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

(21) **PI0620987-4 A2**

BRPI0620987A2

(22) Data de Depósito: 30/03/2006
(43) Data da Publicação: 29/11/2011
(RPI 2134)

(51) Int.Cl.:
A61K 31/496
A61P 15/00

(54) Título: AGENTES SEROTONINÉRGICOS PARA TRATAR DISFUNÇÃO SEXUAL

(30) Prioridade Unionista: 11/01/2006 US 11/330,907

(73) Titular(es): Wyeth

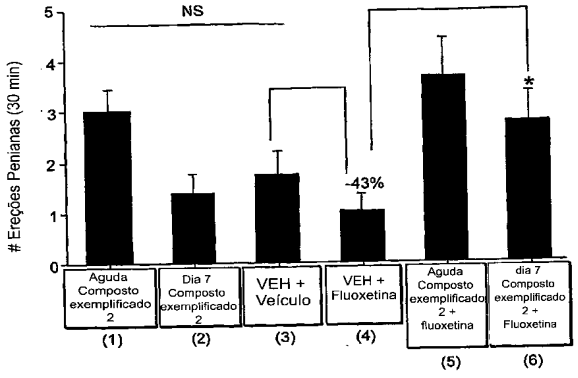
(72) Inventor(es): Lee E. Schechter, Michael Kelly, Sharon J. Rosenzweig-Lipson, Stacey J. Sukoff Rizzo, Wayne E. Childers

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006011760 de 30/03/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/081374de 19/07/2007

(57) Resumo: AGENTES SEROTONINÉRGICOS PARA TRATAR DISFUNÇÃO SEXUAL. A presente invenção refere-se a métodos e composições providos para tratar disfunção sexual, por exemplo, disfunção sexual associada com tratamento com fármacos, usando antagonistas de receptor 5-HT_{1A}.



PI0620987-4

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"AGENTES SEROTONINÉRGICOS PARA TRATAR DISFUNÇÃO SEXUAL".**

Este pedido de patente é uma continuação-em-parte do Pedido co-pendente Serial No. 11/330907, depositado em 11 de Janeiro de 2006; que é uma continuação do pedido no. serial 10/441,536, depositado em 20 de Maio de 2003; que é uma continuação do pedido serial no. 10.218,251, depositado em 14 de Agosto de 2002; que é uma continuação do pedido no. serial 10/010,575, depositado em 13 de Novembro de 2001; que reivindica o benefício de pedido provisório no. serial 60/253,301, depositado em 28 de Novembro de 2000 e pedido provisório no. serial 60/297,814, depositado em 13 de Junho de 2001, os conteúdos de cada um dos quais são aqui incorporados em sua totalidade por referência.

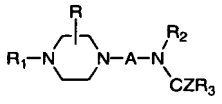
Campo da Invenção

A presente invenção refere-se ao uso de novos derivados de piperazina, seu uso para tratar, por exemplo, disfunção sexual, e a composições farmacêuticas contendo os compostos. Os novos compostos são úteis como agentes ligantes 5-HT_{1A}, particularmente como antagonistas de receptor 5-HT_{1A}.

Antecedentes da Invenção

A disfunção sexual está associada com vários tratamentos com fármacos, incluindo tratamentos usando fármacos antidepressivos, fármacos antipsicóticos, e fármacos anticonvulsivos. Essa manifestação de tratamento com fármacos é uma causa significativa da não compatibilidade do paciente com os tratamentos com fármacos. Conseqüentemente, há uma necessidade de em identificar compostos que são eficazes para melhorar ou prevenir disfunção sexual associada com o tratamento com fármacos.

A Patente U.S. N°. 6.127.357 descreve compostos de fórmula geral (I):



(I)

e sais com adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos onde:

A é uma cadeia de alquileno de 2 a 4 átomos de carbono opcionalmente substituídos por um ou mais grupos alquila inferior,

Z é oxigênio ou enxofre,

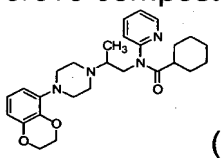
R é H ou alquila inferior,

R^1 é um radical arila ou heteroarila mono ou bicíclico,

R^2 é um radical heteroarila mono ou bicíclico, e

R^3 é hidrogênio, alquila inferior, cicloalquila, cicloalquenila, cicloalquil(alquila)inferior, arila, aril(alquila)inferior, heteroarila, heteroaril(alquila)inferior, um grupo de fórmula $-NR^4R^5$ (onde R^4 é hidrogênio, alquila inferior, arila ou aril(alquila)inferior e R^5 é hidrogênio, alquila inferior, -CO(alquila)inferior, arila, -Coarila, aril(alquila)inferior, cicloalquila, ou cicloalquil-alquila(inferior) ou R^4 e R^5 juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados representam um anel heterocíclico saturado que pode conter um heteroátomo adicional, ou um grupo de fórmula OR^6 (onde R^6 é alquila inferior, cicloalquila, cicloalquil(alquila)inferior, arila, aril(alquila)inferior, heteroarila ou heteroaril(alquila)inferior).

WO 97/03982 descreve compostos de fórmula geral (II):



(II)

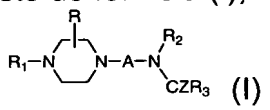
incluindo enantiômeros e os sais com adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

Os compostos de fórmula (II) caem dentro da descrição de Patente U.S. N°. 6.127.357, mas não são especificamente descritos nesta. Os compostos de fórmula II têm potente atividade de antagonista 5-HT_{1A} in vivo quando administrado por via oral.

Sumário da Invenção

Descobriu-se que os compostos que são antagonistas de receptor 5-HT_{1A} são úteis para o tratamento de disfunção sexual, por exemplo, disfunção sexual associada com o tratamento com fármacos, tal como tratamento com fármacos com um antidepressivo, um antipsicótico, ou um anticonvulsivo. Conseqüentemente, a invenção refere-se a um método para tratar disfunção sexual

associada com tratamento com fármacos em um paciente em necessidade do mesmo. O método inclui administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um composto que é um antagonista 5-HT_{1A}. Em algumas modalidades, o tratamento com fármacos é um tratamento com fármacos antidepressivos, tratamento com fármacos antipsicóticos ou tratamento com fármacos anticonvulsivos. O composto pode ser um composto de fórmula (I),



(I)

ou um sal com adição de ácido farmaceuticamente aceitável do mesmo onde:

A é uma cadeia de alquileno de 2 a 4 átomos de carbono opcionalmente substituídos por um ou mais grupos alquila inferior,

Z é oxigênio ou enxofre,

R é H ou alquila inferior,

R^1 é um radical arila ou heteroarila mono ou bicíclico,

R^2 é um radical heteroarila mono ou bicíclico, e

R^3 é hidrogênio, alquila inferior, cicloalquila, cicloalquenila, cicloalquil(alquila)inferior, arila, aril(alquila)inferior, heteroarila, heteroaril(alquila)inferior, um grupo de fórmula $-NR^4R^5$ (onde R^4 é hidrogênio, alquila inferior, arila ou aril(alquila)inferior e R^5 é hidrogênio, alquila inferior, -CO(alquila)inferior, arila, -Coarila, aril(alquila)inferior, cicloalquila, ou cicloalquil-alquila(inferior) ou R^4 e R^5 juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados representam um anel heterocíclico saturado que pode conter um heteroátomo adicional, ou um grupo de fórmula OR^6 (onde R^6 é alquila inferior, cicloalquila, cicloalquil(alquila)inferior, arila, aril(alquila)inferior, heteroarila ou heteroaril(alquila)inferior).

Em outras modalidades, o composto é um composto de fórmula (III), como descrito aqui ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em ainda outras modalidades, o composto é um composto de fórmula (IV) como descrito aqui.

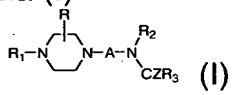
O composto pode ser (R)-4-ciano-N-{2-[4-(2,3-diidro-benzo[1, 4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]propil}-N-piridin-2-il-benzamida ou um sal com adição de ácido farmaceuticamente aceitável do mesmo (composto exemplifi-

cado 1), N-[2-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]etil]-N-(2-piridinil)ciclohexanocarboxamida (composto exemplificado 2) ou um sal com adição de ácido farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou (R)-N-(2-metil-(4-indolil-1-piperazinil)etil)-N-(2-piridinil) ciclohexanocarboxamida (composto exemplificado 3) ou um sal com adição de ácido farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em certas modalidades da invenção, o fármaco associado com a disfunção sexual é um inibidor seletivo de recaptação de serotonina (ISRS) (por exemplo, fluoxetina, citolopram, oxalato de escitalopram, maleato de fluvoxamina, paroxetina, ou sertralina), um antidepressivo tricíclico (por exemplo, desipramina, amitriptilina, amoxipina, clomipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina, protriptilina, ou trimipramina, um composto da classe aminocetona (por exemplo, bupropiona)). Em algumas modalidades, o fármaco é um inibidor de Monoamina Oxidase (IMAO) (por exemplo, fenelzina), um inibidor de recaptação de serotonina e norrepinefrina (IRSN) (por exemplo, venlafaxina, nefazodona, milnaciprana, duloxetina), um inibidor de recaptação de norrepinefrina (IRN) (por exemplo, reboxetina), um agonista 5-HT_{1A} parcial (por exemplo, buspirona), um antagonista de receptor 5-HT_{2A} (por exemplo, nefazodona), um fármaco antipsicótico típico, ou um fármaco antipsicótico atípico. Exemplos de tais fármacos antipsicóticos incluem fetiazina alifática, uma fenotiazina piperazina, uma butirofenona, uma benzamida substituída, e uma tioxantina. Exemplos adicionais de tais fármacos incluem haloperidol, olanzapina, clozapina, risperidona, pimozida, aripiprazol, e ziprasidona. Em alguns casos, o fármaco é um anticonvulsivo, por exemplo, fenobarbital, fenitoína, primidona, ou carbamazepina. Em alguns casos, o paciente em necessidade de tratamento para disfunção sexual está sendo tratado com pelo menos dois fármacos que são fármacos antidepressivos, fármacos antipsicóticos, fármacos anticonvulsivos ou uma combinação dos mesmos.

Em certas modalidades, a invenção inclui administração oral do composto para tratar disfunção sexual. O composto pode ser, em alguns casos, administrado como um composto de liberação sustentada. Em outras modalidades da invenção, a disfunção sexual compreende uma deficiência na ereção peniana.

A invenção também refere-se a um método de melhorar a função sexual em um paciente em necessidade da mesma. O método inclui administrar ao paciente uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um composto que é um antagonista 5-HT_{1A}. Em algumas modalidades, o composto é um composto de fórmula (I)


(I)

ou um sal com adição de ácido farmaceuticamente aceitável do mesmo onde:

A é uma cadeia de alquileno de 2 a 4 átomos de carbono opcionalmente substituídos por um ou mais grupos alquila inferior,

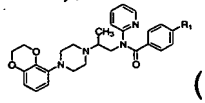
Z é oxigênio ou enxofre,

R é H ou alquila inferior,

R^1 é um radical arila ou heteroarila mono ou bicíclico,

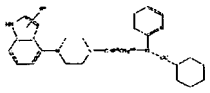
R^2 é um radical heteroarila mono ou bicíclico, e

R^3 é hidrogênio, alquila inferior, cicloalquila, cicloalquenila, cicloalquil(alquila)inferior, arila, aril(alquila)inferior, heteroarila, heteroaril(alquila)inferior, um grupo de fórmula $-NR^4R^5$ (onde R^4 é hidrogênio, alquila inferior, arila ou aril(alquila)inferior e R^5 é hidrogênio, alquila inferior, -CO(alquila)inferior, arila, -Coarila, aril(alquila)inferior, cicloalquila, ou cicloalquil-alquila(inferior) ou R^4 e R^5 juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados representam um anel heterocíclico saturado que pode conter um heteroátomo adicional, ou um grupo de fórmula OR^6 (onde R^6 é alquila inferior, cicloalquila, cicloalquil(alquila)inferior, arila, aril(alquila)inferior, heteroarila ou heteroaril(alquila)inferior); ou Fórmula (III)


(III)

tal que R_1 é ciano, nitro, trifluormetila ou halogênio, ou um sal com adição de ácido farmaceuticamente aceitável do mesmo;

ou fórmula (IV)


(IV)

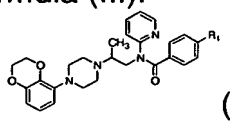
tal que Ra e Rb são cada um hidrogênio ou metila e Rc é hidrogênio, halo ou C_{1-4} alquila; ou um sal com adição de ácido farmaceuticamente aceitável do

mesmo. Em algumas modalidades do método, o composto exemplificado 1 , composto exemplificado 2, ou o composto exemplificado 3.

Em um outro aspecto, a invenção refere-se a uma composição farmacêutica para tratar disfunção sexual associada com tratamento com fármacos, a composição inclui um composto de fórmula (I), fórmula (III), ou fórmula (IV). Em algumas modalidades, o fármaco é um antidepressivo, um antipsicótico, ou um anticonvulsivo. Em outras modalidades, o composto é eficaz para melhorar a disfunção sexual em um modelo animal de disfunção sexual associada com o tratamento com fármacos, por exemplo, em um modelo animal de disfunção sexual que é um modelo induzido por fármaco antidepressivo de disfunção sexual.

Ainda um outro aspecto da invenção refere-se a um pacote compreendendo um antagonista 5-HT_{1A} e instruções, tal que as instruções compreendem instruções para tratar disfunção sexual, por exemplo, as instruções são para tratar disfunção sexual associada com o tratamento com fármacos.

Em um outro aspecto, a invenção refere-se a um método para tratar déficits de memória ou distúrbios cognitivos; tratar retirada de álcool, nicotina ou de drogas; tratar doença de Parkinson ou distúrbios motores; tratar enxaqueca; tratar distúrbios alimentares; tratar disfunção sexual; tratar incontinência urinária, tratar derrame; tratar distúrbios endócrinos; tratar distúrbios do sono; tratar distúrbios de déficit de atenção; tratar síndrome de Tourette, autismo, fobias sociais, distúrbios de hiperatividade ou distúrbios termorregulatórios em um paciente em necessidade dos mesmos, compreendendo o fornecimento ao paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (III):



(III)

onde R_1 é ciano, nitro, trifluormetila ou halogênio, ou sais com adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

A menos que de outra forma definido, todos os termos técnicos e científicos usados aqui têm o mesmo significado do usualmente entendido por um versado na técnica a qual esta invenção pertence. Embora métodos

e materiais similares ou equivalentes àqueles descritos aqui possam ser usados na prática ou teste da presente invenção, métodos e materiais adequados são descritos abaixo. Todas as publicações, pedidos de patente, patentes, e outras referências mencionadas aqui, são incorporados por referência em sua totalidade. Em adição, os materiais, métodos, e exemplos são ilustrativos somente e não pretendem ser limitantes.

Outras características e vantagens da invenção estarão aparentes a partir da descrição detalhada, desenhos, e reivindicações.

Descrição dos Desenhos

A figura 1 é um gráfico de barras que representa os resultados de experimentos ensaiando o número de ereções penianas sem contato em um período de teste de 30 minutos em ratos sexualmente experimentados que foram tratados de forma intraperitoneal (i.p.) com veículo sozinho (0,9% de solução salina), bupropiona (20 mg/kg), desipramina (10 mg/kg), ou fluoxetina (10 mg/kg) por 14 dias.

A figura 2 é um gráfico de barras que representa os resultados de experimentos ensaiando o número de ereções penianas sem contato em um período de teste de 30 minutos em ratos sexualmente experimentados que foram administrados com veículo por 6 dias e administrados com fluoxetina no dia 7, administrados com fluoxetina por 7 dias (subcrônica); ou administrados com fluoxetina por 14 dias (crônica). Os animais foram testados imediatamente seguindo a administração final de veículo ou fármaco no veículo.

A figura 3 é um gráfico de barras que representa os resultados de experimentos ensaiando o número de ereções penianas sem contato em um período de teste de 30 minutos em ratos sexualmente experimentados que foram tratados em veículo (0,9% de solução salina) somente, N-[2-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]etil-N-(2-piridinil)ciclohexanocarboxamida) (composto exemplificado 2), (agudamente ou de forma subcrônica), fluoxetina, ou composto exemplificado 2 e fluoxetina. Os grupos de tratamento foram como segue (da esquerda para a direita na figura): Grupo 1 = veículo nos dias 1 – 6, uma única dose do composto exemplificado 2 no dia 7; Grupo 2 = composto exemplificado 2 nos dias 1 – 7; Grupo 3 = veículo somente nos dias 1

– 7; Grupo 4 = fluoxetina nos dias 1 – 7; Grupo 5 = fluoxetina nos dias 1 – 6 e composto exemplificado 2 + fluoxetina no dia 7; Grupo 6 = composto exemplificado 2 + fluoxetina nos dias 1 – 7. Os animais foram testados imediatamente depois do tratamento final. Os fármacos e compostos foram administrados no veículo.

A figura 4 é um gráfico de barras que representa os resultados de experimentos ensaiando o número de ereções penianas sem contato em um período de teste de 30 minutos em ratos sexualmente experimentados que foram tratados com o seguinte: (da esquerda para a direita na figura), Grupo 1 = veículo somente nos dias 1 – 13 + uma única administração de 0,1 mg/kg de (R)-N-(2-metil-(4-indolil-1-piperazinil)etil)-N-(2-piridinil)ciclohexanocarboxamida (composto exemplificado 3) no dia 14; Grupo 2 = veículo somente nos dias 1 – 13 + uma única administração aguda de 1,0 mg/kg do composto exemplificado 3 no dia 14; Grupo 3 = veículo somente nos dias 1 – 14; Grupo 4 = fluoxetina nos dias 1 – 14; Grupo 5 = fluoxetina somente nos dias 1 – 13 + única administração de 0,1 mg/kg do composto exemplificado 3 + fluoxetina no dia 14; Grupo 6 = fluoxetina nos dias 1 – 13 + única administração de 1,0 mg/kg de composto exemplificado 3 + fluoxetina no dia 14. Os animais foram testados imediatamente depois do tratamento final no dia 14. Os fármacos e compostos foram administrados no veículo.

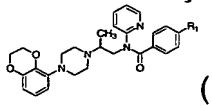
A figura 5 é um gráfico de barras que representa os resultados de experimentos ensaiando o número de ereções penianas sem contato em um período de teste de 30 minutos em ratos sexualmente experimentados que foram tratados com o seguinte: (da esquerda para a direita no gráfico): Grupo 1 = composto exemplificado 2 por 14 dias; Grupo 2 = composto exemplificado 3 por 14 dias; Grupo 3 = veículo sozinho por 14 dias; Grupo 4 = fluoxetina por 14 dias; Grupo 5 = composto exemplificado 2 + fluoxetina por 14 dias; Grupo 6 = composto exemplificado 3 + fluoxetina por 14 dias. Os animais foram testados imediatamente depois da administração do tratamento final. Os fármacos e compostos foram administrados no veículo.

A figura 6 é um desenho que representa as estruturas químicas do composto exemplificado 1, do composto exemplificado 2 e do composto

exemplificado 3.

Descrição Detalhada da Invenção

Os novos compostos da invenção têm a fórmula estrutural (III):

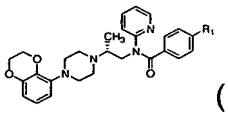


(III)

onde R_1 é ciano, nitro, trifluormetila ou halogênio, ou sais com adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

Halogênio, como usado aqui, refere-se a cloro, flúor, bromo e iodo.

Os compostos de fórmula III contêm um átomo de carbono assimétrico. Conseqüentemente, eles podem existir em diferentes formas estereoisoméricas. Em algumas modalidades, o estereoisômero (R) tendo a fórmula (IIIa) é usado.

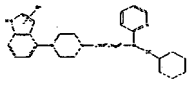


(IIIa)

De acordo com algumas modalidades da invenção, o estereoisômero (R) está substancialmente livre do estereoisômero (S). Substancialmente livre, como usado aqui, significa que o composto é feito de uma proporção significativamente maior de seu estereoisômero (R) do que do estereoisômero (S). Em certas modalidades, o composto é feito de pelo menos aproximadamente 90% em peso de seu estereoisômero (R) e aproximadamente 10% em peso ou menos de seu estereoisômero (S). Em outras modalidades da invenção, o composto é feito de pelo menos aproximadamente 99% em peso de seu estereoisômero (S) e aproximadamente 1% em peso ou menos do estereoisômero (R). Em alguns casos, os estereoisômeros podem ser isolados de misturas racêmicas por qualquer método conhecido àqueles versados na técnica, incluindo cromatografia líquida de alto desempenho (CLAD) e a formação e cristalização de sais quirais. Ver, por exemplo, Jacques, e outros, Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., e outros, Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L.

Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

Exemplos de compostos úteis para tratar disfunção sexual, tal como disfunção sexual associada com o uso de um fármaco, tal como um fármaco antidepressivo, fármaco antipsicótico, ou fármaco anticonvulsivo incluem, compostos descritos na Patente U.S. N°. 6,127,357 (compostos de fórmula (I); compostos descritos em WO 95/33725; compostos descritos em WO 95/33743, tal como compostos de fórmula (IV)),


(IV)

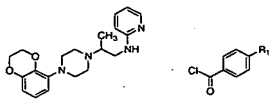
onde, Ra e Rb são cada um hidrogênio ou metila e Rc é hidrogênio, halo ou C_{1-4} alquila; ou um sal com adição de ácido farmaceuticamente aceitável do mesmo; e compostos descritos aqui.

Os compostos úteis são aqueles que exibem atividade como antagonistas 5-HT_{1A} e podem inibir ou prevenir disfunção sexual (por exemplo, como mostrado usando um modelo animal de disfunção sexual devido à administração de um fármaco). Exemplos não limitantes de compostos úteis na invenção são (R)-4-ciano-N-{2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]propil}-N-piridin-2-il-benzamida e sais com adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis do mesmo (composto exemplificado 1), N-[2-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]etil]-N-(2-piridinil)ciclohexanocarboxamida (composto exemplificado 2) e sais com adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, e (R)-N-(2-metil-(4-indolil-1-piperazinil)etil)-N-(2-piridinil) ciclohexanecarboxamida (composto exemplificado 3) e sais com adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis do mesmo (figura 6).

Os sais farmaceuticamente aceitáveis são geralmente os sais com adição de ácido que podem ser formados a partir de um composto de uma fórmula geral descrita aqui e um ácido farmaceuticamente aceitáveis tal como, por exemplo, ácido benzóico, fosfórico, sulfúrico, clorídrico, bromídrico, cítrico, maléico, málico, mandélico, múcico, nítrico, fumárico, succínico, tartárico, acético, lático, pamóico, pantotênico, benzenossulfônico, ou metanossulfônico. Em algumas modalidades da invenção, o sal com adição de ácido é ácido clorídrico. Outros sais farmaceuticamente aceitáveis conhecidos àqueles versados na técnica podem ser usados.

Os compostos da presente invenção podem ser preparados por métodos conhecidos a partir de materiais de partida conhecidos que estão disponíveis por métodos convencionais. Por exemplo, os compostos podem ser preparados pelos métodos gerais descritos em EP-A-0512755 e WO 97/03982.

Tais métodos descritos incluem acilar uma amina de fórmula (IV) com um cloreto de benzoíla conhecido (V) ou um derivado de acilação alternativo conhecido. Exemplos de derivados de acilação incluem anidrido ácido, imidazolidas (por exemplo, obtidas a partir de carbonildiimidazol), ou ésteres ativados.



(IV) (V)

onde R_1 é ciano, halogênio, trifluormetila ou nitro.

Os novos compostos da presente invenção são potentes agentes ligantes ao 5-HT_{1A} que seletivamente se ligam ao receptor 5-HT_{1A}. Além disso, os novos compostos da invenção são antagonistas de receptor 5-HT_{1A} quando testados por procedimentos farmacológicos.

Em adição, os novos compostos de fórmula (III) são exclusivos a partir dos antagonistas de receptor 5-HT_{1A} descritos anteriormente já que possuem uma duração superior de ação como um antagonista de receptor 5-HT_{1A} quando administrado in vivo.

Exemplos

A presente invenção é ilustrada por referência aos seguintes exemplos e informação adicional. Os exemplos de experimentos são fornecidos para propósitos ilustrativos somente. Eles não são construídos como limitantes do escopo ou conteúdo da invenção de qualquer maneira. Aqueles versados na técnica de síntese orgânica podem estar cientes de outras vias sintéticas ao composto da invenção. Os reagentes e intermediários usados aqui são ou comercialmente disponíveis ou preparados de acordo com procedimentos de literatura padrão.

Os métodos de testar o efeito de um composto da invenção em disfunção sexual são descritos abaixo. Tais métodos são úteis para identificar

antagonistas 5-HT_{1A} (isto é, antagonistas de receptor 5-HT_{1A}) que são eficazes para tratar disfunção sexual. Outros métodos de testar o efeito de um composto em disfunção sexual são conhecidos na técnica e incluem, por exemplo, observações conjugadas emparelhadas (por exemplo, subida, tentativas de subida, intromissão, freqüência de subida, ejaculação, subida com intromissão, latência da ejaculação, freqüência de intromissão, eficiência de copulação, cheiro anogenital, ou intervalo pós-ejaculatório), ou ensaio de ereções penianas (por exemplo, determinar a pressão sangüínea intracavernosa ou observar ereções penianas sem contato em ratos machos sexualmente ingênuos).

Exemplo 1

(R)-4-Ciano-N-{2-[4-(2,3-Diidro-Benzo[1,4]dioxin-5-il)-Piperazin-1-il]-Propil}-N-Piridin-2-il-Benzamida (Composto Exemplificado 1)

A solução de {(R)-2-[4-(2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)piperazin-1-il]propil}-piridin-2-ilamina (0,846 g, 2,38 mmols) em diclorometano (20 mL) foi tratada em 0°C com a adição gota a gota de uma solução de diclorometano de cloreto de 4-cianobenzoíla (1,1 equivalentes, 2,63 mmols em 5 mL). Depois de agitar por 16 horas, a mistura foi derramada em hexano (100 mL) para precipitar o composto título como seu sal de monocloridrato (sólido branco, 1,2 g, produção de 97%), que foi re-cristalizado a partir de diclorometano/hexano.

MS (+) 484 $(M + H)^+$.

m.p. 239 - 240 °C

$[\alpha]$ 25/D = + 56 (c = 0,6, MeOH)

Análise Elementar para: $C_{28}H_{29}N_5O_3 \bullet 1{,}0$ HCl

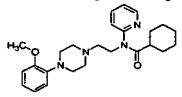
Calculado: C, 64,67; H, 5,81; N, 13,47:

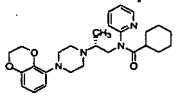
Encontrado: C, 64,69; H, 5,93; N, 13,52:

De modo a demonstrar a duração específica de ação dos compostos de fórmula (III), o Exemplo 1 foi comparado aos compostos representativos da Patente U.S. N°. 6,127,357 e WO 97/03892.

Os compostos representativos da Patente U.S. N°. 6,127,357 possuem uma porção de ciclohexilamida e um agrupamento de 2-metoxifenilpiperazina. O exemplo mais potente dessa estrutura geral (e o

composto mais potente ensinado na Patente U.S. N°. 6,127,357) é o composto A, descrito como "Exemplo 3" na Patente U.S. N°. 6.127.357. A única outra classe de compostos em U.S. 6.127.357 para os quais os dados são obtidos é aquela que possui uma porção de ciclohexilamida e um agrupamento de benzodioxinilpiperazina ("Exemplo 17" na Patente U.S. N°. 6.127.357). Um pequeno sub-conjunto dessa classe de compostos é especificamente reivindicado em WO 97/03892, com o composto preferencial sendo o composto B ("Exemplo A1" em WO 97/03892). Portanto, esses dois exemplos preferenciais de EP-A-0512755 e WO 97/03892 foram escolhidos como representativos para comparação aos compostos de fórmula (III).





Composto A Composto B

("Exemplo 3" de Patente U.S. 6,127,357) ("Exemplo A1" de WO 97/03892)

Exemplo 2

Perfil de Ligação

Os compostos foram testados para se ligarem a receptores humanos clonados 5-HT_{1A} estavelmente transfectados em células CHO usando [^{3}H]8-OH-DPAT como o radioligante 5-HT_{1A} (de acordo com o procedimento geral descrito em J. Dunlop e outros, J. Pharmacol. Tox. Methods, 40, 47-55 (1998)). Como mostrado na Tabela 1, os compostos da presente invenção exibem alta afinidade pelo receptor 5-HT_{1A}.

Exemplo 3

Atividade Funcional In Vitro

Uma linhagem de células clonais estavelmente transfectadas com o receptor humano 5-HT_{1A} foi utilizada para determinar a atividade intrínseca de compostos (de acordo com o procedimento geral descrito em J. Dunlop e outros, J. Pharmacol. Tox. Methods, 40, 47-55 (1998)). Os dados são fornecidos na Tabela 1. Como mostrado na Tabela 1, os compostos da presente invenção antagonizaram a capacidade de 10 nM de 8-OH-DPAT de inibir a produção de cAMP estimulado por forscolina em um modelo relacionado à concentração.

Tabela 1

Composto	Afinidade com 5-HT_{1A} Ki (nM)	Ensaio com cAMP de Atividade de Antagonista 5-HT_{1A} IC_{50} (nM)
Exemplo 1	1,6	25
Composto A	0,96	7
Composto B	0,97	20

Exemplo 4

Atividade Funcional In Vivo

A capacidade dos compostos funcionarem in vivo como antagonistas 5-HT_{1A} foi avaliada em ratos usando um Modelo de Resposta Fixa (D. Blackman, in "Operant Conditioning: An Experimental Analysis of Behavior", J. Butcher, ed., Methuen and Co., Ltd., London). Nesse modelo, os ratos são treinados para responder (pressionamento de alavanca) sob um cronograma de relação fixa 30 de apresentação de alimento de modo a receber um reforço de pélete alimentar. A administração de agonista de 5-HT_{1A} 8-OH-DPAT reduz a taxa de resposta de controle (avaliada pela administração de veículo placebo). A atividade do agonista de 5-HT_{1A} de um composto teste é determinada pela medição de sua capacidade de antagonizar essa diminuição induzida por agonista na taxa de resposta. O efeito antagonista completo é considerado um nos quais o composto teste reverte a taxa de resposta induzida por agonista, retornando-a aos níveis de controle. Os dados obtidos na Tabela 2 demonstram que uma dose de 1 mg/kg do composto do Exemplo 1 completamente reverte a diminuição na taxa de resposta induzida pela administração de uma dose de 0,3 mg/kg de 8-OH-DPAT. Assim, os compostos da presente invenção funcionam como antagonistas de 5-HT_{1A} in vivo.

Tabela 2

Taxa de Resposta (respostas/segundo)		
Veículo (Controle)	8-OH-DPAT (0,3 mg/kg sc)	8-OH-DPAT (0,3 mg/kg sc) + composto exemplificado 1 (1 mg/kg sc)
2,4 ± 0,5	0,5 ± 0,2	2,5 ± 0,2

Exemplo 5

Duração de Ação In Vivo

A duração da ação no Modelo de Resposta Fixa foi avaliada pré-tratando os animais com o composto teste e então provocando com uma dose de 0,3 mg/kg do agonista de 5-HT_{1A} 8-OH-DPAT em vários intervalos de tempo depois da administração do composto teste. Todas as administrações de fármacos e veículo foram feitas por via subcutânea. As doses dos compostos teste selecionados para comparação foram aquelas que causaram um deslocamento de dez vezes na curva de resposta à dose de 8-OH-DPAT quando administradas 30 minutos antes do agonista. As doses selecionadas para a comparação da duração da ação são listadas na Tabela 3.

Tabela 3

Composto Teste	Dose que desloca a Curva de Resposta à dose de Agonista Em dez vezes (mg/kg, sc)
Composto A (Figura 1)	0,03
Composto B (Figura 1)	0,1
Exemplo 1	1,0

Os dados são apresentados para pré-tratamento dos animais com o composto teste em 0,5 hora, 2 horas, e 4 horas antes da administração de uma dose de 0,3 mg/kg de 8-OH-DPAT. Os resultados são normalizados para controlar os valores, com 100% sendo a taxa de resposta de controle observada quando o veículo é administrado ao invés do agonista 8-OH-DPAT.

Tabela 4

	% Taxa de Resposta		
Composto	0,5 hora de pré-tratamento	2 horas de pré-tratamento	4 horas de pré-tratamento
Composto A+ 8-OH-DPAT	90 ± 3	55 ± 28	41 ± 26
Controle + 8-OH-DPAT	23 ± 9	3 ± 1	3 ± 1
Composto B+ 8-OH-DPAT	100 ± 11	71 ± 12	27 ± 14
Controle + 8-OH-DPAT	21 ± 9	42 ± 6	42 ± 6
Exemplo composto 1 + 8-OH-DPAT	100 ± 7	118 ± 13	99 ± 16
Controle + 8-OH-DPAT	29 ± 6	35 ± 10	35 ± 10

Como se pode ver na Tabela 4, todos os três compostos teste

(Compostos A, B e Composto Exemplificado 1) antagonizam completamente a diminuição induzida por agonista na resposta de 30 minutos depois de sua administração, retornando a taxa de resposta aos níveis de controle. Entretanto, quando o agonista é dado 2 horas seguindo a administração do fármaco teste (Coluna 3), os efeitos antagonistas de 5-HT_{1A} de compostos A e B não mais retornam a taxa de resposta aos níveis de controle enquanto o composto exemplificado 1 ainda exibe efeitos antagonistas de 5-HT_{1A} completos. Através de uma pós-administração de quatro horas (Coluna 4), os efeitos antagonistas de 5-HT_{1A} dos compostos A e B são completamente perdidos, enquanto o composto exemplificado 1 continua a fornecer antagonismo completo da diminuição induzida por agonista na taxa de resposta. Assim, a duração da ação do composto exemplificado 1 é mais longa do que 4 horas, enquanto aquelas dos compostos A e B estão entre 30 minutos e 2 horas.

A duração aumentada da ação dos novos compostos da presente invenção, comparada àquela das classes de compostos descritas na Patente U.S. N°. 6.127.357 e WO 97/03892 é particularmente vantajosa já que um número menor de doses do composto pode ser administrado para produzir um efeito terapêutico similar.

Os compostos da presente invenção podem ser usados para tratar um sujeito que sofre de distúrbios CNS, tal como esquizofrenia (e outros distúrbios psicóticas, tal como paranóia e psicose maníaco-depressiva), doença de Parkinson e outros distúrbios motores, ansiedade (por exemplo, distúrbios de ansiedade generalizada, ataques de pânico, e distúrbios obsessivo-compulsivos), depressão (tal como pela potenciação de inibidores de recaptação de serotonina e inibidores de recaptação de serotonina e norrepinefrina), síndrome de Tourette, enxaqueca, autismo, distúrbios de déficit de atenção e distúrbios de hiperatividade. Os compostos da presente invenção podem também ser úteis para o tratamento de distúrbios do sono, fobias sociais, dor, distúrbios termorregulatórios, distúrbios endócrinos, incontinência urinária, vasoespasmo, derrame, distúrbios alimentares tal como, por exemplo, obesidade, anorexia e bulimia, disfunção sexual, e o tratamento de retirada de álcool, drogas e nicotina.

Os compostos da presente invenção incluindo aqueles descritos aqui e aqueles descritos em Patente U.S. N°. 6,127,357 e WO 95/33743 são úteis para o tratamento de disfunção sexual, por exemplo, disfunção sexual associada com um tratamento com fármacos. A disfunção sexual pode ser um sujeito macho ou fêmea. A condição pode incluir a disfunção erétil, bem como distúrbios de excitação, motivação, desejo, libido diminuída, anorgasmia, ejaculação atrasada, distúrbios de dor sexual, distúrbios de aversão sexual. A causa pode ser indefinida ou pode ser devido a uma causa conhecida, por exemplo, disfunção sexual relacionada à substância.

Os fármacos associados com a disfunção sexual que pode ser tratada como descritos aqui incluem fármacos antidepressivos (antidepressivos). Tais fármacos antidepressivos incluem, por exemplo, inibidores de recaptação de serotonina (ISRS), inibidores de recaptação de norrepinefrina (IRNs), inibidores de recaptação de serotonina e neropinefrina combinadas (IRSNs), inibidores de monoamina oxidase (IMAOs), inibidores reversíveis de monoamina oxidase (IRMAs), inibidores de fosfodiesterase-4 (PDE4), antagonistas de fator de liberação de corticotropina (FLC) (por exemplo, compostos descritos na Especificação de Patente Internacional Nos. WO 94/13643, WO 94/13644, WO 94/13661, WO 94/13676 e WO 94/13677), antagonistas de alfa-adrenoreceptores, antidepressivos atípicos (por exemplo, bupropriona, lítio, nefazodona, trazodona, viloxazina, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, e sibutramina). Exemplos adicionais de tais antidepressivos incluem inibidores de captação tripla tal como DOV 216303 e DOV 2194; agonistas de melatonina tal como agomelotina, bloqueadores de captação de super neurotransmissor (SNUBs; *por exemplo,* NS-2389 da GlaxoSmithKline e Neurosearch; (R)-DDMA da Sepracor), e antagonistas de receptor substância P/neuroquinina (por exemplo, aprepitanto/MK-869 da Merck; NKP-608 da Novartis; CPI-122721 da Pfizer; R673 da Roche; TAK637 da Takeda; e GW-97599 da GlaxoSmithKline).

Uma outra classe de agentes antidepressivos que pode ser associada com a disfunção sexual que pode ser tratada como descrito aqui é a classe dos antidepressivos noradrenérgicos e serotoninérgicos específicos (aNSEs).

Exemplos de IRNs incluem tricíclicos de amina terciária e tricíclicos de amina secundária. Exemplos específicos de tricíclicos de amina terciária incluem, sem limitação, amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina e trimipramina, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Exemplos adequados de tricíclicos de amina secundária incluem, sem limitação, amoxapina, desipramina, maprotilina, nortriptilina e protriptilina, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Um outro IRN que pode estar associado com a disfunção sexual é reboxetina (2-[.alfa.-(2-etoxi)fenóxi-benzil]morfolina), usualmente administrada como o racemato.

Os ISRSs podem estar associados com a disfunção sexual que pode ser tratada usando os compostos e métodos descritos aqui incluem, sem limitação, citalopram (1-[3-(dimetilamino)propil]-(4-fluorfenil)-1,3-diidro-5-isobenzofurancarbonitrila; fluoxetina (N-metil-3-(p-trifluormetilfenóxi)-3-fenilpropilamina, comercializado na forma de sal de cloridrato e como a mistura racêmica de suas duas isoformas; fluoxetina/olanzapina em combinação; fluvoxamina (5-metóxi-1-[4-(trifluormetila)fenil]-1-pentanona O-(2-aminoetil)oxima; paroxetina (trans-(-)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ilóxi)metil]-4-(4-fluorfenil)piperidina); sertralina, cloridrato de (1S-cis)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-N-metil-1-naftilamina; escitalopram; novos agonistas de $5HT_{1A}$ variza, alnespirona, gepirona, sunepitron, MKC242, vilazodona, eptapirona, e ORG12962 da Organon; e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

Os IMAOs que podem estar associados com a disfunção sexual que pode ser tratada usando os métodos e compostos descritos aqui incluem, sem limitação, isocarboxazida, fenelzina, selegilina e tranilcipromina, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Os IMAOs reversíveis que podem estar associados com a disfunção sexual incluem, sem limitação, moclobemida (4-cloro-N-[2-(4-morfolinil)-etil]benzamida; selegilina, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

Os IRSNs que podem estar associados com a disfunção sexual que pode ser tratada como descrito aqui incluem, sem limitação, venlafaxina e sais farmaceuticamente aceitáveis e análogos, incluindo o sal succinato de O-desmetilvenlafaxina; milnaciprana (N,N-dietil-2-aminometil-1-fenilciclopro-

panocarboxamida; mirtazapina; nefazodona; duloxetina; e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

Exemplos de antidepressivos específicos que podem estar associados com a disfunção sexual adequados para o tratamento usando os compostos e métodos descritos aqui incluem, sem limitação, adinazolam, alaproclato, alnespirona, amineptina, amitriptilina, combinação amitriptilina/clordiazepoxide, amoxapina, aprepitanto, atipamezol, azamianserina, bazinaprina, befuralina, bifemelana, binodalina, bipenamol, brofaromina, bupropriona, caroxazona, cericlamina, cianopramina, cimoxatona, citalopram, clemeprol, clomipramina, clovoxamina, dazepinila, deanol, demexiptilina, desipramina, O-desmetilvenlafaxina, dibenzepina, dotiepina, doxepina, droxidopa, duloxetina, elzasonana, enefexina, eptapirona, escitalopram, estazolam, etoperidona, femoxetina, fengabina, fezolamina, fluotraceno, fluoxetina, fluvoxamina, gepirona, idazoxano, imipramina, indalpina, indeloxazina, iprindol, isocarboxazida, levoprotilina, litoxetina, lofepramina, maprotilina, medifoxamina, metapramina, metralindol, mianserina, milnaciprana, minaprina, mirtazapina, moclobemida, montirelina, nebracetam, nefopam, nefozodina, nemititida, nialamida, nomifensina, norfluoxetina, nortriptilina, orotirelina, oxaflozano, paroxetina, feneizina, pinazepam, pirlindona, pizotilina, protriptilina, reboxetina, ritanserina, robalzotana, rolipram, selegilina, sercloremina, sertralina, setiptilina, sibutramina, sulbutiamina, sulpirida, sunepitrona, teniloxazina, tozalinona, timoliberina, tianeptina, tiflucarbina, tofenacina, tofisopam, toloxatona, tomoxetina, tranilcipromina, trazodona, trimiprimina, venlafaxina, veraliprida, vilazodona, viloxazina, viqualina, zimelidina e zometrapina, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, e erva de São João, ou Hypencuin perforatum, ou extratos dos mesmos.

Em alguns casos, os agentes antiansiedade estão associados com a disfunção sexual, que podem ser tratados usando compostos e métodos descritos aqui. Tais agentes antiansiedade podem incluir, sem limitação, antagonistas de receptor neuroquinina (NK) (por exemplo, saredutante e osanetante) e antagonistas de fator de liberação de corticotropina (FLC).

Os fármacos antipsicóticos estão também associados com a dis-

função sexual que pode ser tratada usando um antagonista de 5-HT_{1A} como descrito aqui. Tais fármacos incluem, sem limitação, um fármaco antipsicótico típico ou atípico, por exemplo, uma fetiazina alifática, uma fenotiazina piperazina, uma butirofenona, uma benzamida substituída, ou uma tioxantina. Exemplos adicionais de tais fármacos incluem amisulpirida, aripiprazol, clorpromazina, clozapina, flufenazina, haloperidol, loxapina, mesoridazina, molindona, olanzapina, perfenazina, pimozida, quetiapina, risperidona, seroquel, sulpirida, tioridazina, tiotixeno, trifluoperazina, ziprasidona, e (S)-2-(benzilamino-metil)-2,3,8,9-tetraidro-7H-1,4-dioxino[2,3-e]indol-8-ona, um agonista parcial D2, que é descrito na Patente U.S. N°. 5,756,532; ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

Os antagonistas de receptor 5-HT_{1A} são também úteis para tratar disfunção sexual em pacientes sendo tratados com uma combinação de fármacos, por exemplo, uma combinação de um ou mais compostos antidepressivos e antipsicóticos. O tratamento anticonvulsivo está também associado com a disfunção sexual que pode ser tratada com compostos descritos aqui. Exemplos de anticonvulsivos associados com a disfunção sexual incluem fenobarbital, fenitoína, primidona, e carbamazepina.

Os compostos da presente invenção são também úteis para o tratamento de disfunção cognitiva. Assim, os compostos da presente invenção podem ser úteis para o tratamento de disfunção cognitiva associada com problemas cognitivos moderados (MCI), doença de Alzheimer, e outras demências incluindo Demência de Corpos de Levy, vascular, demências pós-derrame. A disfunção cognitiva associada com procedimentos cirúrgicos, lesão traumática no cérebro ou derrame podem também ser tratados de acordo com a presente invenção. Ademais, os compostos da presente invenção podem ser úteis para o tratamento de doenças nas quais a disfunção cognitiva é uma comorbidade tal como, por exemplo, doença de Parkinson, autismo e distúrbios de déficit de atenção.

"Fornecido" como usado aqui com relação a fornecer um composto ou substância coberta por esta invenção, significa ou administrar diretamente tal composto ou substância, ou administrar uma pró-fármaco, derivado, ou

análogo que formará uma quantidade equivalente do composto ou substância no corpo. As pró-fármacos podem ser preparados tal como descrito em Design of Prodrugs, Bundgaard, H. ed., (Elsevier, New York 1985); Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, Higuchi, T e Stella, V. eds, (American Chemical Society, Washington, D.C. 1975); Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs, Roche, E. ed., (American Pharmaceutical Association Academy of Pharmaceutical Sciences, Washington, D.C., 1977); e Metabolic Considerations in Prodrug Design, Balant, L.P. e Doelker, E. em Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, Quinta Edição, Wolff, M., ed, Volume 1, páginas 949-982, (John Wiley & Sons, Inc. 1995).

Os compostos como descritos aqui são úteis para a preparação de um medicamento para uso no tratamento de um distúrbio sexual, por exemplo, um distúrbio sexual associado com o uso de um fármaco tal como um fármaco antidepressivo, um fármaco antipsicótico, um fármaco anticonvulsivo, ou uma combinação de um ou mais tais fármacos.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados oral ou parenteralmente, puros ou em combinação com veículos farmacêuticos convencionais. Os veículos sólidos aplicáveis podem incluir uma ou mais substâncias que podem também agir como agentes flavorizantes, lubrificantes, solubilizantes, agentes de suspensão, cargas, glidantes, auxiliares de compressão, ligantes, agentes de desintegração em comprimido ou materiais de encapsulamento. Em pós, o veículo é um sólido finamente dividido que é uma mistura com o ingrediente ativo finamente dividido. Em comprimidos, o ingrediente ativo é misturado com um veículo tendo as propriedades de compressão necessárias em proporções adequadas, e compactado na forma e tamanho desejados. Os pós e comprimidos podem conter até 99% do ingrediente ativo. Os veículos sólidos adequados incluem, por exemplo e sem limitação, fosfato de cálcio, estearato de magnésio, talco, açúcares, lactose, dextrina, amido, gelatina, celulose, metil celulose, carboximetil celulose de sódio, polivinilpirrolidina, ceras de baixo derretimento e resinas de troca de íons. Os veículos líquidos podem ser usados na preparação de soluções, suspensões, emulsões, xaropes e elixires. O ingrediente ativo desta invenção pode ser dis-

solvido ou suspenso em um veículo líquido farmaceuticamente aceitável tal como água, um solvente orgânico, uma mistura de ambos, ou óleos ou gorduras farmaceuticamente aceitáveis. O veículo líquido pode conter outros aditivos farmaceuticamente adequados tal como solubilizantes, emulsificantes, tampões, conservantes, adoçantes, agentes flavorizantes, agentes de suspensão, agentes espessantes, cores, reguladores de viscosidade, estabilizantes ou osmorreguladores. Exemplos adequados de veículos líquidos para administração oral e parenteral incluem água (particularmente contendo aditivos como acima, por exemplo, derivados de celulose, preferencialmente solução de carboximetil celulose de sódio), álcoois (incluindo álcoois monoídricos e álcoois poliídricos, por exemplo, glicóis) e seus derivados, e óleos (por exemplo, óleo de coco fracionado e óleo de arachis). Para administração parenteral, o veículo pode também ser um éster oleoso tal como oleato de etila e miristato de isopropila. Os veículos líquidos estéreis são usados em composições na forma de líquido estéril para administração parenteral. As composições farmacêuticas líquidas que são soluções ou suspensões estéreis podem ser utilizadas, por exemplo, por injeção intramuscular, intraperitoneal ou subcutânea. As soluções estéreis podem também ser administradas de forma intravenosa. A administração oral pode ser ou na forma de composição líquida ou sólida. Preferencialmente, as composições farmacêuticas contendo os presentes compostos estão na forma de dosagem unitária, por exemplo, como comprimidos ou cápsulas. De tal forma, a composição é subdividida em dosagens unitárias contendo quantidades apropriadas dos ingredientes ativos. As formas de dosagem unitária podem ser composições embaladas, por exemplo, pós embalados, frascos, ampolas, seringas pré-carregadas ou sachês contendo líquidos. Alternativamente, a forma de dosagem unitária pode ser, por exemplo, uma própria cápsula ou comprimido, ou pode ser o número apropriado de quaisquer tais composições na forma de pacote. A dosagem terapeuticamente eficaz a ser usada pode ser variada ou ajustada pelo médico e geralmente está na faixa de 0,5 mg a 750 mg, de acordo com a condição específica sendo tratada e o tamanho, idade e padrão de resposta do paciente. Uma composição embalada pode também incluir instruções para uso, por

exemplo, para tratar uma condição pré-existente de disfunção sexual ou para prevenir ou melhorar uma condição antecipada de disfunção sexual tal como disfunção sexual associada com um tratamento com fármacos (por exemplo, tratamento com um antidepressivo tal como um ISRS, um fármaco antipsicótico, ou um fármaco anticonvulsivo).

Exemplo 6

Tratamento de Disfunção Sexual

Um modelo animal foi usado para demonstrar a utilidade de tratar ou prevenir disfunção sexual, por exemplo, disfunção sexual associada com tratamento com ISRS, com um composto que pode agir como um antagonista 5-HT_{1A}. O modelo animal é baseado na descoberta de que ratos sexualmente experimentados que são administrados com ISRS, um fármaco usado para tratar certas condições tal como depressão, exibem uma redução no número de ereções penianas sem contato. O tratamento com ISRS está associado com disfunção sexual em seres humanos. Em geral, o modelo animal expõe ratos machos sexualmente experimentados (ratos de Sprague-Dawley) a ratos fêmeas no cio em uma nova área de teste que não é o ambiente de alojamento regular. O número de ereções penianas sem contato é ensaiado por um período de teste especificado, por exemplo, 30 minutos (Sukoff Rizzo e outros, 2006, Society for Neuroscience Abst. #559.4; Pedido Provisório U.S. N°. Serial 60/682.3379, depositado em 19 de maio de 2005). Nos experimentos descritos aqui, os animais foram geralmente tratados ou com 0,9% de solução salina (veículo) ou um fármaco no veículo.

A capacidade de vários fármacos associados com a disfunção sexual em seres humanos para causar disfunção sexual no modelo animal foi testada usando três fármacos diferentes, bupropiona (20 mg/kg), desipramina (10 mg/kg), e fluoxetina (10 mg/kg), ou veículo sozinho (0,9% de solução salina), cada um administrado de forma intraperitoneal (i.p.), uma vez por dia por 14 dias. Depois do período de tratamento, os animais foram testados para a freqüência de ereções penianas sem contato por um período de tentativa de 30 minutos.

Todos os três compostos produziram uma doença em função sexual sob as condições experimentais comparadas ao tratamento com veí-

culo sozinho (figura 1). Esses dados demonstram que a disfunção sexual é induzida no modelo animal usando fármacos que estão associados com a disfunção sexual em seres humanos, desse modo fornecendo suporte para a validade de usar o modelo animal.

Para examinar o curso de tempo dos efeitos de um fármaco que causa disfunção sexual, os ratos que foram manipulados e testados como descrito acima foram tratados agudamente: os ratos foram tratados com veículo por 6 dias, e no dia de teste (dia 7) ao invés de veículo, os animais receberam uma única dose de fluoxetina no veículo (i.p.). Para um estudo subcrônico (dia 7), a fluoxetina foi administrada cada dia por 7 dias e os animais foram avaliados no dia de teste 7. Para o estudo do dia 14 crônico, a fluoxetina foi administrada cada dia por 14 dias e os animais foram testados no dia 14. Cada dose de fluoxetina foi 10 mg/kg no veículo e foi administrada i.p. em cada um dos dias de teste como descrito acima. A sessão de teste para cada seção do estudo foi iniciada imediatamente seguindo a administração do composto e o comportamento observado por 30 minutos imediatamente seguindo a administração do fármaco.

Descobriu-se que ambas a administração subcrônica e crônica de fluoxetina estavam associadas com um aumento significativo na disfunção sexual (figura 2), ademais demonstram a utilidade do modelo animal para teste de disfunção sexual.

Para testar a capacidade de um antagonista 5-HT_{1A} para melhorar os efeitos de disfunção sexual, ratos sexualmente experimentados foram administrados com um ISRS usando um cronograma agudo ou subcrônico (dia 7) e então testada a sua função sexual como descrito acima.

Uma única dose aguda de um composto (composto exemplificado 2) melhorou a disfunção sexual quando o composto foi administrado depois de um período de tempo no qual algum nível de disfunção sexual induzida por fármacos ocorreu. Assim, o tratamento agudo de disfunção sexual pode resultar em um nível aumentado (por exemplo, normal) de funcionamento sexual. Isso é suportado pelos dados daqueles grupos de tratamento na figura 3, figura 4, e figura 5, nos quais o composto exemplificado 2 ou o composto exempli-

ficado 3 foi administrado agudamente depois de 7 ou 14 dias de tratamento com fluoxetina, e produziu uma reversão completa e significativa de disfunção sexual induzida por fluoxetina. Esses dados indicam que a administração aguda de um antagonista 5-HT_{1A} com um fármaco que induz a disfunção sexual é útil para melhorar os efeitos do fármaco associado com a disfunção sexual. Esses dados também indicam que o tratamento agudo com um antagonista 5-HT_{1A} sozinho melhora a função sexual (figura 3).

Em um teste adicional da capacidade de um antagonista de 5-HT_{1A} de melhorar a disfunção sexual, o composto exemplificado 3 foi administrado em ratos machos sexualmente experimentados usando um cronograma agudo. Nesses experimentos, os ratos foram tratados com veículo somente nos dias 1 – 13 então administrados com uma única dose aguda de 0,1 mg/kg do composto (grupo 1), veículo somente para os dias 1 – 13 e uma única dose de 1,0 mg/kg de composto no veículo no dia 14 (grupo 2), somente veículo nos dias 1 – 14 (grupo 3), fluoxetina nos dias 1 – 14 (grupo 4), fluoxetina nos dias 1 – 13 e uma única administração de 0,1 mg/kg do composto e fluoxetina no dia 14 (grupo 5); e fluoxetina nos dias 1 – 13 e uma única dose de 1,0 mg/kg de composto com fluoxetina no dia 14 (grupo 6). Para cada grupo, o teste de comportamento foi executado por 30 minutos imediatamente seguindo a administração do fármaco no dia 14 somente. Nesses experimentos, duas doses experimentais do composto foram administradas, 0,1 mg/kg ou 1,0 mg/kg, e cada dosagem resultou em uma reversão completa dos déficits no número de ereções penianas sem contato, produzidos por tratamento crônico (dia 14) com um ISRS, fluoxetina (10 mg/kg/dia, i.p.). Esses dados adicionalmente indicam a eficácia de usar um composto da invenção para tratar disfunção sexual, e também fornecem exemplos de dosagens eficaz e um exemplo de uma faixa de dosagem (figura 4, figura 5).

Os experimentos foram conduzidos para avaliar a capacidade de um antagonista de 5-HT_{1A} para prevenir os efeitos do tratamento com ISRS. Os ratos, como descrito acima, foram co-administrados com um antagonista de 5-HT_{1A} e um ISRS. O antagonista de 5-HT_{1A} foi ou o composto exemplificado 3 (1 mg/kg) ou o composto exemplificado 2 (0,3 mg/kg). O ISRS administrado foi fluoxetina (10 mg/kg). O antagonista de 5-HT_{1A} e o ISRS foram

co-administrados por 7 ou 14 dias com o ISRS. Sob essas condições, o antagonista de 5-HT_{1A} preveniu o déficit nas ereções penianas sem contato produzidas por tratamento crônico com fluoxetina sozinho. Esses dados demonstram que o tratamento crônico com um antagonista de 5-HT_{1A}, quando co-administrados com um ISRS, podem impedir ou melhorar a disfunção sexual associada com o tratamento com ISRS (figura 5, figura 6).

Reunir esses dados demonstra a eficácia de um antagonista de 5-HT_{1A} para tratar disfunção sexual, por exemplo, que está associada com tratamento com antidepressivo, se o tratamento com o antagonista de 5-HT_{1A} é iniciado ao mesmo tempo em que o tratamento com antidepressivo (por exemplo, tratamento com ISRS) ou quando o tratamento com o 5-HT_{1A} é fornecido depois da iniciação do tratamento com o antidepressivo.

Os efeitos de tratamento crônico de 14 dias do modelo animal são testados em um animal fornecido com um antagonista de 5-HT_{1A} que é administrado oralmente (p.o.) ou i.p., ou fluoxetina (i.p.). O efeito dos dois tratamentos em ereções penianas em ratos machos sexualmente experimentados é testado. A capacidade dos compostos de afetarem o número de ereções penianas sem contato em relação aos animais tratados com veículo é determinada e os resultados entre os dois regimes de tratamento são comparados. Espera-se que um composto útil para tratar disfunção sexual relacionada a ISRS exibirá mínimos efeitos ou nenhum efeito na função sexual como determinado pelo ensaio relativo a animais tratados com ISRS.

Os exemplos fornecidos acima ilustram métodos que podem ser usados para testar compostos descritos aqui por sua capacidade de melhorar a disfunção sexual associada com tratamento com fármacos. Outros modelos conhecidos na técnica para testar disfunção sexual associada com tratamento com antidepressivos, antipsicóticos ou anticonvulsivos podem ser usados.

Outras Modalidades

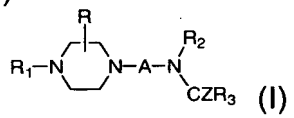
A presente invenção pode ser incorporada em outras formas específicas sem abandonar o espírito e atributos essenciais da mesma e, conseqüentemente, referência deveria ser feita às reivindicações em anexo, ao invés da especificação anterior, como indicando o escopo da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para tratar disfunção sexual associada com tratamento com fármacos em um paciente em necessidade desse, compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um composto que é um antagonista de 5-HT_{1A}.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que o tratamento com fármaco é tratamento com fármaco antidepressivo, tratamento com fármaco antipsicótico, ou tratamento com fármaco anticonvulsivo.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é um composto de fórmula (I)



(I)

ou um sal com adição de ácido farmaceuticamente aceitável desse em que:

A é uma cadeia de alquileno de 2 a 4 átomos de carbono opcionalmente substituídos por um ou mais grupos alquila inferior,

Z é oxigênio ou enxofre,

R é H ou alquila inferior,

R^1 é um radical arila ou heteroarila mono ou bicíclico,

R^2 é um radical heteroarila mono ou bicíclico, e

R^3 é hidrogênio, alquila inferior, cicloalquila, cicloalquenila, cicloalquil(alquila)inferior, arila, aril(alquila)inferior, heteroarila, heteroaril(alquila)inferior, um grupo de fórmula $-NR^4R^5$ (em que R^4 é hidrogênio, alquila inferior, arila ou aril(alquila)inferior e R^5 é hidrogênio, alquila inferior, -CO(alquila)inferior, arila, -Coarila, aril(alquila)inferior, cicloalquila, ou cicloalquil-alquila(inferior) ou R^4 e R^5 juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados representam um anel heterocíclico saturado que pode conter um heteroátomo adicional, ou um grupo de fórmula OR^6 (em que R^6 é alquila inferior, cicloalquila, cicloalquil(alquila)inferior, arila, aril(alquila)inferior, heteroarila ou heteroaril(alquila)inferior).

4. Método, de acordo com a reivindicação 3, em que o composto é um composto de fórmula (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável desse.

5. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que o composto

é (R)-4-ciano-N-{2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]propil}-N-piridin-2-il-benzamida ou um sal com adição de ácido farmaceuticamente aceitável desse (composto exemplificado 1), N-[2-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]etil]-N-(2-piridinil)ciclohexanocarboxamida (composto exemplificado 2) ou um sal com adição de ácido farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou (R)-N-(2-metil-(4-indolil-1-piperazinil)etil)-N-(2-piridinil) ciclohexanocarboxamida (composto exemplificado 3) ou um sal com adição de ácido farmaceuticamente aceitável do mesmo.

6. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que o fármaco é um inibidor seletivo de recaptação de serotonina (ISRS).

7. Método, de acordo com a reivindicação 6, em que o ISRS é fluoxetina, citolopram, oxalato de escitalopram, maleato de fluvoxamine, paroxetina, ou sertralina.

8. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que o fármaco é um antidepressivo tricíclico.

9. Método, de acordo com a reivindicação 8, em que o antidepressivo tricíclico é desipramina, amitriptiilina, amoxipina, clomipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina, protriptilina, ou trimipramina.

10. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que o fármaco é um composto de classe aminocetona.

11. Método, de acordo com a reivindicação 10, em que o composto de classe aminocetona é bupropiona.

12. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que o fármaco é um inibidor de monoamina oxidase (IMAO).

13. Método, de acordo com a reivindicação 12, em que o inibidor de monoamina oxidase é fenelzina.

14. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que o fármaco é um inibidor de recaptação de serotonina e norrepinefrina (ISRS).

15. Método, de acordo com a reivindicação 14, em que o ISRS é venlafaxina, nefazodona, milnaciprana, ou duloxetina.

16. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que o fármaco é um inibidor de recaptação de norrepinefrina (IRN).

17. Método, de acordo com a reivindicação 16, em que o fármaco é reboxetina.

18. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que o fármaco é um agonista parcial de 5-HT_{1A}.

19. Método, de acordo com a reivindicação 18, em que o fármaco é buspirona.

20. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que o fármaco é um antagonista de receptor 5-HT_{2A}.

21. Método, de acordo com a reivindicação 20, em que o fármaco é nefazodona.

22. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que o fármaco é um fármaco antipsicótico típico.

23. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que o fármaco é um fármaco antipsicótico atípico.

24. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que o fármaco é fetiazina alifática, uma fenotiazina piperazina, uma butirofenona, uma benzamida substituída, e uma tioxantina. Exemplos adicionais de tais fármacos incluem haloperidol, olanzapina, clozapina, risperidona, pimozida, aripiprazol, e ziprasidona.

25. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que o fármaco é fenobarbital, fenitoína, primidona, ou carbamazepina.

26. Método, de acordo com a reivindicação 2, em que o paciente está sendo tratado com pelo menos dois fármacos que são fármacos antidepressivos, fármacos antipsicóticos, fármacos anticonvulsivos ou uma combinação dos mesmos.

27. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que compreende administração oral do composto.

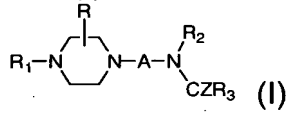
28. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que compreende administração de um composto de liberação sustentada.

29. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que a disfunção sexual compreende uma deficiência na ereção peniana.

30. Método de melhorar a função sexual em um paciente em

necessidade do mesmo, que compreende administrar ao paciente uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um composto que é um antagonista de 5-HT_{1A}.

31. Método, de acordo com a reivindicação 30, em que o composto é um composto de fórmula (I)



(I)

ou um sal com adição de ácido farmaceuticamente aceitável do mesmo em que:

A é uma cadeia de alquileno de 2 a 4 átomos de carbono opcionalmente substituídos por um ou mais grupos alquila inferior,

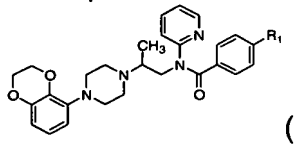
Z é oxigênio ou enxofre,

R é H ou alquila inferior,

R^1 é um radical arila ou heteroarila mono ou bicíclico,

R^2 é um radical heteroarila mono ou bicíclico, e

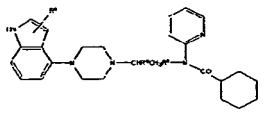
R^3 é hidrogênio, alquila inferior, cicloalquila, cicloalquenila, cicloalquil(alquila)inferior, arila, aril(alquila)inferior, heteroarila, heteroaril(alquila)inferior, um grupo de fórmula $-NR^4R^5$ (em que R^4 é hidrogênio, alquila inferior, arila ou aril(alquila)inferior e R^5 é hidrogênio, alquila inferior, -CO(alquila)inferior, arila, -Coarila, aril(alquila)inferior, cicloalquila, ou cicloalquil-alquila(inferior) ou R^4 e R^5 juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ambos ligados representam um anel heterocíclico saturado que pode conter um heteroátomo adicional, ou um grupo de fórmula OR^6 (em que R^6 é alquila inferior, cicloalquila, cicloalquil(alquila)inferior, arila, aril(alquila)inferior, heteroarila ou heteroaril(alquila)inferior); um composto de fórmula (III)



(III)

tal que R_1 é ciano, nitro, trifluormetila ou halogênio, ou sais com adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos;

ou fórmula (IV)



(IV)

em que Ra e Rb são cada um hidrogênio ou metila e Rc é hidrogênio, halo ou C_{1-4} alquila; ou um sal com adição de ácido farmaceuticamente aceitável do mesmo.

32. Método, de acordo com a reivindicação 30, em que o composto é o composto exemplificado 1, composto exemplificado 2, ou o composto exemplificado 3.

33. Composição farmacêutica para tratar disfunção sexual associada com tratamento com fármacos, compreendendo um composto de fórmula (I), de fórmula (III), ou de fórmula (IV).

34. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 33, em que o fármaco é um antidepressivo, um antipsicótico ou um anticonvulsivo.

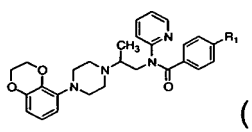
35. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 33, em que o composto é eficaz para melhorar a disfunção sexual em um modelo animal de disfunção sexual associada com o tratamento com fármacos.

36. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 35, em que o modelo animal de disfunção sexual é um modelo induzido por fármaco antidepressivo de disfunção sexual.

37. Pacote compreendendo um antagonista 5-HT_{1A} e instruções, em que as instruções compreendem instruções para tratar disfunção sexual.

38. Pacote, de acordo com a reivindicação 37, em que as instruções são para tratar disfunção sexual associada com o tratamento com fármacos.

39. Método para tratar déficits de memória ou distúrbios cognitivos em um paciente em necessidade do mesmo, compreendendo fornecer ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (III):

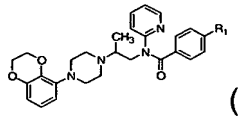


(III)

em que R_1 é ciano, nitro, trifluormetila ou halogênio, ou sais com adição de

ácido farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

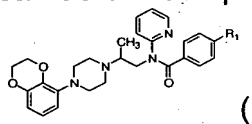
40. Método para tratar retirada de álcool, nicotina e droga em um paciente em necessidade da mesma, compreendendo fornecer ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto de fórmula (III):



(III)

em que R_1 é ciano, nitro, trifluormetila ou halogênio, ou sais com adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

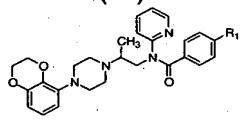
41. Método para tratar doença de Parkinson e distúrbios motores em um paciente em necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (III):



(III)

em que R_1 é ciano, nitro, trifluormetila ou halogênio, ou sais com adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

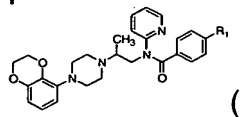
42. Método para tratar enxaqueca em um paciente em necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (III):



(III)

em que R_1 é ciano, nitro, trifluormetila ou halogênio, ou sais com adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

43. Método para tratar distúrbios alimentares em um paciente em necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (III):

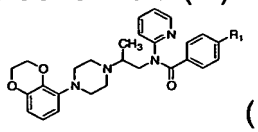


(III)

em que R_1 é ciano, nitro, trifluormetila ou halogênio, ou sais com adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

44. Método para tratar disfunção sexual em um paciente em necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao paciente uma quanti-

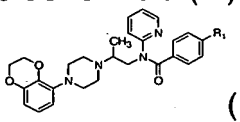
dade eficaz de um composto de fórmula (III):



(III)

em que R_1 é ciano, nitro, trifluormetila ou halogênio, ou sais com adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

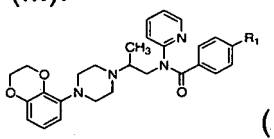
45. Método para tratar incontinência urinária em um paciente em necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (III):



(III)

em que R_1 é ciano, nitro, trifluormetila ou halogênio, ou sais com adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

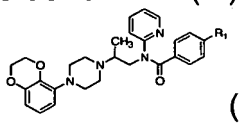
46. Método para tratar derrame em um paciente em necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (III):



(III)

em que R_1 é ciano, nitro, trifluormetila ou halogênio, ou sais com adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

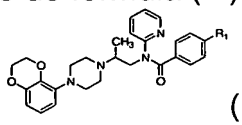
47. Método para tratar distúrbios endócrinos em um paciente em necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (III):



(III)

em que R_1 é ciano, nitro, trifluormetila ou halogênio, ou sais com adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

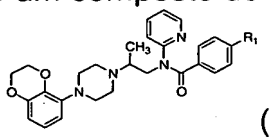
48. Método para tratar distúrbios do sono em um paciente em necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (III):



(III)

em que R_1 é ciano, nitro, trifluormetila ou halogênio, ou sais com adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

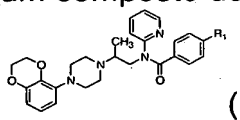
49. Método para tratar distúrbios de déficit de atenção em um paciente em necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (III):



(III)

em que R_1 é ciano, nitro, trifluormetila ou halogênio, ou sais com adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

50. Método para tratar síndrome de Tourette, autismo, fobias sociais, distúrbios de hiperatividade ou distúrbios termorregulatórios em um paciente em necessidade do mesmo, compreendendo administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (III):



(III)

em que R_1 é ciano, nitro, trifluormetila ou halogênio, ou sais com adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

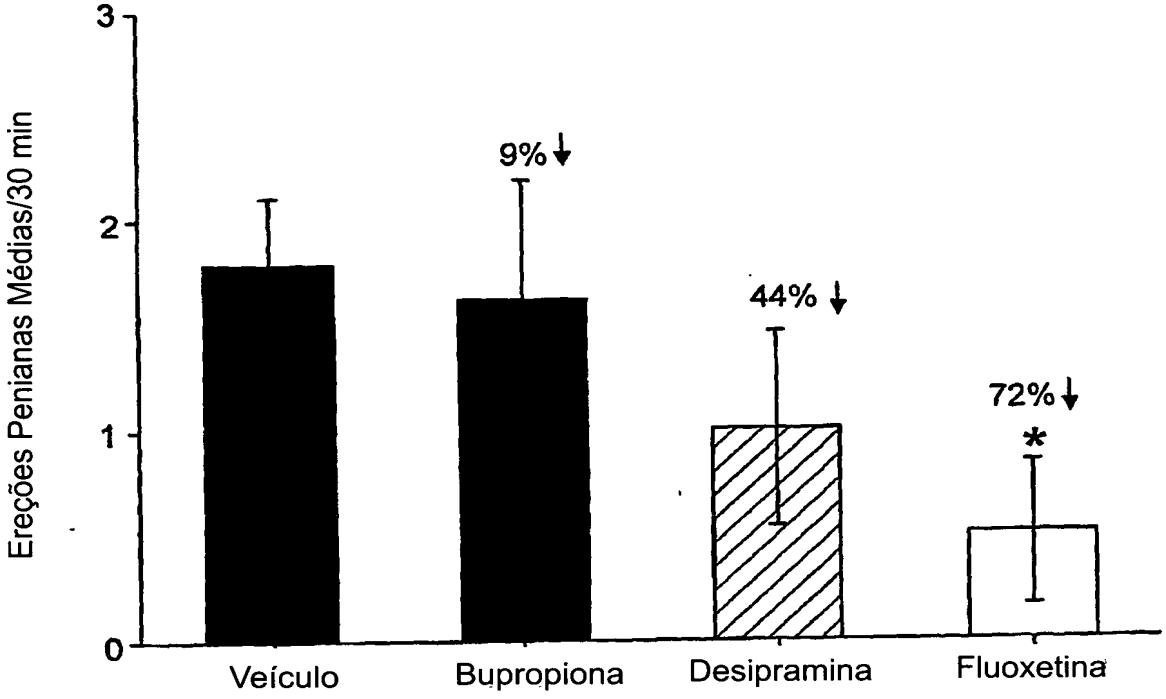

Ereções Penianas Médias/30 min
3
2
1
0
9%↓
44%↓
72%↓
*
Veículo
Bupropiona
Desipramina
Fluoxetina

FIG 1

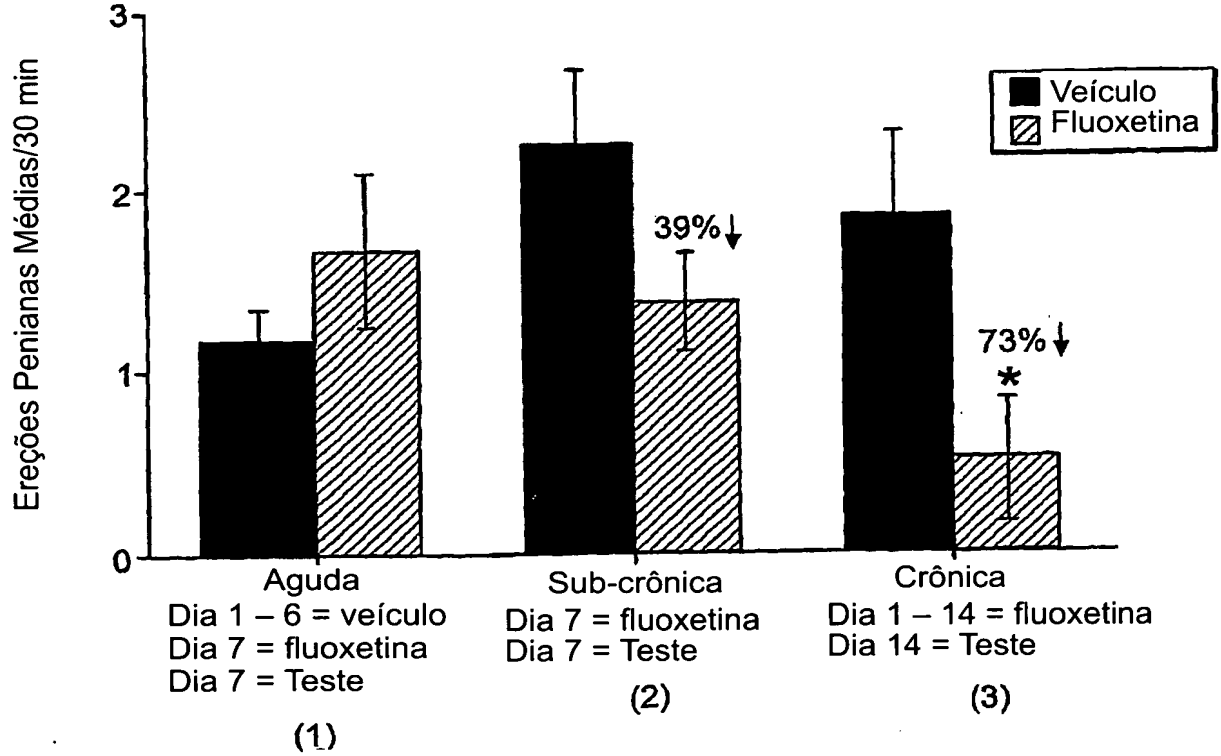

Ereções Penianas Médias/30 min
3
2
1
0
Veículo
Fluoxetina
39%↓
73%↓
*
Aguda
Dia 1 – 6 = veículo
Dia 7 = fluoxetina
Dia 7 = Teste
(1)
Sub-crônica
Dia 7 = fluoxetina
Dia 7 = Teste
(2)
Crônica
Dia 1 – 14 = fluoxetina
Dia 14 = Teste
(3)

FIG 2

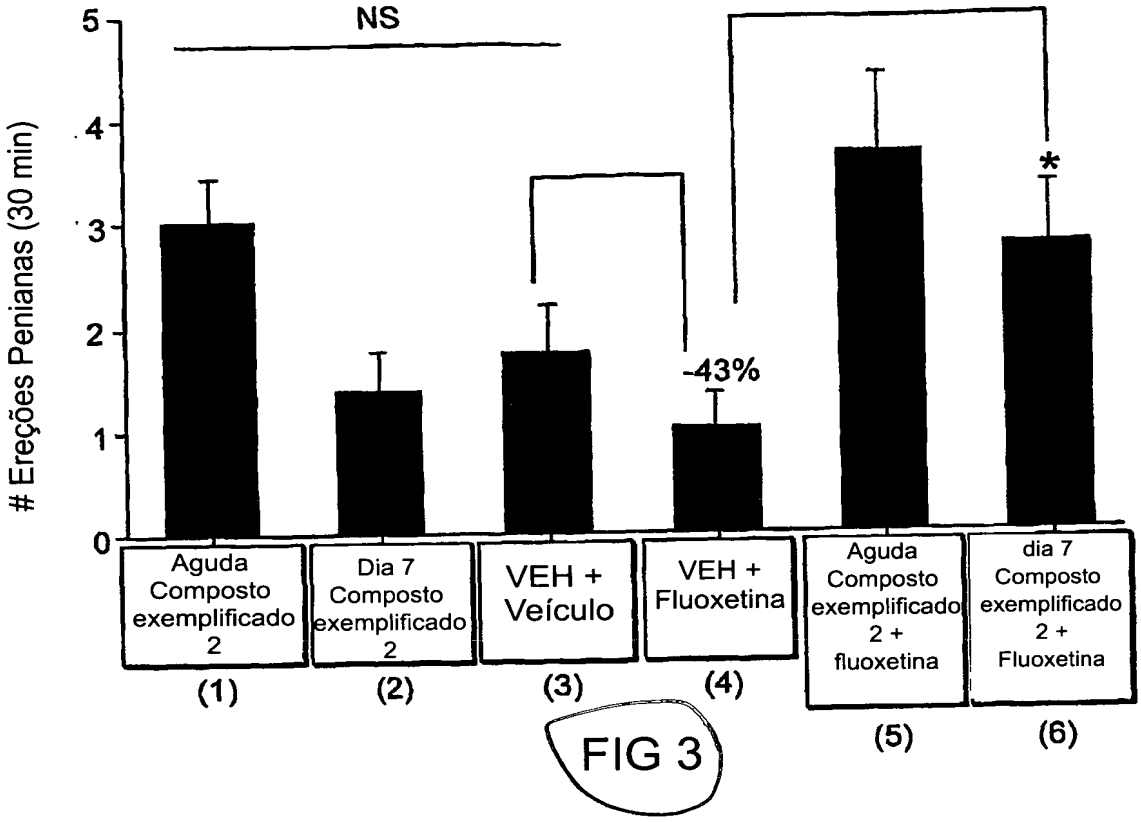

Ereções Penianas (30 min)
NS
-43%
*
Aguda Composto exemplificado 2
Dia 7 Composto exemplificado 2
VEH + Veículo
VEH + Fluoxetina
Aguda Composto exemplificado 2 + fluoxetina
dia 7 Composto exemplificado 2 + Fluoxetina
(1)
(2)
(3)
(4)
(5)
(6)

FIG 3

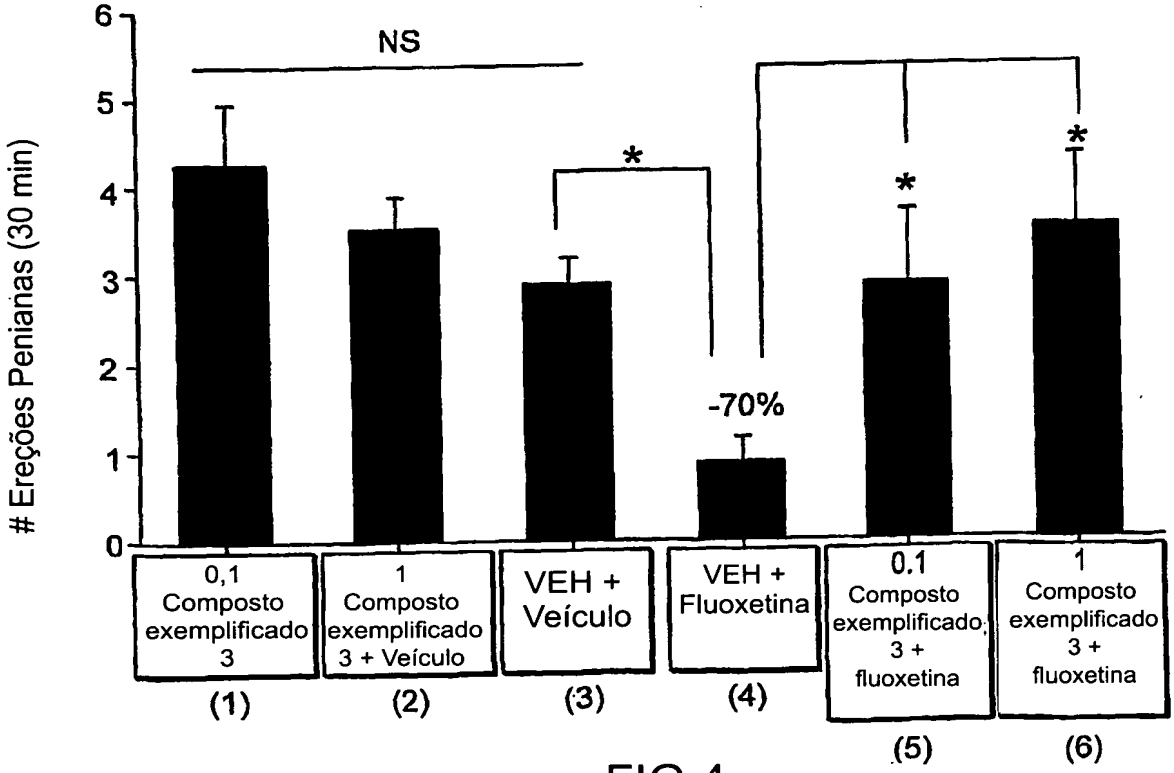
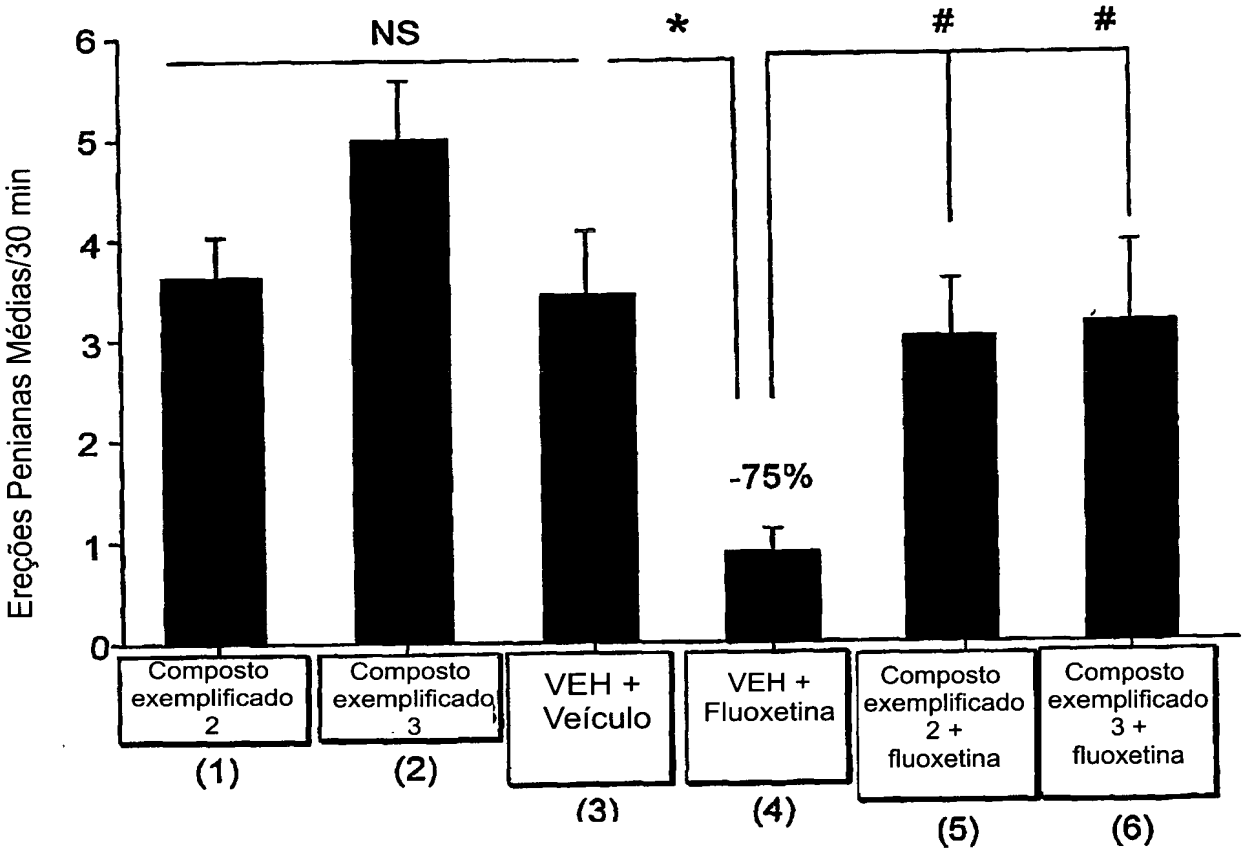
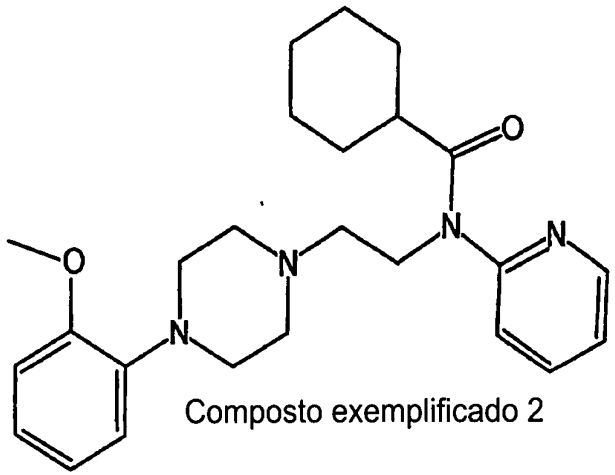

Ereções Penianas (30 min)
NS
*
*
*
-70%
0,1 Composto exemplificado 3
1 Composto exemplificado 3 + Veículo
VEH + Veículo
VEH + Fluoxetina
0.1 Composto exemplificado 3 + fluoxetina
1 Composto exemplificado 3 + fluoxetina
(1)
(2)
(3)
(4)
(5)
(6)

FIG 4



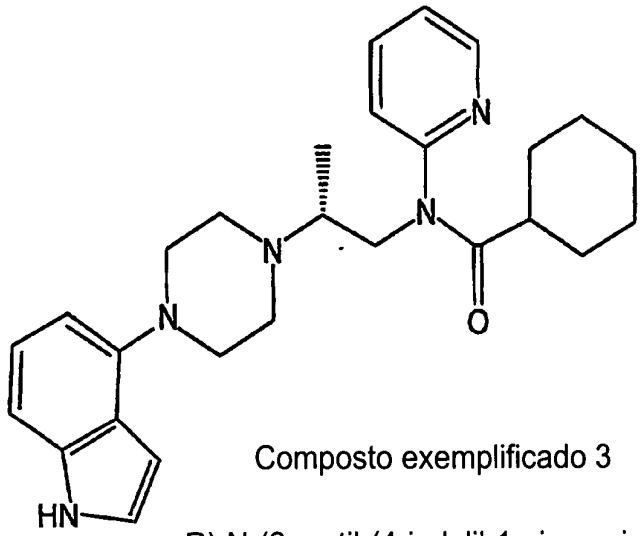
* P < 0,01 v. Veículo/Veículo
# P < 0,01 v. Veículo/Fluoxetina

FIG 5



Composto exemplificado 2

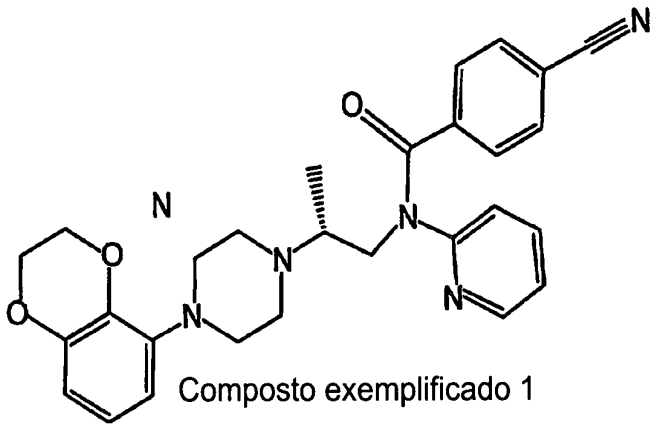
N-[2-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]etil]-
N-(2-piridinil)ciclohexanocarboxamida



Composto exemplificado 3

R)-N-(2-metil-(4-indolil-1-piperazinil)etil)-
N-(2-piridinyl) ciclohexanocarboxamida

FIG 6



Composto exemplificado 1

(R)-4-ciano-N-{2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-
piperazin-1-il]propil}-N-piridin-2-il-benzamida

PI0620987-4

RESUMO

Patente de Invenção: **"AGENTES SEROTONINÉRGICOS PARA TRATAR DISFUNÇÃO SEXUAL".**

A presente invenção refere-se a métodos e composições providos para tratar disfunção sexual, por exemplo, disfunção sexual associada com tratamento com fármacos, usando antagonistas de receptor 5-HT_{1A}.