



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102020021141-2 A2



(22) Data do Depósito: 15/10/2020

(43) Data da Publicação Nacional: 26/04/2022

(54) **Título:** INIBIDORES DOS TRANSPORTADORES DE PROLINA COMO FÁRMACOS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS PSIQUIÁTRICAS, NEUROLÓGICAS E NEURODEGENERATIVAS

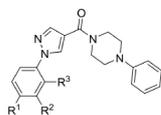
(51) **Int. Cl.:** C07D 241/04; A61K 31/495; A61P 25/00.

(52) **CPC:** C07D 241/04; A61K 31/495; A61P 25/00.

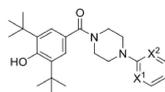
(71) **Depositante(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS; UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO; UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS.

(72) **Inventor(es):** RICARDO MENEGATTI; FRANÇOIS GERMAIN NOËL; ELAINE MARIA DE SOUZA FAGUNDES; LUCIANO MORAES LIÃO; GUSTAVO ALMEIDA DE CARVALHO; RAFAELA RIBEIRO SILVA; ONÉSIA CRISTINA OLIVEIRA LIMA; RICARDO CAMBRAIA PARREIRA; LEIDIANA DE ALMEIDA COSTA; FLÁVIO SILVA DE CARVALHO; ANDRÉ LUIS BATISTA DA ROCHA; MAURO CUNHA XAVIER PINTO.

(57) **Resumo:** INIBIDORES DOS TRANSPORTADORES DE PROLINA COMO FÁRMACOS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS PSIQUIÁTRICAS, NEUROLÓGICAS E NEURODEGENERATIVAS. Os inibidores dos transportadores de prolina (PROT) apresentam potencial para o tratamento de doenças psiquiátricas, neurológicas e neurodegenerativas. Aqui são descritos processos e o uso dos derivados (3,5-di-tert-butil-4-hidroxifenil)(4-fenilpiperazin-1-il)metanona e/ou sais farmacêuticamente aceitáveis, composições farmacêuticas contendo os mesmos e processos de preparação dos compostos que inibem transportadores de prolina. Estas moléculas atuam em modelos de psicose, doença de Alzheimer, isquemia cerebral, demência vascular, Parkinson, doença de Huntington, epilepsia e autismo sendo úteis no tratamento de doenças psiquiátricas, neurológicas e neurodegenerativas. Nestes compostos são uma ferramenta farmacológica relevante para abordagens no sistema nervoso central.



- 1) LQFM 152 R¹= Cl, R²= H, R³= H
- 2) LQFM 153 R¹= H, R²= Cl, R³= H
- 3) LQFM 154 R¹= Br, R²= H, R³= H
- 4) LQFM 155 R¹= H, R²= Br, R³= H
- 5) LQFM 160 R¹= H, R²=, R³= F
- 6) LQFM 161 R¹= H, R²= F, R³= H
- 7) LQFM 162 R¹= F, R²= H, R³= H
- 8) LQFM 164 R¹= H, R²= H, R³= Br
- 9) LQFM 268 R¹= H, R²= H, R³= H
- 10) LQFM 269 R¹= H, R²= H, R³= Cl
- 11) LQFM 270 R¹= NO₂, R²= H, R³= H



- 12) LQFM 215 X¹= CH, X²= CH
- 13) LQFM 216 X¹= CH, X²= N
- 14) LQFM 217 X¹= N, X²= N

INIBIDORES DOS TRANSPORTADORES DE PROLINA COMO FÁRMACOS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS PSIQUIÁTRICAS, NEUROLÓGICAS E NEURODEGENERATIVAS

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção está relacionada à inibidores dos transportadores de prolina (SLC6A7) que são expressos no sistema nervoso central e modulam a neurotransmissão glutamatérgica. Aqui descrevemos os derivados do núcleo (4-R-piperazin-1-il)(1-W-fenil-1H-pirazol-4-il)metanona, mais particularmente aos derivados heterocíclicos e sais farmaceuticamente aceitáveis e também descrevemos o processo para sua preparação, as composições farmacêuticas contendo os mesmos. Demonstramos que estes compostos inibem os transportadores de prolina. Por fim, demonstramos que estas moléculas apresentam potenciais efeitos antipsicóticos e neuroprotetores, podendo ser usadas no tratamento da esquizofrenia, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, isquemia cerebral, demência vascular, epilepsia, doença de Huntington e autismo. Estes novos compostos são importantes ferramentas farmacológicas e tem potencial para o uso no tratamento de doenças psiquiátricas, neurológicas e neurodegenerativas.

Antecedentes da Invenção

Aspectos relativos às Doenças Neurológicas e Neurodegenerativas

[002] Doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência pelo mundo. O crescimento exponencial no número de casos de DA no passado e as futuras projeções para as próximas décadas é antecipada para resultar em uma grande pressão nos sistemas social e de cuidados com a saúde das economias desenvolvidas e em desenvolvimento e similares. A DA também impõe um tremendo peso emocional e financeiro à família do paciente e a comunidade.

[003] A lista atual de fármacos aprovados que melhora a cognição na DA não é grande e ao longo do tempo esteve focada em inibidores da acetilcolinesterase

(donepezila, rivastigmina e galantamina). Estes fármacos agem inibindo a hidrólise de acetilcolina (ACh) em acetato e colina tendo como alvo a enzima acetilcolinesterase (AChE). Ao se aumentar os níveis de ACh na sinapse se pode estimular os receptores colinérgicos e promover melhoria de memória. Embora os inibidores de acetilcolinesterase (AChEIs) possa temporariamente retardar a progressão do declínio cognitivo na DA, seus efeitos são de certa forma modestos. ACh está presente não só no sistema nervoso central, mas também no sistema nervoso periférico, por esse motivo AChEIs produzem diversos efeitos colaterais indesejáveis como distúrbios gastrointestinais, bradicardia e excessiva salivação que estão associados com uma ação em receptores colinérgicos muscarínicos periféricos (Thompson et al., 2004). A limitação da classe de fármacos inibidores de AChE é que estes possuem baixa tolerância, ou seja a sua eficácia não é sustentada e os mesmos precisam de constante alteração na dose à medida que a doença progride (Cochrane Database Systematic Reviews, 2006, CD005593). Com a idade sendo o principal fator de risco, a carga social da DA em uma população cada vez mais envelhecida está alcançando proporções alarmantes em todo o mundo. As previsões mais preocupantes sobre prevalência de DA, mortalidade e custos econômicos associados estão sendo continuamente excedidas (Prince et al., 2015) colocando assim os sistemas de saúde e as economias nacionais em risco incontrolável, se os atuais esforços de descoberta de fármacos não resultarem em tratamentos eficazes. Assim sendo, há uma necessidade ainda não alcançada de uma terapia alternativa para tratar desordens que afetam a cognição.

[004] Atualmente, quatro principais fármacos são usados no tratamento da DA, a saber, os inibidores da acetilcolinesterase (AChE) donepezil, galantamina e rivastigmina, e o antagonista do receptor de glutamato NMDA, a memantina. Esses fármacos focam no comprometimento dos sistemas de neurotransmissores, com destaque para o sistema colinérgico e glutamatérgico que ocorrem em pacientes com DA, como consequência da disfunção sináptica e morte neuronal, que é uma das principais características histopatológicas da DA. Outras duas características comuns são as placas senis e emaranhados neurofibrilares, que resultam da superprodução e

agregação do peptídeo β -amilóide (Ab) e hiperfosforilação e agregação da proteína tau, respectivamente (Pérez-Areales et al., 2019).

[005] O receptor N-metil-D-aspartato (NMDAR) é um subtipo do receptor ionotrópico de glutamato que desempenha papéis críticos na regulação da plasticidade sináptica e nas funções cognitivas e motoras (Newcomer JW e Krystal JH, 2001; Ossowska et al., 2001; Zweifel et al., 2008). O complexo NMDAR constitui proteínas transmembranares heterotetramétricas, duas subunidades GluN1 e duas subunidades GluN2 ou GluN3 e, depois de ativado, permite que os íons carregados positivamente fluam através da membrana celular. Vários estudos demonstraram que as densidades de ligação das subunidades NMDAR tendem a diminuir no cérebro de pacientes com distúrbios neurodegenerativos, como a doença de Parkinson (DP) e a AD, levando à hipofunção dos NMDARs. (Xu Y et al., 2012; Avila et al., 2017).

[006] Na DP uma proteína presente na patologia, a α -sinucleína (α -syn) é uma proteína de 140 aminoácidos presente nos terminais pré-sinápticos dos neurônios (Jakes et al., 1994) que desempenha um papel na plasticidade sináptica e na neurotransmissão (Ghiglieri et al., 2018). Pensa-se que a expressão aberrante e a agregação de α -syn causem neurodegeneração do cérebro principal padrão histológico da doença (Paleologou et al., 2009; Clinton et al., 2010; Bandopadhyay et al., 2016; Chen et al., 2017; Li et al., 2018). O aumento da expressão e agregação de α -syn está associado a deficiências cognitivas e comportamentais (Clinton et al., 2010; Freichel et al., 2007; Luk et al., 2012). O fato de NMDARs e α -syn estarem implicados nas deficiências cognitivas e comportamentais no cérebro neurodegenerativo sugere que pode haver uma ligação potencial entre as duas proteínas. A substância negra pars compacta (SNpc) e a área tegmental ventral (ATV) são as duas áreas cerebrais envolvidas na patogênese da DP (Brichta et al., 2014; Alberico et al., 2015). Os neurônios dopaminérgicos dessas duas áreas do cérebro apresentam projeções no estriado, núcleo accumbens (estriado ventral), sistemas límbicos, hipocampo e córtex pré-frontal. Estes, por sua vez, regulam o controle voluntário do movimento e funções cognitivas, como emoções, motivação, recompensas e comportamentos viciantes

(Hosp et al., 2013; Puig et al., 2014; Luo et al., 2016; Howard et al., 2017; Edelman et al., 2018).

[007] A demência vascular (DV) é uma síndrome de disfunção cognitiva grave causada por várias doenças cerebrovasculares agudas ou crônicas. Aqueles com DV costumam apresentar problemas de memória, uso da linguagem, percepção do espaço visual, cálculo, compreensão e função executiva que afetam seriamente a sua vida diária (O'Brien et al., 2015). Ainda não existem fármacos eficazes para o tratamento da cognição prejudicada, e os fármacos atualmente usados podem ter alguns efeitos colaterais. O papel da excitotoxicidade na etiologia ou progressão de vários distúrbios neurodegenerativos, como DA, DP e Huntington (HD), isquemia cerebral, epilepsia foi proposto (Palop et al., 2006 ; Dong et al., 2009). A excitotoxicidade é um processo patológico caracterizado pelo aumento do influxo de íons cálcio através principalmente de receptores de NMDA que resultam em ambos, um aumento da liberação de glutamato e ativação de muitas enzimas que culminam na morte celular neuronal (Choi, 1988; Waxman e Lynch, 2005). Diferentes estudos demonstraram que a inflamação e alterações na neurotransmissão glutamatérgica são dois eventos que contribuem para a fisiopatologia dos distúrbios neurodegenerativos ou neurológicos (Saliba et al., 2019). Um alvo promissor para a intervenção terapêutica de várias doenças neurodegenerativas progressivas é a modulação do sistema glutamatérgico.

[008] Os receptores NMDA são uma subclasse de receptores ionotrópicos de glutamato que desempenham papéis críticos na transmissão sináptica excitatória. A função do receptor NMDA anormal (NMDAR) está implicada em muitos distúrbios neuropsiquiátricos e doenças neurodegenerativas (Lipton e Rosenberg, 1994; Aarts et al., 2002; Arundine e Tymianski, 2003; Hardingham e Bading, 2010; Malinow, 2013). Vários estudos sugerem um papel da função NMDAR alterada na patogênese do distúrbio neurodegenerativo da DH (Levine et al., 1999; Li, 2004; Zeron et al., 2004; Graham et al., 2009). A DH é causada por uma expansão repetida CAG > 35 no gene da huntingtina (Htt) (Lin et al., 1993), que resulta no acúmulo dessa proteína e em uma degeneração proeminente de neurônios estriatais (Vonsattel e Difiglia, 1998).

[009] A esquizofrenia é um distúrbio mental crônico e incapacitante que afeta 0,5% da população mundial (Perala et al., 2007) que comumente se apresenta no final da adolescência e no início da idade adulta. Caracteriza-se clinicamente por sintomas positivos (delírios, alucinações e transtorno do pensamento), sintomas negativos (ou seja, retraimento social, pobreza de fala e anedonia) e déficits cognitivos (ou seja, atenção, memória de trabalho e função executiva). Enquanto os sintomas negativos e positivos geralmente se apresentam durante o final da adolescência ou início da idade adulta (Lewis e Lieberman, 2000), os déficits cognitivos geralmente aparecem anos antes do diagnóstico clínico (Lesh, Niendam, Minzenberg, & Carter, 2011). Duas das hipóteses mais conhecidas sobre a neurobiologia do distúrbio envolvem dopamina e glutamato. Ambas as hipóteses foram propostas há várias décadas, mas novas evidências, principalmente de estudos de imagem in vivo e achados pré-clínicos sobre o papel desses neurotransmissores, refinaram a compreensão da natureza da disfunção da dopamina e glutamato na esquizofrenia (Howes et al., 2015).

[010] O envolvimento de mecanismos glutamatérgicos na esquizofrenia é considerado há muitos anos. Há relatos já em 1949 de pacientes com esquizofrenia sendo tratados com ácido glutâmico (Kintzinger e Arnold, 1949). Um dos primeiros relatos de anormalidades glutamatérgicas em pacientes vivos foi o achado de níveis reduzidos de glutamato no líquido em pacientes com esquizofrenia (Kim et al., 1980). Apesar do otimismo inicial, outros grupos falharam em replicar esse achado (Perry, 1982; Korpi et al., 1987). No entanto, desde aquela época, há um crescente corpo de evidências de alterações em outros aspectos da neurotransmissão glutamatérgica na esquizofrenia. A hipótese de esquizofrenia do glutamato formulou originalmente que havia um déficit simples na neurotransmissão glutamatérgica nessa condição. Essa teoria foi modificada e desenvolvida ao longo dos anos e, embora muitos receptores de glutamato tenham sido considerados, a hipótese predominante é o envolvimento primário da disfunção do receptor NMDA (Stone et al., 2007).

[011] A hipótese de esquizofrenia da disfunção do receptor NMDA surgiu inicialmente da observação de que antagonistas não competitivos do receptor NMDA, incluindo fenciclidina (PCP), dizocilpina (MK-801) e cetamina, levam a efeitos

psicológicos imediatos, que se assemelham a sintomas que ocorrem na esquizofrenia, incluindo domínios de sintomas positivos e negativos (Krystal et al., 1994; Morgan e Curran, 2006; Javitt, 2007). Sintomas psicóticos também são observados em usuários crônicos de cetamina (Morgan et al., 2009; Stone et al., 2014). Esses achados levaram ao uso de antagonistas dos receptores NMDA como um sistema modelo para esquizofrenia. Olney e Farber adotaram essa abordagem em modelos animais e apresentaram a primeira hipótese de esquizofrenia da disfunção do receptor NMDA. Eles mostraram que os animais que receberam antagonistas dos receptores NMDA desenvolveram alterações neurotóxicas nas regiões corticais do cérebro, o que sugeriram serem semelhantes às reduções no volume cerebral observadas em pacientes com esquizofrenia (Olney e Farber, 1995). Eles descobriram que os antagonistas do receptor AMPA (entre outros compostos) poderiam bloquear os efeitos do antagonismo do receptor NMDA na neurotoxicidade, e hipotetizaram que a liberação de glutamato poderia estar subjacente aos efeitos neurotóxicos. Isso foi confirmado posteriormente em estudos de microdiálise (Moghaddam et al., 1997) e, mais recentemente, em estudos de espectroscopia de ressonância magnética de prótons (¹H MRS) após administração sistêmica de cetamina em animais (Kim et al., 2011).

[012] O transtorno do espectro autista (TEA) é uma síndrome do neurodesenvolvimento generalizada caracterizada por déficits na reciprocidade social e na comunicação e por interesses restritos e comportamentos repetitivos (DSM-5) (American Psychiatric Press, Arlington, TX, 2013). O TEA afeta 1 a 2% da população e é até cinco vezes mais comum em homens do que em mulheres (Lai et al., 2014). O alto ônus social do TEA é exacerbado pelo fato de não haver tratamentos farmacológicos eficazes para os principais sintomas do distúrbio. Isso ocorre principalmente porque a etiologia e a fisiopatologia do TEA não são muito claras, levando a uma falta de alvos terapêuticos. A maioria dos casos de TEA é idiopática, ou seja, não pode ser atribuída a nenhuma causa etiológica conhecida (De Rubeis et al., 2015), e embora fatores de risco genéticos e ambientais responsáveis por alguns casos de TEA tenham sido identificados, os mecanismos neurais envolvidos

permanecem incertos. Entretanto, evidências emergentes sugerem que anormalidades no equilíbrio entre neurotransmissão excitatória (mediada por glutamato) e inibitória (mediada por GABA) podem ser um mecanismo fisiopatológico comum e, portanto, um alvo de tratamento no TEA (Coghlan et al., 2012; Rubenstein et al., 2003; Yizhar et al., 2011).

[013] A epilepsia é amplamente caracterizada por excitabilidade neuronal aberrante. O glutamato é o neurotransmissor excitatório predominante no cérebro de mamíferos adultos; assim, muitas das pesquisas anteriores sobre epilepsia tentaram entender o papel do glutamato nas convulsões e na epilepsia. As convulsões induzem elevações no glutamato extracelular, que depois contribuem para o dano excitotóxico. Convulsões crônicas podem alterar a expressão neuronal e glial dos receptores de glutamato e transportadores de captação, contribuindo ainda mais para a epileptogênese. As evidências apontam para uma patologia comum do glutamato para epilepsia e outros distúrbios do sistema nervoso central (SNC), incluindo depressão, que geralmente é uma comorbidade da epilepsia. Estão disponíveis terapias direcionadas à neurotransmissão glutamatérgica, mas muitas foram encontradas com dificuldade devido a efeitos adversos indesejáveis. Uma melhor compreensão desse sistema gerou novos alvos terapêuticos que modulam direta e indiretamente a sinalização glutamatérgica (Barker-Haliski and White, 2015).

Inibidores dos transportadores de prolina

[014] Em relação ao nosso objetivo de trabalho o derivado piperazínico 4-metilpiperazin-1-il)(1-fenil-1H-pirazol-4-il)metanona - LQFM215, o qual foi originalmente planejado a partir do protótipo PROT (GREG ZIPP, G.; BARBOSA, J.; GREEN, M. A. TERRANOVA, K. M.; FINK, C.; YU, X.; NOURALDEEN, A.; WILSON, A.; SAVELIEVA, K.; LANTHORN, T. H. KIMBALL, S. D. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2014, 24, 3886.), um inibidor dos transportadores de prolina.

[015] A prolina é um aminoácido alifático cíclico que é tem papel importante na formação do colágeno e do tecido conjuntivo. Em humanos, a prolina pode ser sintetizada a partir do L-glutamato. A prolina é formada através da reação entre a

carboxila gama do glutamato e o ATP resultando num composto denominado glutamato-5-fosfato. A enzima que atua nesta reação é a glutamil-cinase. O glutamato-5-fosfato é reduzido por NADPH a glutamato-5-semialdeído (semialdeído glutâmico) que se torna cíclico espontaneamente formando o pirrolino-5-carboxilato, este sofre uma redução final catalisada pela pirrolino-5-carboxilato redutase, uma enzima que requer NADPH. Esta última redução resulta na formação da prolina.

[016] No SNC, a L-Prolina atua como um agonista fraco do receptor de glicina e dos receptores NMDA e receptores AMPA e cainato (Henzi et al. 1992). A prolina provoca correntes em neurônios do corno dorsal que são parcialmente antagonizados por AP5 (antagonista NMDAR), CNQX (antagonista AMPAR) e estricnina (antagonista GlyR) e é abolida pela combinação dos três antagonistas (Henzi et al. 1992).

[017] Também foi observado que a prolina promove entrada de Ca^{2+} nestas células. No núcleo paraventricular do hipotálamo, a aplicação de L-prolina estimula receptores de NMDA e AMPA/Cainato, que medeiam um aumento de pressão em animais através do aumento da circulação de vasopressina (Lopes-Azevedo et al. 2016). Na medula ventrolateral, a prolina apresenta uma resposta depressora que é mediada por receptores ionotrópicos e inibida pela administração de MK801 e CNQX (Takemoto, 2005). No hipocampo, L-prolina despolariza as células piramidais CA1 e D-Prolina é inativa. Os estudos sugerem que a prolina despolariza as células piramidais CA1 principalmente por ativação de receptores de NMDA pós-sinápticos (Martin et al. 1992). A prolina também é capaz de estimular o potencial de campo no hipocampo, o qual é bloqueado por um estímulo prévio de alta frequência (Cohen & Nadler, 1997).

[018] A expressão de transportadores de prolina (SLC6A7) parece estar associada a neurônios glutamatérgicos. Em cultura de neurônios hipocámpais, PROT não é detectado em neurônios GABAérgicos, mas é encontrado em neurônios excitatórios. Nos neurônios piramidais o transportador de prolina (SLC6A7) é encontrado nos terminais pré-sinápticos e em 60% dos neurônios (Crump et al., 1999). O padrão de expressão de SLC6A7 sugere um papel fisiológico nestas sinapses. Com

relação ao funcionamento de SLC6A7, as concentrações de Ca^{2+} regulam diferencialmente a função destes transportadores. O aumento de Ca^{2+} inicialmente aumenta o transporte de prolina, porém eventualmente o transporte é inibido pela fosforilação de CaMK II em SLC6A7 (Jayanthi et al., 2000). A ativação de PKC também leva à uma redução do transporte de prolina por SLC6A7 (Jayanthi et al., 2000). Este padrão de funcionamento indica um papel importante da prolina durante a transmissão sináptica.

[019] Estudos recentes que os inibidores seletivos dos transportadores de prolina possam ser usados em desordens cognitivas. Uma série de novos inibidores altamente potentes para o transportador de prolina de mamífero (SLC6A7) tem sido desenvolvida e apresentam uma boa distribuição no plasma e no cérebro (Zippa et al., 2014) (Chuan-Yu et al., 2009). O composto pretende explorar os efeitos farmacológicos nas patologias citadas e explorar seu alcance terapêutico.

Sumário da invenção

[020] O objetivo da presente invenção é desenvolver inibidores dos transportadores de prolina que tenham potencial terapêutico como antipsicóticos, neuroprotetores, antialzheimer, antiparkinson, compostos utilizados na demência vascular, isquemia cerebral, epilepsia, autismo e outras síndromes e patologias do sistema nervoso central.

[021] Os compostos e sais farmacologicamente aceitáveis da presente invenção são particularmente úteis como antipsicóticos, antialzheimer, antiparkinson, compostos utilizados na demência vascular, isquemia cerebral, DH, epilepsia e autismo. Portanto, um adicional objetivo é proporcionar composições farmacêuticas para o tratamento de doenças psiquiátricas e neurodegenerativas dadas às vantagens decorrentes da seletividade dos compostos desta invenção, as composições farmacêuticas podem ser administradas em uma maior variedade de formas de apresentação, o que resulta em benefícios para o usuário e maior flexibilidade de produção. Portanto, outro objetivo da presente invenção é proporcionar alternativas

para as limitações da administração de composições farmacêuticas para o tratamento de doenças neurológicas e neurodegenerativas, bem como ferramenta farmacológica.

[022] Os compostos e sais farmacêuticamente aceitáveis da presente invenção têm vias de síntese distintas dos outros compostos utilizados atualmente para o tratamento de doenças neurológicas e neurodegenerativas. Ademais, o composto LQFM215 e seus análogos é aquiral, sendo obtidos em uma etapa sintética, elevado rendimento, com reagentes de fácil acesso e baixo custo, o que torna a produção dos mesmos, na presente invenção, mais simples e menos onerosas, resultando em vantagens sob o ponto de vista industrial. Portanto, um adicional objetivo da presente invenção é proporcionar processos para a produção dos compostos que sejam utilizados em doenças neurológicas e neurodegenerativas.

Breve Descrição das Figuras

[023] Figura 1 mostra as estruturas químicas dos novos inibidores dos transportadores de prolina (LQFM152; LQFM153; LQFM154; LQFM155; LQFM160; LQFM161; LQFM162; LQFM164; LQFM268; LQFM269; LQFM270; LQFM215; LQFM216 e LQFM217).

[024] A figura 2 mostra o efeito de LQFM215, LQFM216 e LQFM217 na captação da prolina. Uma vez caracterizada a estrutura química dos novos compostos, analisamos o impacto das novas moléculas no tecido cerebral e seus efeitos na captação de prolina. O potencial para inibir transportadores de prolina foi avaliado primeiro na concentração de triagem de 10 μM nos sinaptossomas do hipocampo por 5 min, sendo o LQFM215 o mais ativo (Figura 2A). LQFM215, LQFM216 e LQFM217 bloquearam o transporte de prolina de maneira dependente da concentração (Figura 2B). Os valores médios de IC₅₀ (com seu IC de 95%) foram 20,4 μM (14; 24,1), 31,5 μM (29,7; 41,3) e 25,29 μM (20,55; 31,04) após 5 minutos de incubação em sinaptossomas.

[025] A figura 3 mostra o efeito do composto LQFM 215 na atividade locomotora no teste do campo aberto. Parâmetros de atividade locomotora avaliados

no teste de campo aberto. Todos os dados foram expressos como média \pm EPM, * $p < 0,05$ ** $p < 0,05$. Todos os dados foram analisados pelo teste One-way ANOVA.

[026] A figura 4 o efeito do composto LQFM 215 no teste do labirinto em cruz elevado. Gráficos representativos do tempo gasto no braço aberto (A), entradas no braço aberto (B) e percentual de tempo gasto no braço aberto (C) sem diferenças significativas. Todos os dados foram expressos como média \pm EPM. Todos os dados foram analisados pelo teste One-way ANOVA.

[027] A figura 6 o efeito do composto LQFM 215 no teste do labirinto em Y. A. Evidencia o número de entradas nos braços do aparato destacando o efeito na redução desse parâmetro no grupo que recebeu a dose mais alta do LQFM 215. B. Evidencia o índice de alternância no teste. Todos os dados foram expressos como média \pm EPM, * $p < 0,05$. Todos os dados foram analisados pelo teste one-way ANOVA.

[028] A figura 7 mostra o efeito de LQFM215 no comportamento dos animais num modelo de psicose induzido pela cetamina em 3 doses distintas (10, 20 e 30 mg/kg). Todos os dados foram expressos como média \pm EPM, * $p < 0,05$ ** $p < 0,05$. Todos os dados foram analisados pelo teste One-way ANOVA.

[029] A figura 8 mostra o efeito do composto LQFM 215 na interação social em animais submetidos ao modelo de psicose induzido por cetamina. Os experimentos foram realizados no aparato de três câmaras. A) Gráfico representativo do tempo gasto na câmara central (vazia). B) Gráfico representativo do tempo gasto na câmara com animal estranho. C) Gráfico representativo do número de interações com animal estranho. D) Gráfico representativo da duração das interações com animal estranho. Todos os dados foram expressos como média \pm EPM, * $p < 0,05$ ** $p < 0,05$ **** $p < 0,05$. Todos os dados foram analisados pelo teste One-way ANOVA.

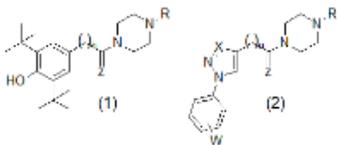
[030] A figura 8 mostra o potencial neuroprotetor do composto LQFM215 e outros compostos LQFM ao dano induzido por MPP+ em células SH5S5Y. Células SH-SY5Y foram semeadas na densidade de 10.000 células por poço, volume final de 200uL, concentração final de DMSO de 0,1%. Foram realizados 6 experimentos independentes (Exp 19, 20, 21, 22, 23 e 24) de forma a abranger todos os compostos.

[031] Tendo feito uma breve referência aos objetivos da presente invenção, passaremos agora a descrevê-la em seus detalhes, usando, sempre que oportuno, as concretizações preferenciais da invenção.

[032] Esta invenção tem como uma das características inovadoras a síntese de derivados heterocíclicos funcionalizados (1), e sais farmacologicamente aceitáveis, derivados do sistema (3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxifenil)(4-fenilpiperazin-1-il)metanona. Estes derivados e sais farmacologicamente aceitáveis apresentam como principais características estruturais os padrões heterocíclicos (3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxifenil)(4-fenilpiperazin-1-il)metanona funcionalizados na subunidade W-fenila, heterociclo central, posição X pode ter o heteroátomo N ou CH, posição Y pode ter o espaçador “n” com ou sem ramificação alquílica com 1 a 4 átomos de carbono, espaçador carbonílico ou tiocarbonílico, além das variações R da subunidade piperazínica ou seus análogos bioisómeros, consistem nos grupos farmacofóricos envolvidos no reconhecimento da atividade antipsicótica; as demais subunidades, atuam como grupos farmacofóricos secundários, com características biofóricas (eletrônica e hidrofóbica), necessárias para o reconhecimento pelas enzimas-alvo, através de interações de van der Waals entre seu anel aromático e sítios de semelhantes.

[033] O uso do padrão estrutural de LQFM215 em análogos de fármacos utilizados em doenças neurológicas e neurodegenerativas não foi relatado anteriormente, e, portanto, os compostos descritos nesta invenção e seu método de síntese representam uma inovação entre os agentes que atuam em doenças neurológicas e neurodegenerativas.

[034] Os compostos e sais farmacologicamente aceitáveis de que trata esta invenção pertencem à classe dos derivados, de estrutura geral Fórmulas: (1) e (2):



Onde: **X** é CH ou N; **n** é (CH₂)_n onde n= 0, 1, 2, 3 ou 4; **Z** é O ou S; **W** é hidrogênio, o-alquila com 1 a 4 átomos de carbono, m-alquila com 1 a 4 átomos de

carbono, p-alquila com 1 a 4 átomos de carbono, o-cicloalquila com 3 a 6 átomos de carbono, m-cicloalquila com 3 a 6 átomos de carbono, p-cicloalquila com 3 a 6 átomos de carbono; o-fenila, m-fenila, p-fenila; furila, tiofenil, piridil, pirimidinil, pirroil, tiazolil, quinazoil ou isoquinolil; o-flúor, m-flúor, p-flúor; o-cloro, m-cloro, p-cloro; o-bromo, m-bromo, p-bromo; o-nitro, m-nitro, p-nitro; o-amina, m-amina, p-amina; o-metilsulfonamida, m-metilsulfonamida, p-metilsulfonamida; o-trifluormetil, m-trifluormetil, p-trifluormetil; o-alcoxila com 1 a 4 átomos de carbono, m-alcoxila com 1 a 4 átomos de carbono, p-alcoxila com 1 a 4 átomos de carbono, o-cicloalcoxila, m-cicloalcoxila, p-cicloalcoxila, o-tioxila com 0 a 4 átomos de carbono, m-tioxila com 0 a 4 átomos de carbono, p-tioxila com 0 a 4 átomos de carbono, o-arioxila, m-arioxila, p-arioxila, o-sulfonas, m-sulfonas, p-sulfonas, o-sulfetos, m-sulfetos, p-sulfetos, o-sulfóxidos, m-sulfóxidos, p-sulfóxidos, orto-sulfonatos, m-sulfonatos, p-sulfonatos, o-sulfonamidas, m-sulfonamidas, p-sulfonamidas, o-amido com 1 a 4 átomos de carbono, m-amido com 1 a 4 átomos de carbono, p-amido com 1 a 4 átomos de carbono, o-carboalcoxila com 1 a 4 átomos de carbono, m-carboalcoxila com 1 a 4 átomos de carbono, p-carboalcoxila com 1 a 4 átomos de carbono, o-carbotioalcoxila com 1 a 4 átomos de carbono, m-carbotioalcoxila com 1 a 4 átomos de carbono, p-carbotioalcoxila com 1 a 4 átomos de carbono, o-ciano, m-ciano, p-ciano; R é hidrogênio, o-alquila com 1 a 4 átomos de carbono, m-alquila com 1 a 4 átomos de carbono, p-alquila com 1 a 4 átomos de carbono, o-cicloalquila com 3 a 6 átomos de carbono, m-cicloalquila com 3 a 6 átomos de carbono, p-cicloalquila com 3 a 6 átomos de carbono; o-fenila, m-fenila, p-fenila; furila, tiofenil, piridil, pirimidinil, pirroil, tiazolil, quinazoil ou isoquinolil; o-flúor, m-flúor, p-flúor; o-cloro, m-cloro, p-cloro; o-bromo, m-bromo, p-bromo; o-nitro, m-nitro, p-nitro; o-amina, m-amina, p-amina; o-metilsulfonamida, m-metilsulfonamida, p-metilsulfonamida; o-trifluormetil, m-trifluormetil, p-trifluormetil; o-alcoxila com 1 a 4 átomos de carbono, m-alcoxila com 1 a 4 átomos de carbono, p-alcoxila com 1 a 4 átomos de carbono, o-cicloalcoxila, m-cicloalcoxila, p-cicloalcoxila, o-tioxila com 0 a 4 átomos de carbono, m-tioxila com 0 a 4 átomos de carbono, p-tioxila com 0 a 4 átomos de carbono, o-arioxila, m-arioxila, p-arioxila, o-sulfonas, m-sulfonas, p-sulfonas, o-sulfetos, m-sulfetos, p-sulfetos, o-sulfóxidos, m-sulfóxidos, p-sulfóxidos, orto-sulfonatos, m-sulfonatos, p-sulfonatos, o-

sulfonamidas, m-sulfonamidas, p-sulfonamidas, o-amido com 1 a 4 átomos de carbono, m-amido com 1 a 4 átomos de carbono, p-amido com 1 a 4 átomos de carbono, o-carboalcoxila com 1 a 4 átomos de carbono, m-carboalcoxila com 1 a 4 átomos de carbono, p-carboalcoxila com 1 a 4 átomos de carbono, o-carbotioalcoxila com 1 a 4 átomos de carbono, m-carbotioalcoxila com 1 a 4 átomos de carbono, p-carbotioalcoxila com 1 a 4 átomos de carbono, o-ciano, m-ciano, p-ciano;

[035] Em uma realização preferencial, o composto LQFM215 e sais farmaceuticamente aceitáveis corresponde à fórmula geral (1) onde: Z é oxigênio, n é igual a zero e R é fenil.

[036] O composto (3,5-di-tert-butil-4-hidroxifenil)(4-fenilpiperazin-1-il)metanona (LQFM215) foi obtido empregando-se o método sintético aqui descrito. Este método de síntese se caracteriza por apresentar apenas uma etapa, com rendimentos satisfatórios e utilizando como ponto de partida compostos comercialmente disponíveis, o que qualifica este método sintético para utilização industrial.

[037] Os compostos e sais farmaceuticamente aceitáveis da presente invenção foram planejados através de estratégias de síntese linear, utilizando reação clássica. Mais especificamente, os compostos de fórmula (1) da presente invenção podem ser preparados em processo que compreende as etapas de: - Reação de aminólise;

[038] Mais especificamente, os compostos de fórmula (2) e sais farmaceuticamente aceitáveis da presente invenção podem ser preparados por um processo que compreende as etapas de: - Condensação da fenilhidrazinas funcionalizadas de fórmula geral (3) com 1,1,3,3-tetrametoxipropano, em etanol e

ácido clorídrico; Fórmula 3:



- Formação de N-fenilpirazóis de fórmula geral (4) através da adaptação das

condições de DUFF; Fórmula 4:



- Oxidação dos aldeídos de fórmula geral (5) a ácidos carboxílicos através do emprego

de KMnO_4 ; Fórmula 5:



- Aminólise, através do emprego dos ácidos carboxílicos de fórmula geral (6) com a arilpiperazina via intermediário cloreto de ácido em meio de CH_2Cl_2 com auxílio de

Et_3N ; Fórmula 6:



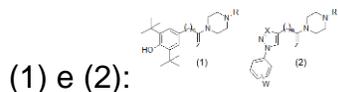
[039] Os processos acima citados não limitam a invenção, servindo apenas de exemplo de um dos inúmeros modos de se realizar a invenção.

[040] A título de exemplificação, neste relatório, descrevemos a síntese dos compostos: 1-fenil-1H-pirazol (Finar, I.; Hurlock, R.; J. Chem. Soc. 1957, p. 3024-3027.) 1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldeído (De Oliveira, C. H. A. et al. Synth. Commun. 2013, v. 43, p. 1633-1639); Ácido 1-fenil-1H-pirazola-4-carboxílico (Shriner, R. L.; Kleiderer, E. C.; Piperonylic Acid. Organic Syntheses, 1943, v. 2, p.538); (4-metilpiperazin-1-il)(1-fenil-1H-pirazol-4-il)metanona (Ermond, G. et al. IL Farmaco. 1998, v. 53, p. 519-524);

Composição Farmacêutica

[041] A composição farmacêutica da presente invenção é tal que compreende:

a) um composto e sais farmaceuticamente aceitáveis de acordo com a fórmula geral



; e b) um veículo farmaceuticamente aceitável.

[042] A composição farmacêutica está na forma adequada para que proporcione uma administração por via oral, enteral, parenteral, tópica, retal ou qualquer outra forma de administração disponível no estado da arte.

[043] Uma descrição detalhada dos métodos sintéticos desta invenção para alguns dos compostos reivindicados é relatada a seguir, incluindo-se os dados espectroscópicos relevantes a sua caracterização. Os exemplos seguintes ilustram, mas não limitam a presente invenção.

Exemplo 1

Preparação dos compostos e ação farmacológica

[044] Procedimento geral (Mingyan Yang, Hongbo Dong, Jiazhen Jiang and Mingan Wang. Synthesis and Fungicidal Activities of (Z/E)-3,7-Dimethyl-2,6-octadienamida and Its 6,7-Epoxy Analogues. *Molecules*. 2015, 20, 21023–21036.)

[045] No início, SOCl₂ (0,28 mL, 3,8 mmol) foi adicionado a uma solução de ácido 3,5-di-tert-butil-4-hidroxibenzoico (250 mg, 1 mmol) em 10 mL de CHCl₃ e a mistura foi agitada e aquecida a 40 °C por 4 h. Depois disso, a mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em 10 mL de CH₂Cl₂ e colocado no banho de gelo, com três diferentes soluções de amina (1 mmol) e foi adicionada trietilamina (0,28 mL, 2 mmol) em 10 mL de CH₂Cl₂, e agitada durante 2 h à temperatura ambiente. No final da reação, as fases foram separadas e a camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 15 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄), concentradas em vácuo, e o produto em bruto foi purificado por cromatografia em coluna (SiO₂, hexano / AcOEt = 65:35).

[046] Síntese de LQFM-215 (3,5-Di-tert-butil-4-hidroxifenil)-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanona (Figura 1). LQFM-215 foi obtido como um sólido amarelo amorfo (284 mg, 72%), m.p.= 127-129 °C, R_f= 0.87 (CH₂Cl₂/MeOH=95:5). IR_{max} (KBr) cm⁻¹: 2954 (C-H), 1612 (C=O) e 1424 (C-N); ¹H-NMR (500.13 MHz) CDCl₃ (δ): 7.30 (s, H^{3''} e 5''), 7.27 (s, H² e 6), 6.96 (s, H^{2''} e 6''), 5.42 (s, H¹⁵), 3.80 (m, H^{2'} e 6'), 3.22 (s, H^{3'} e 5'), 1.44 (s, H^{7,8,9,11,12} and 13), 2D NMR (HSQC/HMBC-125.76 MHz) CDCl₃/TMS (δ): 172.1 (C¹⁶), 155.3 (C⁴), 151.2 (C^{1''}), 136.2 (C¹), 135.3 (C³ e 5), 129.6 (C² and 6), 124.6 (C^{3''} e 5''), 120.7 (C^{4''}), 116.6 (C^{2''} e 6''), 52.9 (C^{2'} e 6'), 49.7 (C^{3'} e 5'), 30.3 (C^{7,8,9,11,12} e 13), 34.4 (C¹⁰ e 14); [M+ H]⁺m/z of 395.2559.

[047] Síntese de LQFM-216 (3,5-di-tert-butil-4-hidroxifenil)-(4-piridin-2-il) piperazin-1-il)-metanona. LQFM-216 foi obtido em (273 mg, 69%) como um amorfo branco, m.p.= 135-137 °C, R_f= 0.81 (CH₂Cl₂/MeOH=95:5). IR_{max} (KBr) cm⁻¹: 3597 (O-H), 2954 (C-H), 1597 (C=C) e 1428 (C-N); ¹H-NMR (500.13 MHz) CDCl₃ (δ): 8.20

(s, H3''), 7.82 (m, H5''), 7.28 (s, H2 and 6), 6.67 (m, H4''), 6.67 (s, H6''), 5.43 (s, H15), 3.75 (m, H3' and 5'), 3.61 (s, H2' and 6'), 1.44 (s, H7,8,9,11,12 e 13); 2D NMR (HSQC/HMBC-125.76 MHz) CDCl₃/TMS (δ): 172.4 (C16), 159.3 (C1''), 155.4 (C4), 148.1 (C3''), 137.6 (C5''), 136.2 (C1), 135.4 (C3 e 5), 124.6 (C2 e 6), 113.7 (C4''), 107.0 (C6''), 49.4 (C3' e 5'), 45.8 (C2' e 6'), 34.3 (C10 e 14), 30.2 (C7,8,9,11,12 e 13); [M+ H]⁺m/z of 396.2560.

[048] Síntese de LQFM-217 (3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil) (4-pirimidin-2-il) piperazin-1-il) metanona. LQFM-217 foi obtido em (305 mg, 77%) como um amorfo amarelo, m.p.= 140-141 °C, R_f= 0.78 (CH₂Cl₂/MeOH=95:5). IR_{max} (KBr) cm⁻¹: 3443 (O-H), 2950 (C-H), 1588 (C=C) and 1416 (C-N); 1H-NMR (500.13 MHz) CDCl₃(δ): 8.33 (d, J= 4.77, H3'' e 5''), 7.28 (s, H2 e 6), 6.54 (t, J= 4.77, H4''), 5.43 (s, H15), 3.89 (m, H3' e 5'), 3.72 (s, H2' e 6'), 1.44 (s, H7,8,9,11,12 e 13); 2D NMR (HSQC/HMBC-125.76 MHz) CDCl₃/TMS (δ): 172.0 (C16); 159.8 (C1''); 155.9 (C4); 136.3 (C1); 135.9 (C3 e 5); 124.7 (C2 e 6); 157.6 (C3'' e 5''); 110.5 (C4''); 44.2 (C2' e 6'); 44.1 (C3' e 5'); 30.1 (C7,8,9,11,12 e 13); 34.5 (C10 e 14); [M+ H]⁺m/z of 397.2520.

Ensaio de inibição farmacológica do transportador de prolina

[049] O perfil de inibição dos transportadores de prolina foi avaliado primeiro na concentração de triagem de 10 μM nos sinaptossomas do hipocampo por 5 minutos, sendo o LQFM 215 o composto mais ativo. LQFM215, LQFM216 e LQFM217 reduziram o transporte de prolina de maneira dependente da concentração (Figura 2). Os valores médios de IC₅₀ (com seu IC de 95%) foram 20,4 μM, 31,5 μM e 25,29 μM respectivamente após 5 minutos de incubação em sinaptossomas.

Exemplo 2

Ensaio de atividade farmacológica e ação antipsicótica

Avaliação Farmacológica

[050] Possíveis atividades antipsicóticas do novo composto LQFM215 foram avaliadas in vivo através de metodologias específicas descritas abaixo. Os resultados

obtidos demonstraram importantes atividades antipsicótica para o composto LQFM215.

Efeito do composto LQFM215 no comportamento de camundongos

[051] Para investigação da atividade locomotora dos animais na presença do composto LQFM215 foi realizado o teste de campo aberto é um teste simples aplicado na avaliação da locomoção, exploração e ansiedade (Figure 2). A tarefa de campo aberto explora as respostas inatas do sujeito a espaços abertos à parte de seu impulso exploratório. O teste de campo aberto explora esse medo em espécies para avaliar os diferentes aspectos dos comportamentos relacionados à ansiedade. Animais com um nível menor de ansiedade são mais propensos a explorar a área central da arena aberta do que os animais com altos níveis de ansiedade. Animais com altos níveis de ansiedade exibirão locomoção e exploração reduzidas, com a preferência de ficar perto das paredes da arena de campo aberto (Walsh et al., 1976; Gould et al., 2009; Rex et al., 1998).

[052] No teste do Labirinto em Cruz Elevado é um ensaio comportamental amplamente utilizado no estudo de transtornos relacionados à ansiedade (Figure 3). O labirinto é baseado na tendência dos roedores para evitar áreas abertas expostas e seu comportamento inato para buscar comida. É um labirinto constituído de quatro opções que explora a tendência natural dos roedores em procurar espaços abrigados. Dos quatro braços do labirinto, dois braços são cercados por paredes, enquanto os dois restantes não têm paredes (Lister et al., 1987; Komada et al., 2008).

[053] O composto LQFM215 também foi testado na tendência natural dos roedores para explorar novos ambientes servindo como base para a tarefa do Labirinto em Y (Figura 5). Esta tarefa exploratória envolve muitas partes do cérebro do sujeito, incluindo o hipocampo, septo, prosencéfalo basal e córtex pré-frontal. Muitos tipos de pesquisa envolvendo doenças neurodegenerativas e neuropsiquiátricas focam no hipocampo, pois acredita-se que lesões ou danos a ele afetam a cognição e a aprendizagem espacial. Assim, os Y-Mazes fazem parte das tarefas comportamentais

amplamente utilizadas na avaliação da aprendizagem espacial e da memória (Conrad et al., 1996; Van der Borght et al., 2007).

[054] Na avaliação dos parâmetros de campo aberto, houve mudanças significativas na criação, cruzamento e número de entradas no centro quando comparado ao grupo controle (solução salina) e ao grupo que recebeu a dose mais alta (10 mg / kg). Os demais parâmetros, como limpeza, tempo imóvel e distância total, não apresentaram diferenças significativas, conforme observado nos gráficos. Na avaliação do número de esferas enterradas no teste, houve uma diferença significativa entre o grupo controle e o grupo que recebeu a dose mais alta, mostrando um aumento no número de esferas enterradas. Destacando o potencial efeito hipocampo do composto. Na avaliação dos parâmetros analisados no labirinto em cruz elevado, não houve diferenças significativas entre os grupos testados. Na avaliação dos parâmetros no teste do labirinto em Y, houve diferenças significativas entre os grupos salinos e o grupo que recebeu a dose mais alta (10 mg / kg) no número de entradas de braço, onde houve uma redução nesse parâmetro, evidenciando uma mudança no padrão de motilidade animal. Não houve diferenças significativas na alternância de animais, portanto, sem prejuízo da memória de trabalho.

Efeito de LQFM215 em modelo animal de psicose induzido por Cetamina

[055] A hipofunção dos receptores cerebrais de NMDA tem sido implicada em distúrbios psiquiátricos, como a esquizofrenia e a doença de Alzheimer. A esquizofrenia é uma doença psiquiátrica debilitante que envolve três classes principais de sintomas (positivo, negativo e cognitivo). Embora os antipsicóticos existentes sejam eficazes para sintomas positivos, eles têm eficácia limitada para sintomas negativos (Buchanan et al., 1998) e déficits cognitivos (Gold, 2004). Os antagonistas do receptor de NMDA, como a fenciclidina (PCP), produzem todos os três sintomas em humanos normais e, em pacientes estabilizados, podem precipitar a recaída (Javitt e Zukin, 1991; Krystal et al., 1994). A hipofunção dos receptores NMDA foi, portanto, proposta como um fator potencialmente contributivo na esquizofrenia.

[056] Um dos antagonistas do receptor NMDA não competitivo, a cetamina é conhecida por seus fortes efeitos psicomiméticos em humanos e roedores (Krystal et al., 1994). A administração controlada de cetamina em voluntários saudáveis leva a sintomas positivos, negativos e cognitivos semelhantes aos observados em pacientes esquizofrênicos (Krystal et al., 2003). A administração de cetamina subanestésica também induz alterações comportamentais em animais. A administração aguda de cetamina prejudica a mudança de atitude em roedores (Kos et al., 2011; Nikiforuk et al., 2010). Tanto o tratamento agudo quanto o crônico da cetamina podem induzir a resposta hiperlocomotora (Rao et al., 2012).

[057] O teste de open field foi testado neste modelo na presença do composto LQFM215 em 3 diferentes doses (10, 20 e 30 mg/kg). Avaliando o número de cruzamentos nos quadrantes do aparato, foi encontrada uma diferença significativa entre os grupos controle e tratado com cetamina, bem como os grupos tratados com doses de 10 e 20 mg/kg, além do grupo cetamina. e o co-tratado na dose de 30 mg/kg. Todos os dados foram expressos como média \pm EPM, * $p < 0,05$ ** $p < 0,05$. Todos os dados foram analisados pelo teste One-way ANOVA.

[058] Entre o grupo tratado com LQFM215 e o grupo tratado com 20 mg/kg e também entre os tratamentos combinados com 20 e 30 mg/kg. Ao avaliar o número de rotações que o animal realiza no aparato, observou-se que os animais tratados com cetamina tiveram um número maior de rotações, possivelmente também esperado como estereotipia deste modelo. No entanto, nenhum dos co-tratamentos foi capaz de reduzir esse parâmetro. Como resultado do modelo induzido, o parâmetro da distância total percorrida foi aumentado no grupo tratado com cetamina em comparação com o grupo controle conforme o esperado.

[059] O tratamento com o próprio LQFM215 mostrou uma redução desse parâmetro em relação ao grupo cetamina, quando no co-tratamento a dose de 30 mg/kg foi a única capaz de reduzir esse parâmetro, reduzindo o padrão hiperlocomotor do modelo (Figure 5). Considerando o tempo gasto no centro do aparelho, o grupo tratado com cetamina foi aumentado em comparação com o grupo controle. Nesse

sentido, os grupos tratados com LQFM215 em doses de 20 e 30 mg / kg reduziram o tempo de permanência no centro do aparelho em comparação com o grupo cetamina, o que pode indicar que o LQFM215 pode melhorar sua percepção de que o centro do aparelho é uma região aversiva. No parâmetro grooming, houve diferença entre o grupo controle e o grupo de co-tratamento com 10 mg / kg, entre os grupos cetamina e LQFM215 e entre o grupo LQFM215 em comparação com todas as doses, onde há uma tendência aumento no número de doses de groomings dependentes do co-tratamento.

[060] No teste de interação social de três câmaras, o número de interações com o animal intruso, aumentou no animal tratado com composto LQFM 215 na 30 mg/kg quando comparado ao grupo cetamina (Figure 6). Quando avaliado o tempo de interação com o novo animal, observou-se aumento na duração da interação em todas as doses testadas. Estes resultados demonstram que o composto LQFM 215 tem o potencial de aliviar os sintomas negativos em um modelo de psicose induzida por cetamina.

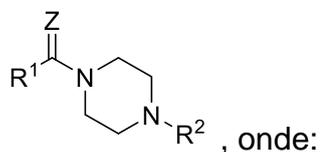
Exemplo 3

Avaliação do efeito dos compostos na viabilidade de células SH-SY5Y submetidas ao modelo de Parkinson

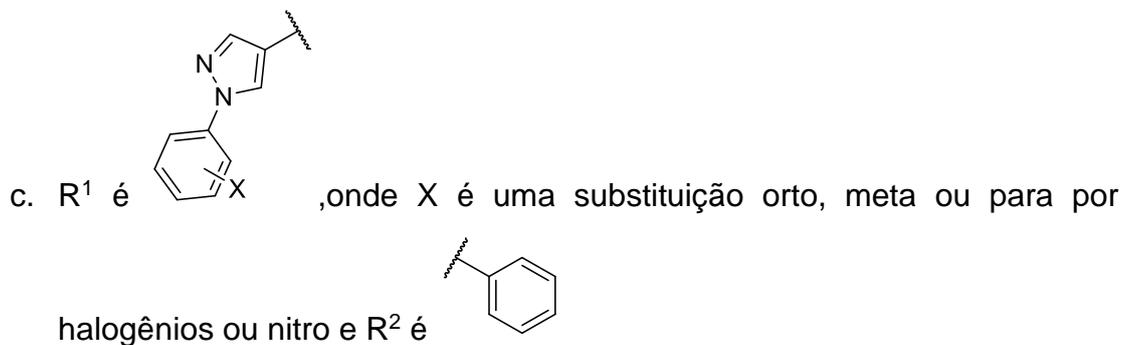
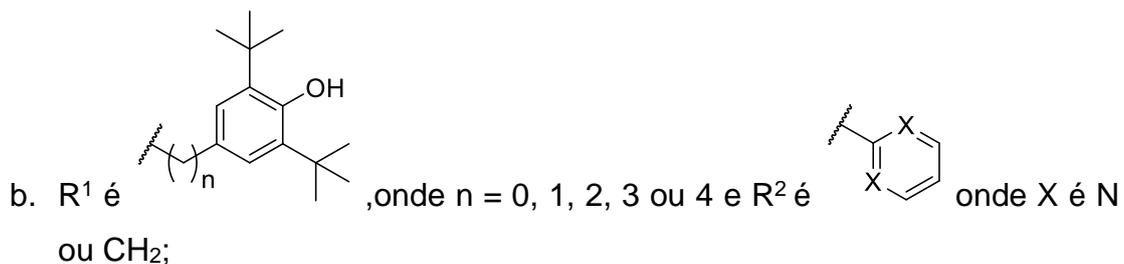
[061] Possíveis atividades neuroprotetoras de novos compostos baseados na estrutura geral (1) e (2) foram avaliadas in vitro através de metodologias específicas descritas abaixo. O ensaio para avaliação de viabilidade e proliferação celular em células SH-SY5Y é baseado na redução metabólica do brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium (MTT) a formazan e permite avaliar quanto a proliferação quanto a viabilidade celular. A metodologia utilizada foi descrita por VISTICA et al (1991). No ensaio de MTT, os resultados obtidos demonstraram importantes atividades no modelo de Parkinson para o composto LQFM160; LQFM161; LQFM162 e LQFM164. Dados representam médias de 3 experimentos independentes.

REIVINDICAÇÕES

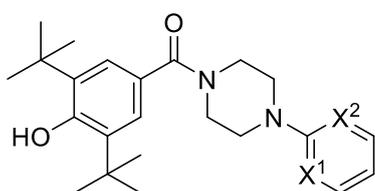
1. Compostos derivados da piperazina, caracterizado por



a. Z é O ou S;

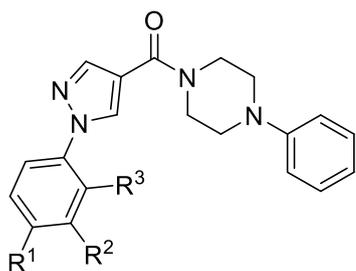


2. Compostos derivados da piperazina, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por



- X^1 e X^2 são CH_2 ;
- X^1 é N e X^2 é CH_2 ;
- X^1 e X^2 são N

3. Compostos derivados da piperazina, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por

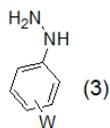


, onde:

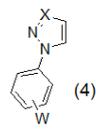
- R¹ é Cl e R² e R³ são H;
- R² é Cl e R¹ e R³ são H;
- R³ é Cl e R¹ e R² são H;
- R¹ é Br e R² e R³ são H;
- R² é Br e R¹ e R³ são H;
- R³ é Br e R¹ e R² são H;
- R¹ é F e R² e R³ são H;
- R² é F e R¹ e R³ são H;
- R³ é F e R¹ e R² são H;
- R¹ é NO₂ e R² e R³ são H

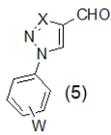
4. **Processo de produção dos derivados da piperazina definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado por**

- Condensação da fenilhidrazinas funcionalizadas de fórmula geral

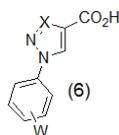


(3) com 1,1,3,3-tetrametoxipropano, em etanol e ácido clorídrico;

- Formilação de N-fenilpirazóis de fórmula geral  (4) através da adaptação das condições de DUFF;

- Oxidação dos aldeídos de fórmula geral  (5) à ácidos carboxílicos através do emprego de KMnO₄;

d. aminólise, através do emprego dos ácidos carboxílicos de fórmula geral



(6) com a N-metilpiperazina via intermediário cloreto de ácido em meio de CH_2Cl_2 com auxílio de Et_3N

Onde:

X é CH ou N;

n é $(\text{CH}_2)_n$ onde $n=0, 1, 2, 3$ ou 4 ;

Z é O ou S;

W é hidrogênio, *o*-alquila com 1 a 4 átomos de carbono, *m*-alquila com 1 a 4 átomos de carbono, *p*-alquila com 1 a 4 átomos de carbono, *o*-cicloalquila com 3 a 6 átomos de carbono, *m*-cicloalquila com 3 a 6 átomos de carbono, *p*-cicloalquila com 3 a 6 átomos de carbono; *o*-fenila, *m*-fenila, *p*-fenila; furila, tiofenil, piridil, pirimidinil, pirroil, tiazolil, quinazoil ou isoquinolil; *o*-flúor, *m*-flúor, *p*-flúor; *o*-cloro, *m*-cloro, *p*-cloro; *o*-bromo, *m*-bromo, *p*-bromo; *o*-nitro, *m*-nitro, *p*-nitro; *o*-amina, *m*-amina, *p*-amina; *o*-metilsulfonamida, *m*-metilsulfonamida, *p*-metilsulfonamida; *o*-trifluormetil, *m*-trifluormetil, *p*-trifluormetil; *o*-alcoxila com 1 a 4 átomos de carbono, *m*-alcoxila com 1 a 4 átomos de carbono, *p*-alcoxila com 1 a 4 átomos de carbono, *o*-cicloalcoxila, *m*-cicloalcoxila, *p*-cicloalcoxila, *o*-tioxila com 0 a 4 átomos de carbono, *m*-tioxila com 0 a 4 átomos de carbono, *p*-tioxila com 0 a 4 átomos de carbono, *o*-arioxila, *m*-arioxila, *p*-arioxila, *o*-sulfonas, *m*-sulfonas, *p*-sulfonas, *o*-sulfetos, *m*-sulfetos, *p*-sulfetos, *o*-sulfóxidos, *m*-sulfóxidos, *p*-sulfóxidos, *orto*-sulfonatos, *m*-sulfonatos, *p*-sulfonatos, *o*-sulfonamidas, *m*-sulfonamidas, *p*-sulfonamidas, *o*-amido com 1 a 4 átomos de carbono, *m*-amido com 1 a 4 átomos de carbono, *p*-amido com 1 a 4 átomos de carbono, *o*-carboalcoxila com 1 a 4 átomos de carbono, *m*-carboalcoxila com 1 a 4 átomos de carbono, *p*-carboalcoxila com 1 a 4 átomos de carbono, *o*-carbotioalcoxila com 1 a 4 átomos de carbono, *m*-carbotioalcoxila com 1 a 4 átomos de carbono, *p*-carbotioalcoxila com 1 a 4 átomos de carbono, *o*-ciano, *m*-ciano, *p*-ciano;

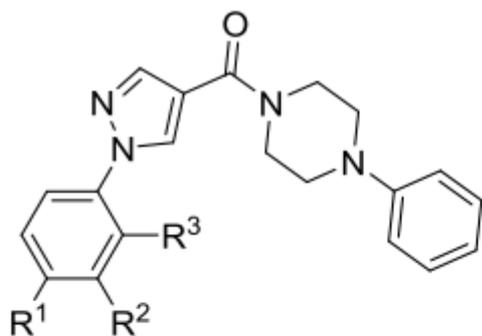
R é hidrogênio, *o*-alquila com 1 a 4 átomos de carbono, *m*-alquila com 1 a 4 átomos de carbono, *p*-alquila com 1 a 4 átomos de carbono, *o*-cicloalquila com 3 a 6 átomos de carbono, *m*-cicloalquila com 3 a 6 átomos de carbono, *p*-cicloalquila com 3 a 6 átomos de carbono; *o*-fenila, *m*-fenila, *p*-fenila; furila, tiofenil, piridil, pirimidinil, pirroil, tiazolil, quinazoil ou isoquinolil; *o*-flúor, *m*-flúor, *p*-flúor; *o*-cloro, *m*-cloro, *p*-cloro; *o*-bromo, *m*-

bromo, *p*-bromo; *o*-nitro, *m*-nitro, *p*-nitro; *o*-amina, *m*-amina, *p*-amina; *o*-metilsulfonamida, *m*-metilsulfonamida, *p*-metilsulfonamida; *o*-trifluormetil, *m*-trifluormetil, *p*-trifluormetil; *o*-alcoxila com 1 a 4 átomos de carbono, *m*-alcoxila com 1 a 4 átomos de carbono, *p*-alcoxila com 1 a 4 átomos de carbono, *o*-cicloalcoxila, *m*-cicloalcoxila, *p*-cicloalcoxila, *o*-tioxila com 0 a 4 átomos de carbono, *m*-tioxila com 0 a 4 átomos de carbono, *p*-tioxila com 0 a 4 átomos de carbono, *o*-arioxila, *m*-arioxila, *p*-arioxila, *o*-sulfonas, *m*-sulfonas, *p*-sulfonas, *o*-sulfetos, *m*-sulfetos, *p*-sulfetos, *o*-sulfóxidos, *m*-sulfóxidos, *p*-sulfóxidos, *orto*-sulfonatos, *m*-sulfonatos, *p*-sulfonatos, *o*-sulfonamidas, *m*-sulfonamidas, *p*-sulfonamidas, *o*-amido com 1 a 4 átomos de carbono, *m*-amido com 1 a 4 átomos de carbono, *p*-amido com 1 a 4 átomos de carbono, *o*-carboalcoxila com 1 a 4 átomos de carbono, *m*-carboalcoxila com 1 a 4 átomos de carbono, *p*-carboalcoxila com 1 a 4 átomos de carbono, *o*-carbotoalcoxila com 1 a 4 átomos de carbono, *m*-carbotoalcoxila com 1 a 4 átomos de carbono, *p*-carbotoalcoxila com 1 a 4 átomos de carbono, *o*-ciano, *m*-ciano, *p*-ciano;

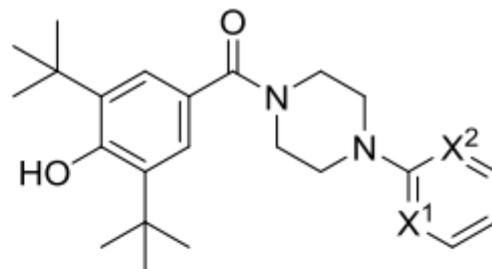
5. **Uso dos derivados da piperazina definidos em qualquer uma das reivindicações 1, 2 e 3, caracterizado por** ser para preparar medicamentos, de uso humano e/ou veterinário, para o tratamento de doenças psiquiátricas, doenças neurológicas e doenças neurodegenerativas
6. **Composições farmacêuticas, caracterizado por** compreenderem pelo menos um dos compostos definidos em qualquer uma das reivindicações 1, 2 e 3 e excipientes farmacêutica e farmacologicamente adequados para administração pela via oral, enteral, parenteral, retal, intratecal e combinações das mesmas
7. **Uso das composições definidas na reivindicação 6, caracterizado por** ser para preparar medicamentos, de uso humano e/ou veterinário, para o tratamento de doenças psiquiátricas, doenças neurológicas e doenças neurodegenerativas

Figuras

Figura 1



- 1) LQFM 152 $R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{H}$
- 2) LQFM 153 $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Cl}$, $R^3 = \text{H}$
- 3) LQFM 154 $R^1 = \text{Br}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{H}$
- 4) LQFM 155 $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Br}$, $R^3 = \text{H}$
- 5) LQFM 160 $R^1 = \text{H}$, $R^2 =$, $R^3 = \text{F}$
- 6) LQFM 161 $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{F}$, $R^3 = \text{H}$
- 7) LQFM 162 $R^1 = \text{F}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{H}$
- 8) LQFM 164 $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{Br}$
- 9) LQFM 268 $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{H}$
- 10) LQFM 269 $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{Cl}$
- 11) LQFM 270 $R^1 = \text{NO}_2$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{H}$



- 12) LQFM 215 $X^1 = \text{CH}$, $X^2 = \text{CH}$
- 13) LQFM 216 $X^1 = \text{CH}$, $X^2 = \text{N}$
- 14) LQFM 217 $X^1 = \text{N}$, $X^2 = \text{N}$

Figure 2

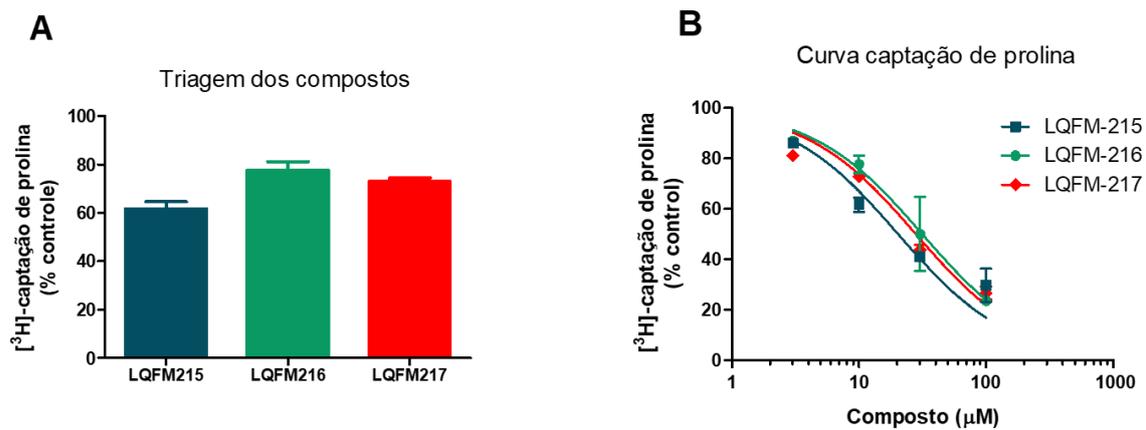


Figura 3

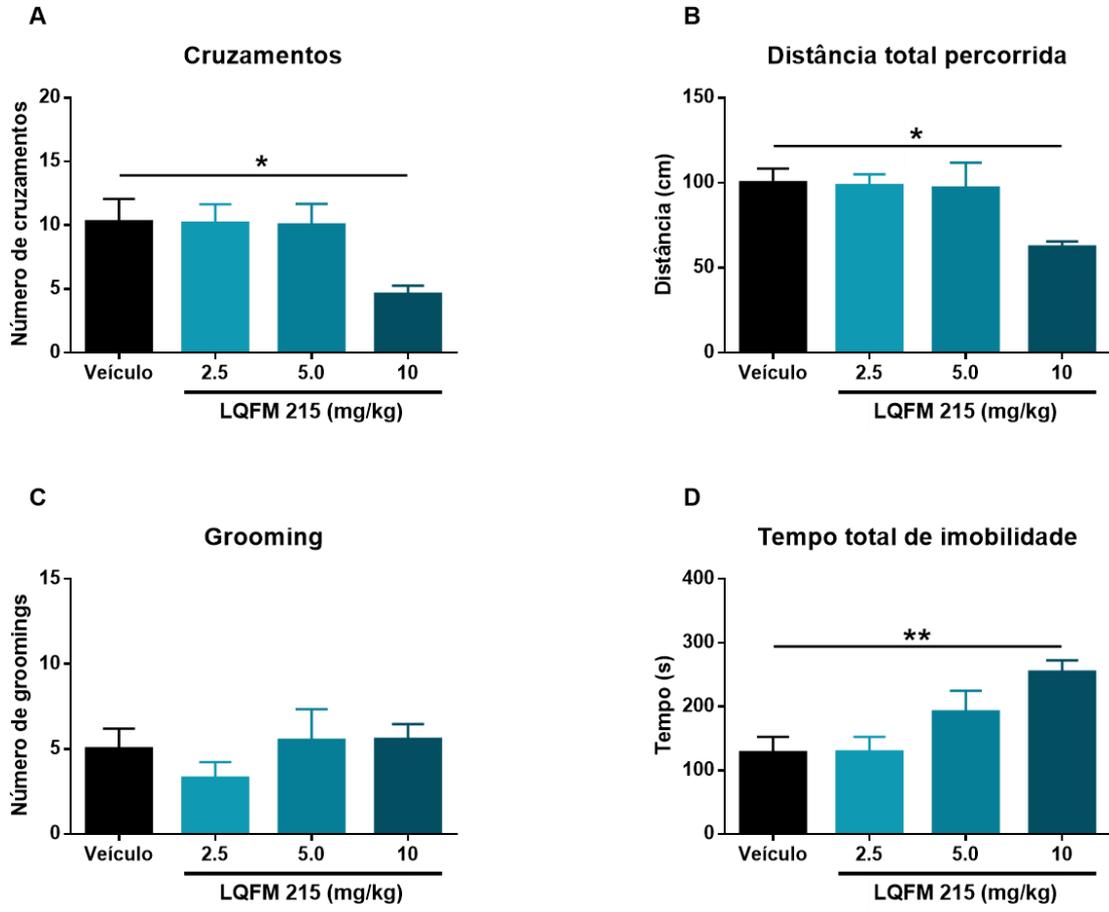


Figura 4

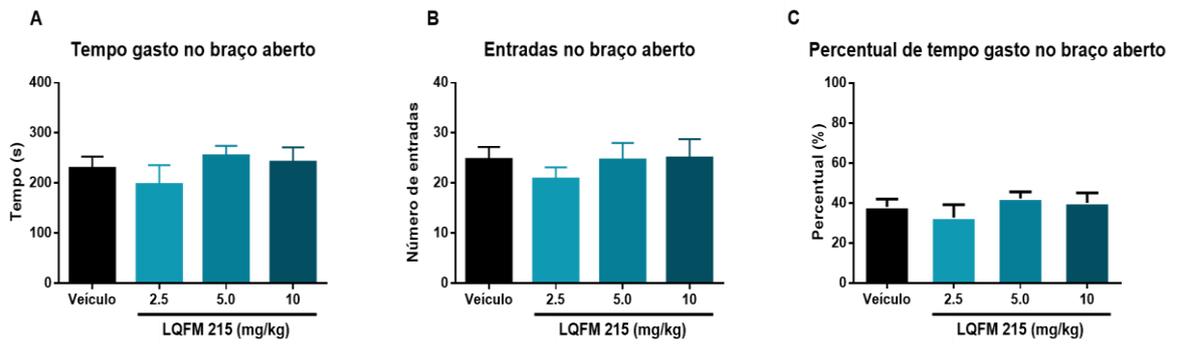


Figura 5

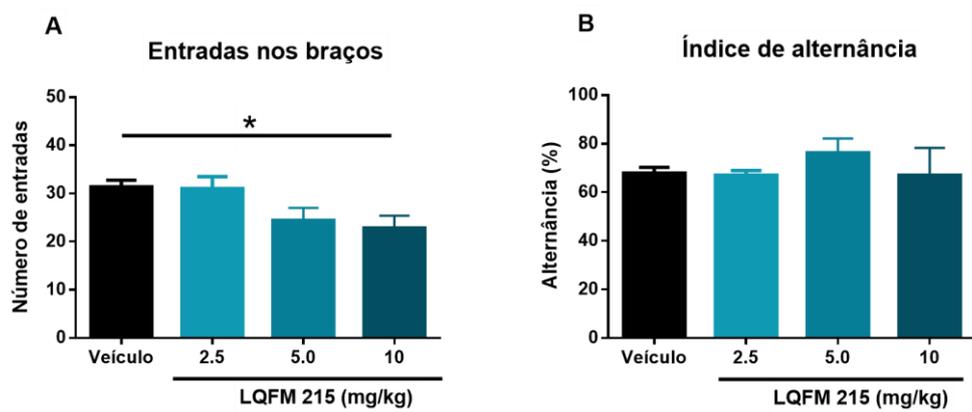


Figura 6

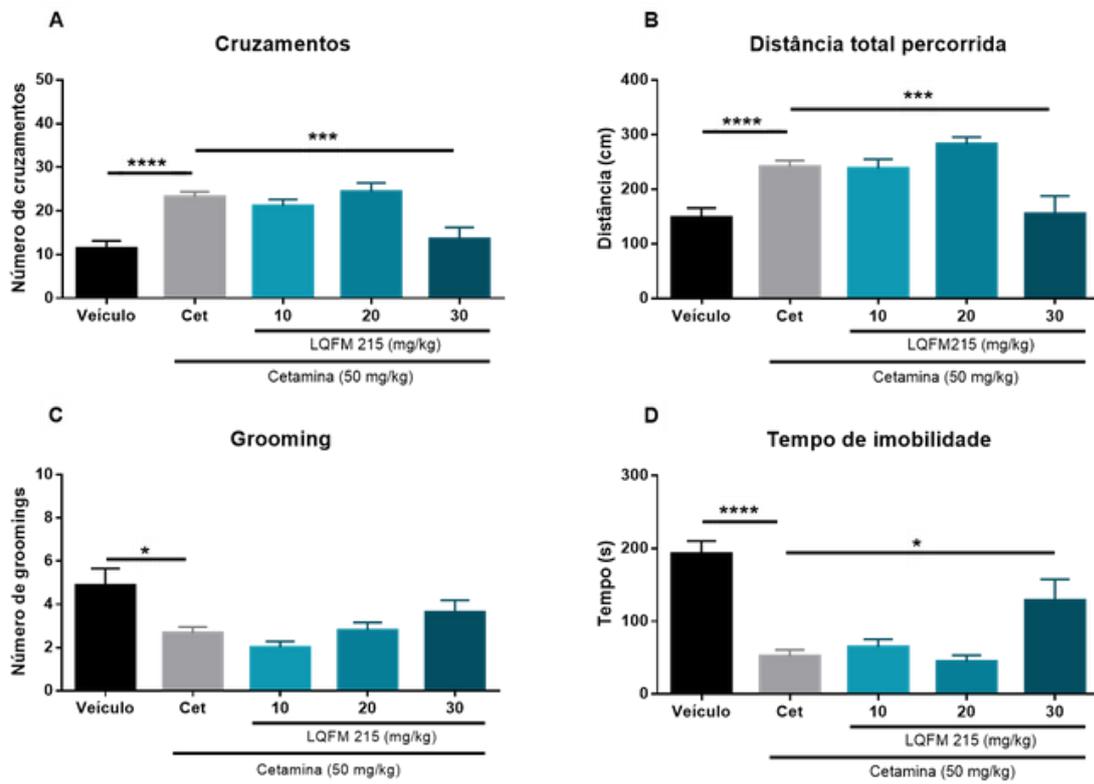


Figura 7

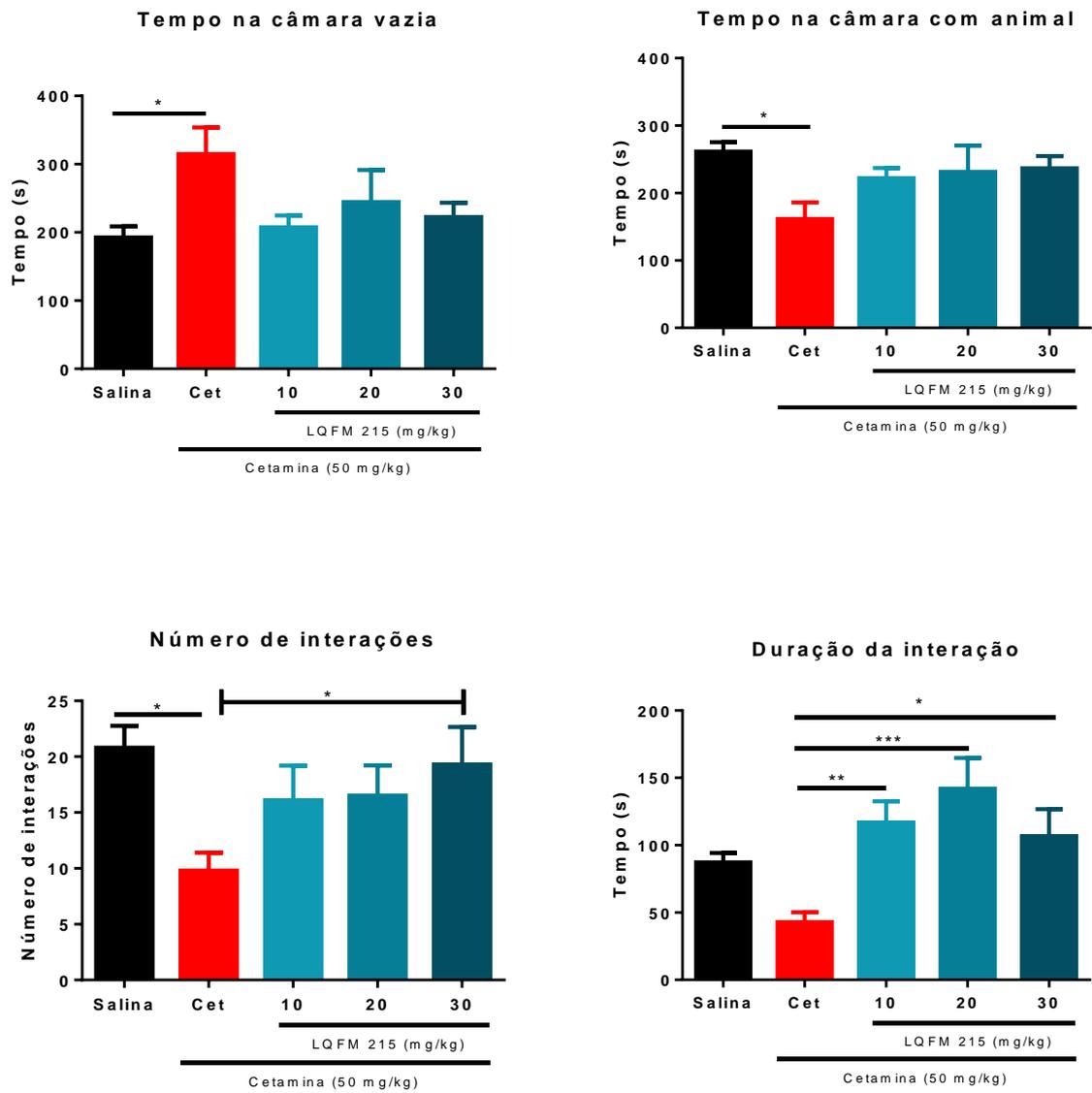
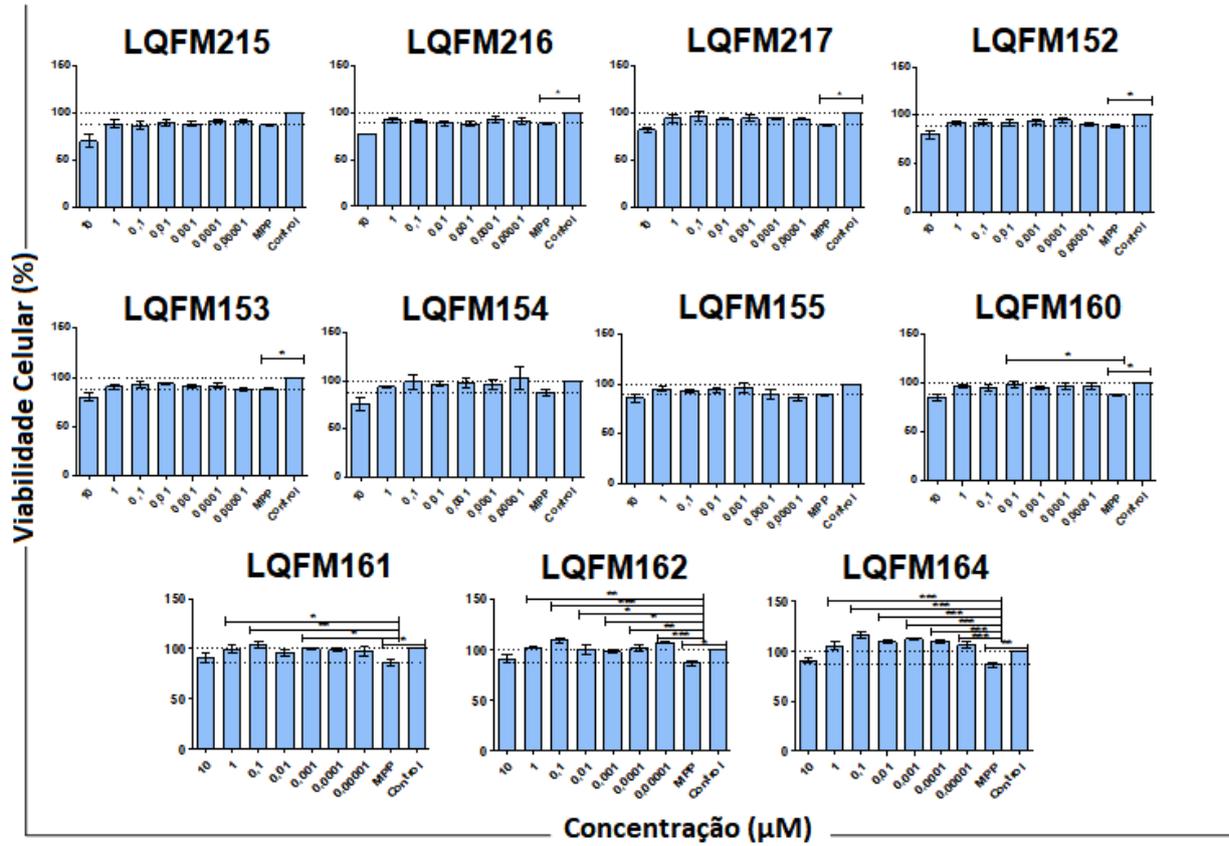


Figura 8



**INIBIDORES DOS TRANSPORTADORES DE PROLINA COMO
FÁRMACOS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS PSIQUIÁTRICAS,
NEUROLÓGICAS E NEURODEGENERATIVAS**

Resumo: Os inibidores dos transportadores de prolina (PROT) apresentam potencial para o tratamento de doenças psiquiátricas, neurológicas e neurodegenerativas. Aqui são descritos processos e o uso dos derivados (3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxifenil)(4-fenilpiperazin-1-il)metanona e/ou sais farmacologicamente aceitáveis, composições farmacêuticas contendo os mesmos e processos de preparação dos compostos que inibem transportadores de prolina. Estas moléculas atuam em modelos de psicose, doença de Alzheimer, isquemia cerebral, demência vascular, Parkinson, doença de Huntington, epilepsia e autismo sendo úteis no tratamento de doenças psiquiátricas, neurológicas e neurodegenerativas. Nestes compostos são uma ferramenta farmacológica relevante para abordagens no sistema nervoso central.