

(11) *Número de Publicação:* **PT 686047 E**

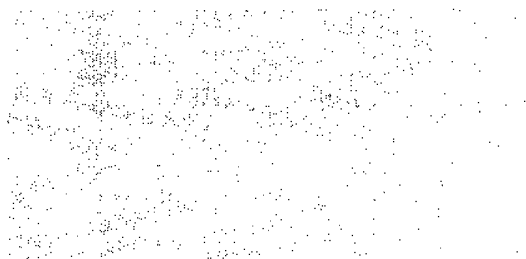
(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6),
A61K051/04 A

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1994.02.17	(73) <i>Titular(es):</i> JOHN WYETH & BROTHER LTD. HUNTERCOMBE LANE SOUTH, TAPLOW MAIDENHEAD, BERKSHIRE SL6 0PH GB
(30) <i>Prioridade:</i> 1993.02.26 GB 9303968	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1995.12.13	(72) <i>Inventor(es):</i> ALAN CHAPMAN WHITE IAN ANTHONY CLIFFE ALLAN FLETCHER GB GB GB
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2000.01.12	(74) <i>Mandatário(s):</i> JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* LIGANDOS DE 5-HT1A

(57) *Resumo:*



Campo das Cebolas - 1149 - 035 LISBOA

Telefs.: 01 888 51 51 / 2 / 3

Linha azul: 01 888 10 78 • Fax: 01 887 53 08 - 886 00 66

E-mail: inpi @ mail. telepac. pt



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA

FOLHA DO RESUMO

PAT. INV. ☐		MOD. UTI. ☐	MOD. IND. ☐	DES. IND. ☐	TOP. SEMIC. ☐	CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL (51)
N.º		N.º Objectos		N.º Desenhos		
N.º (11)		DATA DO PEDIDO ____ / ____ / ____ (22)				
REQUERENTE (71) JOHN WYETH & BROTHER LIMITED, britânica, com sede em (NOME E MORADA) Huntercombe Lane South Taplow Maidenhead Berkshire, SL6 0PH, Reino Unido CÓDIGO POSTAL						
INVENTOR(ES) / AUTOR(ES) (72) IAN ANTHONY CLIFFE; ALLAN FLETCHER e ALAN CHAPMAN WHITE, residentes no Reino Unido						
REIVINDICAÇÃO DE PRIORIDADE(S) (30)						FIGURA (para interpretação do resumo)
DATA DO PEDIDO		PAIS DE ORIGEM		N.º DO PEDIDO		
26.02.93		Reino Unido		9303968		
EPIGRAFE (54) "LIGANDOS DE 5-HT _{1A} "						
RESUMO (max. 150 palavras) (57) Os antagonistas selectivos de 5-HT _{1A} radiomarcados com ³ H ou ¹¹ C são ligandos radiomarcados úteis, por exemplo, em processos de protecção farmacológica e em estudos de tomografia de emissão de positão (PET).						

NÃO ESCREVER NAS ZONAS SOMBREADAS



DESCRIÇÃO

"LIGANDOS DE 5-HT_{1A}"

Este invento refere-se a certos ligandos de 5-HT_{1A} que são radiomarcados com ¹¹C.

Verificou-se que certos compostos que são ligandos de 5-HT_{1A} com características específicas podem ser marcados com ¹¹C para dar ligandos radiomarcados tornando-os particularmente úteis, por exemplo, em processos de protecção farmacológica ou em estudos de tomografia de emissão de positrões (PET). Os ligandos de 5-HT_{1A} que são adequados para tal radiomarcação são antagonistas selectivos de 5-HT_{1A}. Pelo termo "antagonistas selectivos de 5-HT₁" pretende-se representar os compostos que:

- (1) são ligandos altamente potentes em 5-HT_{1A} com um valor de IC₅₀ de 50 nM ou inferior (como determinado pelo processo A que se segue).
- (2) são pelo menos 25 vezes selectivos em termos dos seus valores de IC₅₀ para 5-HT_{1A} comparado com os seus valores de IC₅₀ para outro receptor superior de monoamina em CNS (como determinado pelo processo B que se segue).
- (3) Actuam como antagonistas mas não agonistas em modelos farmacológicos de função receptor de 5-HT_{1A} (como determinado pelo processo C(a) ou C(b) que se seguem).



Processo (A)

Os compostos são testados em relação às propriedades de ligação de 5-HT_{1A} por medida da sua capacidade para deslocar [³H]-8-OH-DPAT do receptor 5-HT_{1A} nas membranas hipocampal de ratas de acordo com o processo de B.S.Alexander e M.D. Wood. J. Pharm. Pharmacol., 1988 40, 888-891. Um composto é considerado como altamente potente neste processo se tiver um valor de IC₅₀ de 50nM ou inferior.

Processo (B)

A afinidade dos compostos para os pontos de receptor D₂ é determinada pelo processo de P. Seeman et al.. J. Neurochem., 1984, 43, 221-235.

A afinidade do composto para os pontos α_1 é determinada pelo processo de A.L Morrow et al.. Mol. Pharmacol., 1986, 29, 321.

A afinidade do composto para os pontos de 5-HT_{2A} é determinada pelo processo de R.A. Lyon et al.. Mol. Pharmacol. 1987, 31, 194-199. (O ponto 5-HT_{2A} foi previamente conhecido como o ponto 5-HT₂).

Um composto é considerado como sendo 25 vezes selectivo se o valor de IC₅₀ para cada um dos pontos de D₂, α_1 e 5-HT_{2A} como atrás determinado for pelo menos 25 vezes o valor de IC₅₀ para o ponto 5-HT_{1A} como determinado no Processo (A). De preferência o composto deve ser 50 vezes selectivo.



Em adição a mostrar a selectividade sobre os pontos de D_2 , α_1 e $5-HT_{2A}$ é também preferível que o composto seja 25 vezes selectivo (de preferência 50 vezes selectivo) sobre um ou mais dos pontos de $5-HT_{1B}$, $5-HT_{2C}$, $5-HT_3$, α_2 , β e D_1 . A afinidade para estes pontos é determinada pelos processos seguintes.

$5-HT_{1B}$: B.J.Alexander et al., Br.J.Pharmac., 1986, 87, página 22.

$5-HT_{2C}$: B.J.Alexander et al., Br.J.Pharmac., 1986, 87, página 22, (O ponto $5-HT_{2C}$ foi previamente conhecido como o ponto $5-HT_{1C}$).

$5-HT_{1D}$: C. Waeber et al., Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 1988, 337, 595-601.

$5-HT_3$: N.M. Barnes et al., J Pharmacol., 1988, 40, 548-551.

α_2 : D.J.Loftus et al., Life Sciences, 1984, 34, 61-69.

β : L.T.Williams e R.J. Lefkowitz (1987). Estudos de ligação de receptor e farmacologia adrenérgica, Raven Press, New York.

D_1 : V.Billard et al., Life Sciences, 1984, 35, 1885-1893.

Processo (C)

Este processo determina se um composto que tem a actividade de ligação de $5-HT_{1A}$ (como determinado pelo processo (A)) possui actividade agonista e/ou antagonista. Os receptores de $5-HT_{1A}$ do cérebro existem como



duas populações no cérebro isto é, receptores de 5-HT_{1A} post-sinácticos e receptores de 5-HT_{1A} pré-sinácticos somatodendríticos. Os receptores pré-sinácticos são particularmente sensíveis às propriedades agonistas de ligandos receptor de 5-HT_{1A} e são activados por compostos designados por "agonistas parciais", que funcionam como antagonistas no receptor post-sináctico. A dose de "agonistas parciais" activos dependente de receptores pré-sinácticos mas "antagonistas" não deslocam actividade agonista significativa em modelos de função receptor de 5-HT_{1A} post-sináctico ou pré-sináctico mas actuam como antagonistas nos dois tipos de modelo. A activação de receptores de 5-HT_{1A} pré-sináctico resulta na inibição de neurónios de serotonina que pode ser quantificada de duas formas.

- (a) Controlando electrofisiologicamente a actividade dos neurónios para medir a taxa de irritabilidade pelo método de H.J.Haigler e G.K.Aghajanian. J. Pharmacol. Exp. Therap., 1974, 168, 688. É determinada uma dose intravenosa de ID₅₀. O agonista 8-OH-DPTA tem um valor de ID₅₀ de 1,9µg/kg i.v. Os antagonistas são os compostos que encontram os anteriores critérios (1) e (2), que não induzem uma redução de 50% na taxa de irritabilidade de neurónios abaixo de uma dose de 500µg/kg i.v. e que aumentam significativamente ($p < 0,05$) o valor de ID₅₀ do agonista 8-OH-DPAT.
- (b) O estudo do efeito da libertação de 5-HT no hipocampus usando microdiálise *in vivo* de acordo com o método de C.Routledge, J. Gurling, I.K. Wright e C.T. Dourish, Eur. J. Pharmacol. 239, 195-202, 107, 5P. Os agonistas e agonistas parciais reduzem significativamente a libertação de 5-HT depois da administração subcutânea, enquanto que os antagonistas não diminuem significativamente a libertação de 5-HT mas antagonizam a libertação diminuída induzida por 8-OH-DPAT.

O presente invento proporciona um antagonista selectivo de 5-HT_{1A} radiomarcado com ¹¹C.

Os antagonistas adequados de 5-HT_{1A} que podem ser radiomarcados são descritos, por exemplo, na Aplicação da Patente GB-A-2255337. Em particular os compostos adequados são

N-(2-(1-(4-(2-metoxifenil)piperazinil))etil)-N-(2-piridinil)ciclohexanocarboxamida e os seus sais de adição farmacologicamente aceitáveis. O composto tem um valor de IC₅₀ de 2,2nM de acordo com o processo (A). No processo (B) a percentagem de inibição de ligação pelo composto para 10⁻⁶M foi <50% nos seguintes pontos:

5-HT_{1B}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, α_2 , β , D₁ e D₂ (uma inibição <50% para 10⁻⁶ significa que a afinidade de ligação é muito baixa). A sua afinidade de ligação para os pontos de α_1 foi de 230nM. No processo (Ca) o composto não induz 50% de inibição de irritabilidade às doses de 600 μ g/kg i.v.. Aumenta significativamente (p<0,05) o valor de ID₅₀ de 8-OH-DPAT. No processo (Cb), para 1mg/kg s.c. não reduz significativamente a libertação de 5-HT no hipocampo, indicando uma ausência de actividade de receptor 5-HT_{1A} pré-sináptico. O pré-tratamento com o composto (a) (para 0,1-1 mg/kg s.c.) bloqueou completamente a diminuição induzida em 8-OH-DPAT na libertação de 5-HT demonstrando que o composto é antagonista no autoreceptor somatodendrítico 5-HT_{1A}. O composto (a) é aqui posteriormente designado por WAY-100635.

Os antagonistas selectivos de 5-HT_{1A} radiomarcados com ¹¹C são úteis como radioligandos em estudos de Tomografia de Emissão Positrão (PET). Estes estudos são efectuados em animais *in vivo* e mais preferencialmente em

seres humanos. O ^{11}C serve como uma fonte de positrão produzindo raios gama. Estes raios são detectados pelo "scanner" de PET e o valor resultante é processado por computador de modo a dar informação na distribuição do radioligando na vida do indivíduo. Existiram sugestões anteriores para o estudo do sistema 5-HT com PET pelo uso de radioligandos para os vários receptores de 5-HT pré- e pós-sinácticos e pontos de ligação. No entanto, não se encontraram anteriormente disponíveis radioligandos adequados para o ponto 5-HT_{1A}.

O antagonista selectivo de 5-HT_{1A} radiomarcado com ^{11}C pode ser usado em estudos de PET como por exemplo, uma regra de investigação ou como uma ajuda de diagnóstico. Por exemplo, a potência e duração de um medicamento não marcado administrado oralmente ou parenteralmente, que é um ligando 5-HT_{1A}, pode ser medido seguindo o deslocamento do antagonista selectivo 5-HT_{1A} marcado com ^{11}C do cérebro de seres humanos. Além disso os estudos de PET usando ligandos selectivos de 5-HT_{1A} radiomarcados com ^{11}C podem ser usados para estudar a distribuição e natureza dos pontos de receptor 5-HT_{1A} como uma função de estados de doença (por exemplo Doença de Alzheimer ou depressão) e assim podem ser usados para diagnosticar estes estados de doença.

Os antagonistas selectivos de 5-HT_{1A} radiomarcados com ^{11}C podem ser preparados por métodos conhecidos no domínio. Por exemplo pode-se fazer reagir um precursor do antagonista com um reagente contendo ^{11}C de modo que o radioisótopo seja incorporado na molécula resultante do antagonista. Por exemplo um precursor fenol de um antagonista pode ser alquilado com um agente de alquilação radiomarcado, por exemplo iodeto de [^{11}C]metilo para originar o antagonista contendo um grupo metoxi fenilo substituído radiomarcado. O iodeto de [^{11}C]metilo pode ser produzido através de [^{11}C]metanol do dióxido de carbono [^{11}C] produzido por ciclotrão. Por exemplo a carboxamida de N-(2-(4-(2-hidroxifenil)-1-piperazinil)etil)-N-(2-piridil)ciclohexano pode ser alquilada com

[¹¹C]metiliodeto para dar N-(2-(1-(4-(2-metoxifenil))-piperazinil)etil)-N-(2-piridinil)ciclohexanocarboxamida.

O exemplo seguinte ilustra o invento.

Exemplo 1

[Metoxi-¹¹C]N-(2-(1-(4-(2-metoxifenil))-piperazinil))-etil)-N-(2-piridinil)ciclohexanocarboxamida

Num tubo adequado, foi adicionado 3 mg de hidreto de sódio a uma solução de 8 mg de N-(2-(1-(4-(2-hidroxifenil))-piperazinil))-etil)-N-(2-piridinil)ciclohexanocarboxamida em 1,5 ml de dimetilformamida sob azoto. O iodeto de [¹¹C]metilo foi destilado na mistura reaccional e a reacção foi aquecida até 80°C durante 5 minutos. Depois de purificação por HPLC (Beckman Ultrasphere 5µ ODS (25 x 46cm) usando uma mistura de dihidrogeno-ortofosfato de potássio:acetonitrilo 0,02 M) o material foi formulado para injeção i.v. por dissolução em solução salina normal e filtração esterilizada de miliporos.

Lisboa, 15 de Março de 2000



JORGE CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA

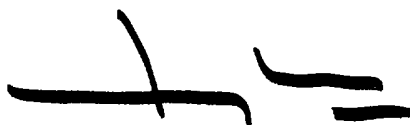
REIVINDICAÇÕES

1. Antagonista selectivo de 5-HT_{1A} radiomarcado com ¹¹C em que o antagonista selectivo de 5-HT_{1A} é N-(2-(1-(4-(2-metoxifenil)-piperazinil))-etil)-N-(2-piridinil)ciclohexanocarboxamida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

2. Antagonista selectivo de 5-HT_{1A} radiomarcado com ¹¹C em que o antagonista selectivo de 5-HT_{1A} é [Metoxi-¹¹C]N-(2-(1-(4-(2-metoxifenil)-piperazinil))-etil)-N-(2-piridinil)ciclohexanocarboxamida ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

3. Método de utilização de um radioligando como uma ferramenta de investigação num estudo de Tomografia de Emissão de Positrões caracterizado pelo facto do radioligando ser um composto reivindicado de acordo com a reivindicação 1 ou 2.

Lisboa, 15 de Março de 2000



JORGE CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA