes da invenção inibem significativamente a locomoção induzida por anfetaminas dos animais em doses de cerca de 0,01 até cerca de 10 mg/kg s.c.

O teste de hiperlocomoção induzida por fenciclidina é realizado de acordo com uma adaptação em ratazana do método descrito por Gleason SD e Shannon HE em Psychopharmacol. 129, 79-84 (1997). Neste teste, os agentes da divulgação bloqueiam significativamente a hiperlocomoção induzida por

fenciclidina das ratazanas em doses de cerca de 0,01 até cerca de 10 mg/kg s.c.

Os agentes da divulgação são portanto úteis para o tratamento de doenças psicóticas tais como esquizofrenia e doenças bipolares.

Para as indicações acima mencionadas, a dosagem apropriada vai obviamente variar dependendo, por exemplo, do composto empregue, do hospedeiro, do modo de administração e da natureza e gravidade da doença a ser tratada. No entanto, em geral, está indicado que resultados satisfatórios em animais são obtidos com uma dose diária de cerca de 0,1 até cerca de 500, preferencialmente desde cerca de 0,5 até cerca de 100 mg/kg de peso corporal do animal. Em mamíferos maiores, por exemplo humanos, uma dose diária indicada varia entre cerca de 1 até cerca de 500, preferencialmente desde cerca de 1 até cerca de 300 mg de um agente da invenção, convenientemente administrado, por exemplo, em doses divididas até quatro vezes ao dia ou na forma de libertação controlada.

O agente da divulgação pode ser administrado por qualquer via convencional, em particular por via entérica, preferencialmente por via oral, por exemplo na forma de comprimidos ou cápsulas, ou por via parentérica, por exemplo na forma de soluções ou suspensões injetáveis.

Os agentes da divulgação podem alternativamente ser administrados e.g. por via tópica na forma de um creme, gel ou afins, ou por inalação, e.g. na forma de pó seco.

Exemplos para composições compreendendo um agente da divulgação incluem, por exemplo, uma dispersão sólida, uma solução aquosa, por exemplo, contendo um agente de solubilização, uma microemulsão e uma suspensão de um agente da divulgação. A composição pode ser tamponada até um pH no intervalo por exemplo, desde 3,5 até 9,5, com um tampão adequado.

Os agentes da divulgação podem ser administrados sozinhos ou em combinação com outros agentes farmacêuticos eficazes no tratamento de doenças psicóticas tais como esquizofrenia ou doenças bipolares. A presente divulgação fornece assim uma combinação compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente da invenção e um segundo fármaco, para administração simultânea ou sequencial.

De acordo com o acima mencionado, a presente divulgação também fornece um agente da divulgação, para uso como um agente farmacêutico, por exemplo, para o tratamento de doenças psicóticas.

A presente divulgação fornece também uma composição farmacêutica compreendendo um agente da divulgação em associação com pelo menos um diluente ou transportador farmacêutico. Essas composições podem ser fabricadas de modo convencional. Formas de dosagem unitárias contêm, por exemplo, desde cerca de 0,25 até cerca de 150, preferencialmente desde 0,25 até cerca de 25 mg de um composto de acordo com a divulgação.

Para além disso, a presente divulgação fornece o uso de um agente da invenção, para o fabrico de um medicamento para o tratamento de doenças psicóticas.

A presente invenção é limitada ao assunto divulgado em relação ao enantiómero (S)-P-88-899', de fórmula II como definido nas reivindicações.

Os seguintes exemplos ilustram a invenção.

Exemplo 1

(S)-1-(4-{3-[4-(6-Fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-propoxi}-3-metoxi-fenil)-etanol

56,36 g de complexo borano de (3aR, 7R)-1-metil-3,3-difenil-tetrahidro-pirrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborole (1 equivalente) são dissolvidos sob azoto em metilenocloreto, e a solução é arrefecida até 0°C. Uma solução 1 M de 1-(4-{3-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-propoxi}-3-metoxi-fenil)-etanona (iloperidona; 1 equivalente) em metilenocloreto é adicionada por via de um funil com torneira durante 90 minutos enquanto a temperatura interna é mantida a 0°C ± 2°C. Depois de a adição estar completa, a mistura é agitada a 0°C durante 20 horas. A mistura de reação é depois deitada em metanol pré-arrefecido (0-5°C) durante 1 hora. A solução é aquecida à temperatura ambiente e agitada até o desenvolvimento de H₂ terminar. A solução é concentrada por destilação e o resíduo seco em vácuo, tratado com metanol e agitado durante cerca de 1 hora a 50°C e uma outra hora a 0°C. O produto é isolado por filtração e seco sob pressão reduzida durante 3 horas a 50°C. O composto do título é obtido (cristais brancos).

$[\alpha]_D^{20} = -19,3^\circ$ ($c=1$ em clorofórmio)

Pf: 138,2-138,8°C

O complexo borano usado como material de partida pode ser obtido como se segue:

200 mL de uma solução de (3aR, 7R)-1-metil-3,3-difeniltetrahidro-pirrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborole (1 M em tolueno) são agitados à temperatura ambiente sob azoto. O complexo borano-dimetilsulfeto 1,2 equivalentes é adicionado com uma seringa. A solução é agitada durante mais 2 horas à temperatura ambiente. O complexo borano é depois cristalizado por adição de 4 vol de hexano seco e arrefecimento até -12°C durante 1,5 horas. O produto é isolado por filtração num funil de vidro sinterizado e seco em vácuo a 40°C . O complexo borano é obtido (cristais brancos).

Exemplo 2 (referência)

(R)-1-(4-{3-[4-(6-Fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-propoxi}-3-metoxi-fenil)-etanol

Este composto é produzido em analogia ao Exemplo 1, usando complexo borano de (3aS, 7R)-1-metil-3,3-difeniltetrahidro-pirrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborole.

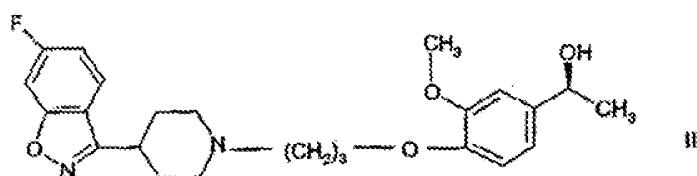
$[\alpha]_D^{20} = + 18,4^\circ$ ($c=1$ em clorofórmio)

Pf: 137,9-138,3°C

Lisboa, 12 de Outubro de 2011

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica para uso no tratamento de doenças psicóticas contendo (S)-1-(4-{3-[4-(6-Fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-propoxil}-3-metoxifenil)-etanol de fórmula II



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em associação com um diluente ou transportador farmacêutico.

2. Composição farmacêutica conforme reivindicado na reivindicação 1 para o uso como reivindicado na reivindicação 1, em que a doença psicótica é esquizofrenia.

3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, na forma de um comprimido ou cápsula.

4. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, na forma de uma solução ou suspensão injetável.

Lisboa, 12 de Outubro de 2011