



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

(11) (21) **PI 0500727-5 A**



(22) Data de Depósito: 03/03/2005
(43) Data de Publicação: 17/10/2006
(RPI 1867)

(51) Int. Cl⁷ .:
C07D 471/14
A61K 31/437
A61P 25/00
A61P 25/28

(54) Título: **DERIVADOS 1-METIL-3,6,7,8 -
TETRAHIDROPIRAZOLO [3,4,-B] PIRROLO [4,3-D]
PIRIDINA-6,8-DIONA, PROCESSO DE PREPARAÇÃO,
COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS
MESMOS E USOS RELACIONADOS**

(71) Depositante(s): Universidade Federal do Rio de Janeiro -
UFRJ (BR/RJ)

(72) Inventor(es): Ricardo Menegatti, Gisele Zapata-Sudo, Roberto
Takashi Sudo, Eliezer de Jesus de Lacerda Barreiro, Carlos Alberto
Manssour Fraga

(74) Procurador: Bernardo Atem Francischetti

(57) Resumo: "DERIVADOS 1-METIL-3,6,7,8-
TETRAHIDROPIRAZOLO[3,4-b]PIRROLO[4,3-d] PIRIDINA-6,8-DIONA,
PROCESSO DE PREPARAÇÃO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS
CONTENDO OS MESMOS E USOS RELACIONADOS". A presente
invenção se relaciona a novos derivados do núcleo 1-metil-3,6,7,8-
tetrahidropirazolo[3,4-b]pirrolo[4,3-d]piridin-6,8-diona, preferencialmente
heterocíclicos, que atuam como hipnóticos e analgésicos com ação no
sistema nervoso central, sendo, portanto, úteis no tratamento da ansiedade
e hiperalgesia central, incluindo: o alívio da ansiedade; alívio da
hiperalgesia central em mamíferos, preferencialmente humanos. São
também descritas composições farmacêuticas contendo os referidos
compostos e processo para sua preparação.

Relatório Descritivo

DERIVADOS 1-METIL-3,6,7,8-TETRAHIDROPIRAZOLO[3,4-b]PIRROLO[4,3-
d]PIRIDINA-6,8-DIONA , PROCESSO DE PREPARAÇÃO, COMPOSIÇÕES
5 FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS E USOS RELACIONADOS

Campo da Invenção

A presente invenção é relacionada a derivados do núcleo 1-metil-
3,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]pirrolo[4,3-d]piridina-6,8-diona, em especial a
10 derivados heterocíclicos. Ainda mais particularmente, a presente invenção se
relaciona com um derivado 7-(4-W-fenil)-1-metil-3-fenil-3,6,7,8-
tetrahidropirazolo[3,4-b]pirrolo[3,4-d]piridina-6,8-diona, substituídos ou não, e
seus isómeros, a um processo para sua preparação, a composições
farmacêuticas contendo os mesmos e a seus usos como agentes terapêuticos
15 moduladores do sono e da algésia com ação no sistema nervoso central,
particularmente no tratamento de ansiedade e analgesia central.

Antecedentes da Invenção

Em Novembro de 2002 foi publicado pela "Pharmaceutical Research
20 and Manufacturers of America-PHRMA", dados de fontes governamentais e da
indústria, que ilustram o atual contingente de 99 novos candidatos a fármacos
para o tratamento de doenças que acometem o sistema nervoso central. Estes
novos candidatos se encontram em fase de triagem clínica ou esperando
aprovação pelo "Food and Drug Administration-FDA" ("Pharmaceutical
25 Research and Manufacturers of America-PHRMA").

Estima-se que cerca de 50 milhões de americanos poderão vir a se
beneficiar, caso os novos candidatos a fármacos sejam aprovados pelo FDA, o
que levaria a uma melhora na qualidade e expectativa de vida daqueles
acometidas por alguma das formas de doenças mentais, como por exemplo: o
30 mal de Alzheimer, a depressão, a esquizofrenia, o uso de drogas e outros.

No último meio século a evolução do conhecimento farmacêutico ajudou a transformar o tratamento de doenças mentais, muitas das quais ainda pouco se sabe a respeito das origens fisiopatológicas, em um procedimento bem mais aceitável. Isto pode ser ilustrado através da utilização de antidepressivos, os quais têm ajudado milhares de pessoas assoladas por esta
5 doença a se tornarem indivíduos produtivos. Os pacientes esquizofrênicos, através do uso de antipsicóticos, também têm sido reintegrados ao meio social. Estes avanços vêm possibilitando, ainda, que pacientes com o mal de Alzheimer possam envelhecer com melhor qualidade de vida, mesmo
10 afastados de enfermarias.

Os 99 novos candidatos a fármacos para o tratamento de doenças mentais são uma alternativa capaz de melhorar a evolução de patologias do SNC, diminuindo o impacto econômico e social: 25 se referem ao tratamento da depressão, que atinge mais de 25 milhões de americanos; 25 para o
15 tratamento do consumo indevido de drogas, tais como: álcool, tabaco e drogas ilícitas; 18 para o tratamento da ansiedade, a qual afeta 13% dos adultos na faixa etária entre 18 e 54 anos; 17 para o tratamento de demência como o mal de Alzheimer, que afeta 50% das pessoas com idade acima de 85 anos; 12 para o tratamento da esquizofrenia, que se estende sobre 2,2 milhões de
20 americanos adultos a cada ano. Outras desordens também abordadas dentro das doenças mentais, incluem deficiência de atenção, desordem de hiperatividade, desordens relativas à alimentação, desordens pré-menstruais e desordens do sono.

Muito embora os avanços, na área de saúde pública do último meio
25 século, tenham elevado a expectativa de vida de maneira geral, as doenças mentais continuam apresentando alto impacto econômico e social. Nos Estados Unidos, o “National Institute of Mental Health” estima que 1 em cada 5 americanos com idade superior a 18 anos (44,3 milhões de indivíduos), é acometido por alguma desordem mental diagnosticável, no período de um ano.
30 Cerca de 4 entre 10 pessoas evoluem para uma forma debilitante da doença, como por exemplo: maior depressão, desordem bipolar, esquizofrenia e

desordem obsessivo compulsivo, onde a depressão lidera a lista apresentando maior incidência que as demais doenças mentais. As doenças mentais representam uma fatia de 15% entre as demais, no que se refere ao impacto sócio-econômico.

5 Em 1996, o tratamento de desordens mentais, substâncias de uso indevido e mal de Alzheimer tinha um custo de 99 bilhões de dólares, nos Estados Unidos. Foram gastos 69 bilhões de dólares apenas com doenças relacionadas a desordens mentais, o que corresponde a 7% do orçamento total de gasto com saúde. O custo para o tratamento do mal de Alzheimer e outras
10 demências foi de 18 bilhões de dólares, e com as substâncias de uso indevido foram gastos 13 bilhões de dólares. Considerando o gasto global, por ano, para pacientes com mal de Alzheimer, são estimados cerca de 100 bilhões de dólares, o que corresponde à cota *per capita* de 174 mil dólares.

Além do custo direto, o indireto também apresenta elevado ônus à
15 economia americana. Em 1990, foram gastos 79 bilhões de dólares com doenças mentais, sendo 80% do total (63 bilhões) referente ao custo mórbido, devido à perda de produtividade em atividades usuais, decorrente da evolução da doença. Outros 12 bilhões se referem ao custo de mortalidade, devido à perda de produtividade em função da morte prematura. Outros 4 bilhões se
20 referem à perda de produtividade, devido aos cuidados especiais requerido por indivíduos acometidos pela doença, ou pela atenção dispensada pela pessoa responsável dos cuidados com o doente. Apenas a esquizofrenia foi responsável pela fatia de 15% dos custos indiretos dispensados em 1990.

De acordo com o "Office of National Drug Control Policy", as drogas
25 ilegais foram responsáveis pelo custo de 143,4 bilhões na economia americana, em 1998. Adicionalmente, 13 bilhões foram gastos com custos de cuidados de saúde com usuários de drogas, além do gasto de 32,1 bilhões no combate ao uso das mesmas.

Desordens de ansiedade, as quais incluem desordem de pânico,
30 desordem compulsiva obsessiva, desordem de "stress" pós-traumático, desordem de ansiedade generalizada e fobias, afetam 19 milhões de adultos

na faixa etária entre 18 e 54 anos, ou cerca de 13% das pessoas neste grupo de idade anualmente. Cerca de 4 milhões de americanos em idades entre 18 e 54 anos, ou cerca de 2,8% das pessoas nesta faixa etária apresentam desordens de ansiedade generalizada anualmente. Aproximadamente 2,4 milhões de americanos adultos têm desordens de pânico, as quais são cerca de duas vezes mais comum em mulheres. A desordem do pânico é freqüentemente complicada pelas maiores desordens de depressão e pelo uso indiscriminado de substâncias indevidas. A desordem de pânico ocorre juntamente com outras desordens de ansiedade específicas, incluindo fobia social (acima de 30%), desordens de ansiedade generalizadas (acima de 25%), fobias específicas (acima de 20%) e desordens compulsivas obsessivas (acima de 10%). Cerca de 5,3 milhões de americanos em idade entre 18 e 54 anos, ou 3,7% das pessoas nesta faixa etária apresentam fobia social durante o período de um ano. Ela afeta homens e mulheres em iguais proporções.

A deficiência de atenção e a desordem de hiperatividade são as desordens mais comuns diagnosticadas em crianças, afetando 2 milhões de jovens em idade escolar, e em número desconhecido na idade adulta e adolescência. Cerca de uma criança em cada classe de aula americana requer ajuda em relação à deficiência de atenção e às desordens de hiperatividade, as quais ocorrem três vezes mais em meninos que em meninas. As deficiências de atenção e desordens de hiperatividade podem ocorrer concomitantemente com dificuldades no aprendizado (acima de 25%), desordens de linguagem (acima de 35%), desordens de conduta (acima de 20%), desordens de humor (acima de 20%) e desordens de ansiedade (acima de 25%). Acima de 60% das crianças com desordens de "tics" também apresentam desordens de atenção e desordens de hiperatividade.

O mal de Alzheimer, causa mais comum de demência entre pessoas com idade superior a 65 anos, afeta cerca de 4 milhões de americanos. A duração da doença, desde o início dos sintomas até a morte, varia entre 8 e 10 anos. Há a estimativa de que 360.000 casos novos de doentes com Alzheimer ocorrerão a cada ano. A prevalência da doença de Alzheimer dobra a cada

cinco anos em torno da idade de 65 anos. Projeções indicam que haverá 20 milhões de pessoas nos Estados Unidos com idade superior a 85 anos em 2050, com risco de Alzheimer. Aproximadamente três quartos das pessoas com Alzheimer experimentam depressão, psicoses ou agitação.

5 Além do mal de Alzheimer, as demências, de modo geral, são usualmente vivenciadas por enfermeiras. Cerca de 67,4% das mesmas se deparam com este quadro patológico durante suas residências. Distúrbios de comportamento, incluindo agressão física, agitação e problemas com sono, afetam acima de 80% dos pacientes com doenças de demência. Entre 12 e 10 15% das pessoas acima de 65 anos com deficiência cognitiva média desenvolvem o mal de Alzheimer a cada ano (ou cerca de 40% após três anos); entretanto, somente 1% das pessoas saudáveis acima de 65 anos desenvolve o mal de Alzheimer (ou 3% após três anos).

Desordens de humor afetam mais de 20 milhões de americanos de 15 todas as raças e grupos étnicos, em todo estágio de vida, desde a infância até pessoas idosas. Aproximadamente duas vezes mais mulheres (12,4 milhões ou 12%) que homens (6,4 milhões ou 6,6%) são afetados por uma desordem depressiva nos Estados Unidos a cada ano. A desordem depressiva maior é a causa líder de desabilitação sócio-econômica nos Estados Unidos e em outras 20 partes do mundo. Ela afeta aproximadamente 10 milhões de americanos (cerca de 5%) acima de 18 anos, e cerca de 6% das crianças em idades entre 9 e 17. Aproximadamente duas vezes mais mulheres (6,7 milhões ou 6,5%) que homens (3,2 milhões ou 3,3%) são acometidas por esta desordem. Para o ano 25 Desordem bipolar afeta cerca de 2,3 milhões de americanos ou cerca de 1,2% da população americana anualmente. Homens e mulheres são igualmente afetados por esta desordem. Aproximadamente um terço daqueles com desordens bipolares antes dos 18 anos tem recidivas durante a idade adulta.

Aproximadamente 127 milhões de adultos nos Estados Unidos estão 30 acima do peso, 60 milhões são obesos e 9 milhões são severamente obesos. Hoje 64,5% dos americanos acima de 20 anos se encontram acima do peso e

30,5% são obesos. A prevalência de obesidade severa é agora de 4,7%, acima daquela de 2,9% reportada no período de 1988 a 1994 pela "National Health and Nutrition Survey". Aproximadamente 30,3% das crianças com idades entre 6 e 11 anos estão acima do peso, e 15,3% são obesos. Para adolescentes com idades entre 12 a 19 anos, 30,4% estão acima do peso e 15,5% são obesos. Durante a infância, a prevalência de excesso de peso é maior em meninos (32,7%) que em meninas (27,8). Na adolescência, a prevalência de excesso de peso é a mesma entre meninas (30,2%) e meninos (30,5%). A prevalência de obesidade quadruplicou de 1974 a 2000 entre meninos e meninas. Estimativas indicam que anualmente 300.000 americanos irão morrer devido à obesidade e excesso de peso. A obesidade é a segunda causa de prevalência de morte nos Estados Unidos.

Acima de 40% das mulheres que menstruam relatam algum sintoma de síndrome pré-menstrual. Enquanto muitos sintomas são médios, talvez acima de 10% das mulheres apresentam sintomas mais severos denominados de desordem disfórica pré-menstrual, a qual pode interferir significativamente com funções sociais e de trabalho.

A esquizofrenia afeta 2,2 milhões de americanos ou cerca de 1,1% de população acima de 18 anos de idade, não havendo distinção entre sexos. As desordens freqüentemente se manifestam mais cedo em homens, usualmente no final da adolescência, início dos 20 anos, enquanto nas mulheres aparecem geralmente na faixa etária entre 20 ou 30 anos. Acima de 90% das pessoas com esquizofrenia não se encontram empregadas, seja em regime integral o parcial, e os demais se ocupam de postos trabalho em regime parcial ou em atividades não competitivas, tais como em abrigos.

Patofisiologia da ansiedade

O ácido γ -aminobutírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório do SNC de mamíferos, sendo sua ação expressa através da modulação de duas famílias de receptores, principalmente. Os receptores GABA_A são ionotrópicos, pois se encontram acoplados a canais de íons cloreto, já os

receptores GABA_B são metabotrópicos, acoplados à proteína G, mantendo estreita relação com canais de potássio (K⁺) e/ou cálcio (Ca²⁺), e segundos mensageiros como adenilato ciclase, localizados na fenda pré-sináptica (Cosford, N. D. P.; Mc Donald, I. A.; Schwiger, E. J.; *Ann. Rep Med Chem*, 5 1998, 33, 61-70).

Os receptores de GABA_A possuem localização pós-sináptica, de ação rápida, com permeabilidade seletiva para íons cloreto. Como o potencial de membrana em equilíbrio para os íons de cloreto é, em geral, ligeiramente negativo em relação ao potencial em repouso da célula, o aumento da 10 permeabilidade ao cloreto hiperpolariza a célula, reduzindo assim a sua excitabilidade (Cosford, N. D. P.; Mc Donald, I. A.; Schwiger, E. J.; *Ann. Rep Med Chem*, 1998, 33, 61-70).

Os receptores GABA_A são estruturas protéicas pentaméricas, constituído de subunidades homólogas, arranjadas ao redor de um canal 15 central, com uma grande subunidade extracelular, onde se encontra localizado o sítio de ligação do GABA. Em poucos casos, homopentâmeros funcionais são formados. Já foram identificadas 16 subunidades de receptores de GABA_A homólogos em mamíferos (α_{1-6} , β_{1-3} , γ_{1-3} , δ , ϵ , π e θ), que podem ser divididos em classes baseados no grau de identidade de suas seqüências (Cromer, B.A.; 20 Morton, C.J.; Parker, M.W.; *Trends Biochem. Scien.*, 2002, 27, 280-287). Estas diferentes subunidades conferem um padrão peculiar, não só na heterogeneidade de estrutura, como também uma heterogeneidade farmacológica (Cromer, B.A.; Morton, C.J.; Parker, M.W.; *Trends Biochem. Scien.*, 2002, 27, 280-287).

25 A maioria dos receptores nativos GABA_A contém subunidades α , β e γ . A composição da subunidade é que determina a sensibilidade dos receptores. As subunidades α e β são necessárias para a função de ativação do canal iônico do GABA_A, e a subunidade γ confere sensibilidade a benzodiazepínicos (1). Os receptores GABA_A também são sensíveis a outros ligantes incluindo 30 barbitúricos, álcoois, alguns esteróides, entre outros. Vale destacar que o uso concomitante de barbitúricos ou benzodiazepínicos com álcool acarreta em

severa depressão do sistema nervoso central (SNC). Essas substâncias interagem de maneira alostérica com os receptores GABA_A e modulam a resposta gabaérgica (Cromer, B.A.; Morton, C.J.; Parker, M.W.; *Trends Biochem. Scien.*, **2002**, 27, 280-287).

- 5 A classe dos fármacos ansiolíticos (1) foi descoberta fortuitamente na década de 50, graças aos trabalhos de Leo H. Sternbach, durante seu pós-doutorado no laboratório Hoffmann-La Roche (Sternbach, L. H.; *J. Med. Chem.* **1979**, 22, 1). Desde então, novos padrões moleculares com propriedades ansiolíticas e hipnóticas β-carbolinas (2), piridodindóis (3), pirazoloquinolinas (4-5) imidazo[1,2-a]piridinas (6-7), com estrutura não benzodiazepínica, vêm sendo desenvolvidos, culminando com a construção de modelos farmacofóricos (Trudell, M.L.; Lifer, S.L.; Tan, Y.; Martin, M.J.; Deng, L.; Skolnick, P.; Cook, J.M.; *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2412–2420; Allen, M.S.; Tan, Y.; Trudell, M.L.; Narayanan, K.; Schindler, L.R.; Martin, M.J.; Schultz, C.; Hagen, T.J.; Koehler, K.F.; Coddling, P.W.; Skolnick, P.; Cook, J.M.; *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2343–2357; Martin, M.J.; Trudell, M.L.; Araújo, H.D.; Allen, M.S.; LaLoggia, A.J.; Deng, L.; Schultz, C.A.; Tan, Y.; Bi, Y.; Narayanan, K.; Dorn, L.J.; Koehler, K.F.; Skolnick, P.; Cook, J.M.; *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 4105–4117; Kitaura, Y.; Nakaguchi, O.; Takeno, H.; Okada, S.; Yonishi, S.; Hemmi, K.; Mori, J.; Senoh, H.; Mine, Y.; Hashimoto, M.; *J. Med. Chem.* **1982**, 25, 337–339; Takada, S.; Shindo, H.; Sasatani, T.; Chomei, N.; Matsushita, A.; Eigyo, M.; Kawasaki, K.; Murata, S.; Takahara, Y.; Shintaku, H.; *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 1738–1745; Shindo, H.; Takada, S.; Murata, S.; Eigyo, M.; Matsushita, A.; *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1213–1217; Gupta, S.P.; *Progress Drug Res.* **1995**, 45, 67.)

- 25 A classe dos fármacos benzodiazepínicos, a exemplo do diazepam (1), apresentam espectro de aplicação terapêutica bastante variado. Além de seu emprego como ansiolítico e hipnótico, também possui aplicação como anticonvulsivo, miotonolíticos, reduzindo o tônus da musculatura esquelética.
- 30 Todas as aplicações acima citadas se devem ao efeito de reforços dos benzodiazepínicos sob os neurônios inibitórios presentes no cérebro e medula

(Hardman, J. G.; Limbird, L. E.; *Goodman & Cilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th, New York: McGraw-Hill, 2001; Lüllmann, H.; Mohr, K.; *Farmacologia Texto e Atlas*. 4^a ed, Porto Alegre: Artmed, 2004). Nos casos de neurose do medo, fobia e depressão por medo, os benzodiazepínicos atuam de forma paliativa, uma vez que estes não curam a desordem psíquica, mas atenuam a reação às mesmas. Devido a isto, muitas vezes benzodiazepínicos são indicados para reduzir a estimulação cardíaca mediada por medo ou ansiedade no infarto.

Devido à classe dos benzodiazepínicos apresentar tropismo apenas pela via gabaérgica presente no sistema nervoso central, não influenciando em funções como pressão sangüínea, frequência cardíaca ou temperatura corporal, os mesmos apresentam índice terapêutico bastante seguro (>100), sendo mais de dez vezes superior à classe dos fármacos barbitúricos. Entretanto, pacientes que fazem uso de benzodiazepínicos apresentam menor velocidade de ação frente a estímulos externos, não sendo recomendado aos mesmos, realização de tarefas que demande atenção como, por exemplo, dirigir automóveis. Ademais, por serem fármacos psicotrópicos, podem induzir modificações de personalidade e conduta e sob uso crônico vir a desenvolver dependência. A dependência é observada quando da retirada do tratamento, onde são observados o surgimento de sintomas de abstinência, como intranqüilidade, ansiedade e convulsões (Hardman, J. G.; Limbird, L. E.; *Goodman & Cilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th, New York: McGraw-Hill, 2001; Lüllmann, H.; Mohr, K.; *Farmacologia Texto e Atlas*. 4^a ed, Porto Alegre: Artmed, 2004).

Embora alguns ligantes como os numerados anteriormente pelos números 2-5 sejam reconhecidos como apresentando alta afinidade pelo receptor gabaérgico-GABA_A (K_i na ordem de nanomolar), a busca de novos padrões moleculares que apresentem funcionalidade e seletividade, ou seja, que apresentem eficácia e segurança terapêutica, sem manifestar os efeitos adversos mencionados anteriormente, têm sido estimulado nos últimos anos.

A literatura patentária sobre compostos com atividade sobre receptores GABA é bastante rica. Podemos citar como exemplo o documento US 2003/060467, que relata o uso de pirazolo-triazinas como moduladores GABAérgicos úteis no tratamento e/ou prevenção de desordens do sistema nervoso central, incluindo ansiedade e convulsões.

O documento EP 270 494 descreve ligantes e moduladores de receptores benzodiazepínicos, atuando portanto no sistema nervoso central, sendo que tais ligantes possuem uma estrutura de pirazolo [3,4-d]-piridin-3-ona.

O documento WO 99/00391 descreve compostos derivados de pirazolo-piridazinonas como ligantes GABA, e possuem utilidade no tratamento e/ou prevenção de desordens do sistema nervoso central, incluindo ansiedade e convulsões.

O documento WO 99/48892 descreve compostos bem similares ao da presente invenção, mais especificamente são derivados pirazolo-[4,3-c]-piridina que também atuam como ligantes GABA, atuando no sistema nervoso central.

O documento WO 01/44244 descreve derivados pirazolo-[3,4-b]-piridinas atuantes em receptores GABA. No entanto, a fórmula geral de tais compostos apresenta uma alcoxila ligada ao anel piperidínico.

Embora existam anterioridades ligadas ao uso de pirazolo-piridinas como moduladores GABAérgicos, a estrutura aqui apresentada nunca fora descrita em um documento de patente. O objeto da presente invenção, embora também pertença à mesma classe dos compostos descritos no documento WO 01/44244, diferem dos compostos ali reivindicados por não apresentarem uma alcoxila ligada ao anel piridínico.

Descrição das Figuras

A Figura 1 mostra um gráfico onde são demonstrados os efeitos dos compostos L872 e L873 analisados na duração da hipnose induzida pelo pentobarital. Cada ponto representa a média \pm EPM. N=10 camundongos por dose. * $P < 0,05$ quando comparado ao controle (tratamento com DMSO).

5 A Figura 2 mostra dois gráficos onde são feitas correlações entre o efeito hipnótico e a utilização de doses crescentes de Lassbio 872 e Lassbio 873. N=10 camundongos por dose.

A figura 3 mostra um gráfico onde se demonstra a duração do efeito hipnótico induzido pelo Lassbio 872 e pelo Lassbio 873, após administração por via venosa nas doses de 25 e 50 $\mu\text{g.kg}^{-1}$. O número de camundongos utilizados está apresentado entre parênteses. * $P < 0,05$ quando comparado com a dose de 25 $\mu\text{g.kg}^{-1}$.

A figura 4 mostra dois gráficos onde são demonstrados os efeitos dos compostos Lassbio 872 e Lassbio 873 no tempo de resposta ao teste de placa quente. Diferentes doses destes compostos foram administradas pela via venosa em 10 camundongos. * $P < 0,05$ quando comparado ao controle (ausência do composto-teste).

Sumário da Invenção

20 É um objeto da presente invenção proporcionar alternativas às moléculas empregadas como moduladores do sono e/ou da algesia com ação no sistema nervoso central atualmente disponíveis. Mais especificamente, tais moléculas foram planejadas a partir do protótipo zolpidem (6).

As moléculas da presente invenção são particularmente úteis no tratamento da ansiedade e hiperalgisia. Portanto, um adicional objeto da presente invenção é proporcionar composições farmacêuticas para o tratamento da ansiedade e hiperalgisia.

Dadas as vantagens decorrentes da seletividade das moléculas da presente invenção, as composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas em uma maior variedade de formas de apresentação, o que resulta em benefícios para o usuário e maior flexibilidade de produção.

30

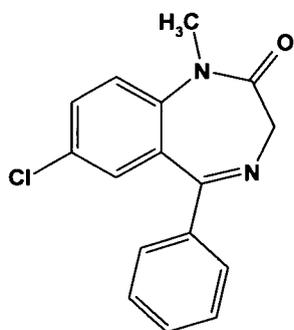
Portanto, um outro objeto da presente invenção é proporcionar alternativas para as limitações da administração de composições farmacêuticas para o tratamento de desordens de ansiedade e analgesia central.

5 As moléculas da presente invenção têm vias de síntese distintas das outras moléculas utilizadas atualmente para o tratamento da ansiedade e hiperalgesia. Além disso, as etapas sintéticas envolvidas na produção dos compostos da presente invenção são mais simples e menos custosas, resultando em vantagens do ponto de vista industrial. Portanto, um adicional objeto da presente invenção é proporcionar processos para a produção das
10 moléculas hipnóticas e analgésicas aqui relacionadas.

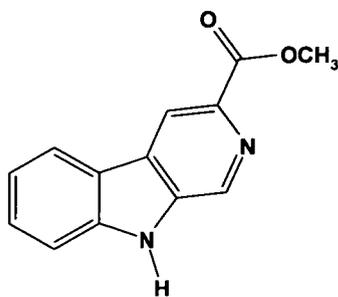
Descrição Detalhada da Invenção

Tendo feito uma breve referência aos objetivos da presente invenção, passar-se-á agora a descrevê-la em seus detalhes, usando, sempre que
15 oportuno, as concretizações preferenciais da invenção. Vale ressaltar que os exemplos aqui descritos não devem ser encarados de forma a limitar possíveis realizações da invenção.

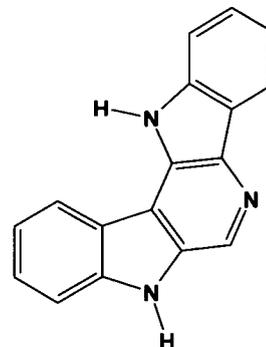
Como já mencionado anteriormente, a presente invenção visa proporcionar alternativas às moléculas empregadas como hipnóticos e/ou
20 analgésicos com ação no sistema nervoso central atualmente disponíveis, planejadas a partir do protótipo zolpidem (6) e outros derivados sintéticos descritos na literatura como ligantes de receptores gabaérgicos, cujas fórmulas são abaixo transcritas:



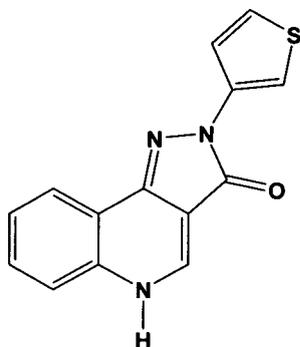
DIAZEPAM(1)



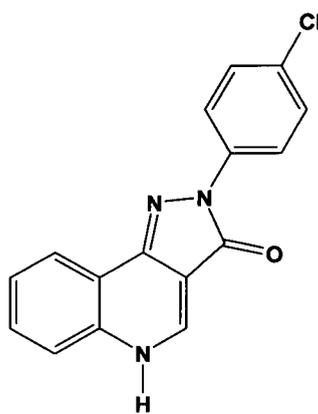
BETA-CARBOLINAS (2)



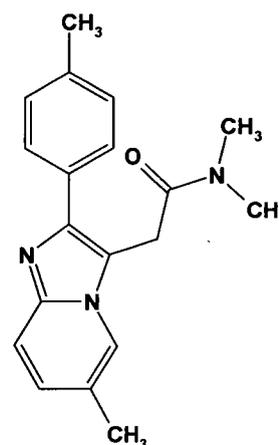
PIRIDODINDÓIS (3)



PIRAZOLOQUINOLINA (4)



PIRAZOLOQUINOLINA (5)



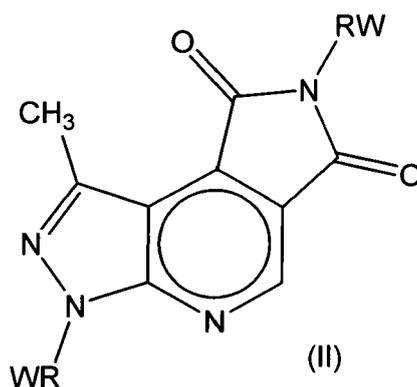
ZOLPIDEM (6)

Esta invenção tem, ainda, como uma de suas características inovadoras, a síntese de novos derivados heterotricíclicos funcionalizados, derivados do sistema 1-metil-3,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]pirrolo[4,3-d]piridina-6,8-diona, planejados racionalmente como candidatos a protótipos de novos agentes ansiolíticos. Estes novos derivados apresentam como principais características estruturais o padrão heterotricíclico, onde as funções pirrólica e β -dicarbonílica consistem no grupo farmacofórico envolvido no reconhecimento pelos receptores GABA_A, ou seja, envolvidos no reconhecimento primário pelos receptores gabaérgicos; as demais subunidades aromáticas, que atuam como grupo farmacofórico secundário, com características biofóricas (eletrônica e hidrofóbica), necessárias para o reconhecimento pelos receptores-alvo, através

de interações de van der Waals entre seu anel aromático e sítios de semelhantes.

O uso deste padrão estrutural em análogos de hipnóticos e analgésicos não foi relatado anteriormente, e, portanto, os compostos descritos nesta invenção e sua metodologia sintética representam uma inovação entre os agentes hipno-analgésicos de ação central.

Os compostos de que trata esta invenção pertencem à classe dos derivados do núcleo 1-metil-3,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*]pirrolo[4,3-*d*]piridina-6,8-diona, e seus isómeros, de estrutura geral (II):



onde:

R é, independentemente, hidrogênio, alquila, cicloalquila, fenila-**W**, furila, tiofenil, piridil, pirimidinil, pirroil, tiazolil, quinazoil ou isoquinolil; e

W é, independentemente, hidrogênio, *orto*-alquila, *orto*-cicloalquila, *orto*-alcoxila, *orto*-cicloalcoxila, *orto*-tioxila, *orto*-arioxila, *orto*-sulfonas, *orto*-sulfetos, *orto*-sulfóxidos, *orto*-sulfonatos, *orto*-sulfonamidas, *orto*-amino, *orto*-amido, *orto*-haletos, *orto*-carboalcoxila, *orto*-carbotioalcoxila, *orto*-trihaloalcano, *orto*-ciano, *orto*-nitro, *meta*-alquila, *meta*-cicloalquila, *meta*-alcoxila, *meta*-cicloalcoxila, *meta*-tioxila, *meta*-arioxila, *meta*-sulfonas, *meta*-sulfetos, *meta*-sulfóxidos, *meta*-sulfonatos, *meta*-sulfonamidas, *meta*-amino, *meta*-amido, *meta*-haletos, *meta*-carboalcoxila, *meta*-carbotioalcoxila, *meta*-trihaloalcano, *meta*-ciano, *meta*-nitro, *para*-alquila, *para*-cicloalquila, *para*-alcoxila, *para*-

cicloalcoxila, *para*-tioxila, *para*-arioxila, *para*-sulfonas, *para*-sulfetos, *para*-sulfóxidos, *para*-sulfonatos, *para*-sulfonamidas, *para*-amino, *para*-amido, *para*-haletos, *para*-carboalcoxila, *para*-carbotoalcoxila, *para*-trihaloalcano, *para*-ciano ou *para*-nitro;

5 Os compostos de fórmula (II) foram obtidos entre baixos e satisfatórios rendimentos químicos, empregando-se metodologia sintética aqui descrita, que se caracteriza por apresentar poucas etapas, partindo-se de compostos comercialmente disponíveis, o que qualifica esta metodologia sintética para utilização industrial.

10 Os compostos da presente invenção foram planejados através de sínteses convergentes, utilizando reações clássicas como:

- condensação à carbonila;
- adição de Michael;
- hetero-Diels-Alder;

15 Mais especificamente, os compostos de fórmula (II) da presente invenção podem ser preparados por um processo que compreende as etapas de:

- condensação da fenilhidrazina com a β -iminobutironitrila, em água e ácido clorídrico; e

20 - hetero Diels-Alder, entre o 2-heteroazadieno e *N*-fenilmaleimidinas funcionalizadas.

A título de exemplificação, descreveremos a síntese dos seguintes compostos:

- 5-amino-1-fenil-3-metil-pirazola;
- 25 - *N,N*-dimetil-3-metil-1-fenil-1*H*-5-pirazoliliminometanamina;
- 1-(4-nitrofenil)-2,5-dihidro-1*H*-2,5-pirrolediona;
- 1-(4-clorofenil)-2,5-dihidro-1*H*-2,5-pirrolediona;
- 1-metil-7-(4-nitrofenil)-3-fenil-3,6,7,8-tetraidropirazolo[3,4-*b*]pirrolo[3,4-*d*]piridina-6,8-diona (doravante chamado de Lassbio 872 ou L872); e
- 30 - 1-metil-7-(4-clorofenil)-3-fenil-3,6,7,8-tetraidropirazolo[3,4-*b*]pirrolo[3,4-*d*]piridina-6,8-diona (doravante chamado de Lassbio 873 ou L873);

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

5

Exemplo 1

Preparação do derivado 5-amino-1-fenil-3-metil-pirazola

Procedimento

10 a) Sobre 80 mL de benzeno seco adicionou-se 0,79 mol de sódio metálico (18g) finamente cortado, esta mistura sendo mantida sob agitação magnética e aquecimento até refluxo. Em seguida acrescentou-se através de seringa hipodérmica 180 mL (3.1 mol) de acetonitrila - durante a adição do reagente é preciso tomar precauções devido ao vigoroso desprendimento gasoso observado - e o sistema mantido em refluxo por 3 horas. A mistura
15 reacional foi levada à temperatura ambiente e etanol foi adicionado lentamente, a fim de consumir o sódio excedente.

O produto foi vertido em água e extraído com diclorometano, seco sob sulfato de magnésio, filtrado e evaporado o solvente fornecendo um líquido viscoso de cor amarelo claro - produto instável à temperatura ambiente - com
20 20% de rendimento.

b) Sobre a β -iminobutironitrila formada adicionou-se 36 mL (0.36 mol) de fenilhidrazina e 50ml de uma solução 2:1 (v/v) de ácido clorídrico e água. A mistura permaneceu sob agitação magnética e aquecimento à temperatura de refluxo por 30 minutos. O término da reação foi indicado por c.c.f. (mistura 1:1
25 v/v de acetato de etila e éter de petróleo como eluente). A mistura reacional foi, então, vertida em água gelada e o meio neutralizado com solução de NaOH a 10%, obtendo-se um precipitado de cor alaranjada em 90% de rendimento. Este, após purificação em etanol e água até turvação, forneceu PF=110⁰C.

30 RMN - ¹H (300 MHz) CDCl₃ / TMS (δ -ppm): 7,47-7,40 (5H, m, H-2'-6'); 5,38 (1H, s, H-4); 3,88 (2H, s, NH₂); 2,19 (3H, s, CH₃);

RMN - ^{13}C (75 MHz) CDCl_3 / TMS (δ -ppm): 149,2 (C-5); 145,4 (C-3); 138,4 (C-1'); 129,2 (C-3'); 127,0 (C-4'); 123,7 (C-2'); 90,6 (C-4); 13,7(CH₃);

Exemplo 2

5 Preparação do derivado N,N-dimetil-3-metil-1-fenil-1H-5-pirazoliminometanamina

Foram transferidos para um balão de 25 mL, 0,43 g (2,5 mmol) de 3-metil-1-fenil-1H-5-pirazolamina, 0,37 mL (2,75 mmol) de dimetilacetil de dimetilformamida e mistura reacional mantida à temperatura de 90°C por 5 horas. Ao término da reação, a mesma foi extraída com diclorometano e
 10 solução saturada de cloreto de amônio, a fase orgânica seca com sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. Foram obtidos 0,56 g (98%) de N,N-dimetil-3-metil-1-fenil-1H-5-pirazoliminometanamina, como cristais amorfos de cor marrom, P.F.=75°C, Rf=0,37 (CH₂Cl₂:MeOH-95:5) e Rf=0,11 (n-hexano:acetato de etila-7:3).

15 RMN - ^1H (200 MHz) CDCl_3 / TMS (δ -ppm): 7,16-7,52 (6H, m, C₆H₅ e N=CH); 5,36 (1H, s, H-4); 3,85 (6H, s, N(CH₃)₂); 2,20 (3H, s, CH₃);

RMN - ^{13}C (75 MHz) CDCl_3 / TMS (δ -ppm): 154,0 (N=CH); 149,0 (C-5); 145,2 (C-3); 138,4 (C-1); 129,2 (C-3' e 5'); 126,6 (C-4'); 123,4 (C-2' e 6'); 90,3 (C-4); 39,8 (NCH₃); 34,1 (NCH₃); 13,6(CH₃).

20

Exemplo 3

Preparação do derivado 1-metil-7-(4-clorofenil)-3-fenil-3,6,7,8-tetraidropirazolo[3,4-b]pirrolo[3,4-d]piridina-6,8-diona (L872)

Foram adicionadas a um balão de 50 mL, 0,56 g (2,5 mmol) de N,N-dimetil-3-metil-1-fenil-1H-5-pirazoliminometanamina, 10 mL de ácido acético,
 25 1,29 g (5 mmol) de 1-(4-clorofenil)-2,5-diidro-1H-pirrole-2,5-diona, mantendo sob agitação e à temperatura de 50°C por 48 horas. Ao término da reação, o produto precipitado foi filtrado em funil de Buckner e lavado com etanol. Foram obtidos 0,19 g (20%) de 7-(4-clorofenil)-1-metil-3-fenil-3,6,7,8-tetraidropirazolo[3,4-b]pirrolo[3,4-d]piridina-6,8-diona, como cristais amorfos de
 30

cor amarela, P.F.=246-248⁰C, Rf=0,87 (CH₂Cl₂:MeOH-95:5) e Rf=0,64 (*n*-hexano:acetato de etila-7:3).

RMN - ¹H (500 MHz) CDCl₃ / TMS (δ-ppm): 9,08 (1H, s, H-C=N); 8,14 (2H, d, J=8,0 Hz, H-*orto*-pirazola); 7,50 (2H, t, J= 8,0 Hz, H-*meta*-pirazola); 7,46 (2H, d, J= 8,2 Hz, H-*orto*-amida); 7,38 (2H, d, J=8,2 Hz, H-*meta*-amida); 7,32 (1H, t, H= 8,0 Hz, H-*para*-pirazola); 2,90 (3H, s, CH₃);

RMN - ¹³C (125 MHz) CDCl₃ / TMS (δ-ppm): 166,7 (C=O); 165,4 (C=O); 153,7 (C-3); 144,0 (C-6); 143,7 (C-4); 138,5 (C-N(C=O)₂); 134,6 (C-5); 134,3 (C-3b); 129,8(C-Cl); 129,5 (C-3 e 5-*meta*-amida); 129,3 (C-3 e 5-*meta*-pirazola); 127,7 (C-2 e 6-*orto*-amida); 127,1 (C-4-*para*-pirazola); 121,9 (C-2 e 6-*orto*-pirazola); 110,7 (C-3a); 15,1 (CH₃).

Exemplo 4

Preparação do derivado 1-metil-7-(4-nitrofenil)-3-fenil-3,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]pirrolo[3,4-d]piridina-6,8-diona (L873)

Foram adicionadas a um balão de 50 mL, 1,12 g (5 mmol) de N,N-dimetil-3-metil-1-fenil-1H-5-pirazoliminometanamina, 20 mL de ácido acético, 2,68 g (10 mmol) de 1-(4-nitrofenil)-2,5-diidro-1H-pirrole-2,5-diona, mantendo sob agitação e à temperatura de 50⁰C por 48 horas. Ao término da reação, o produto precipitado foi filtrado em funil de Buckner e lavado com etanol. Foram obtidos 0,70 g (35%) de 1-metil-7-(4-nitrofenil)-3-fenil-3,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]pirrolo[3,4-d]piridina-6,8-diona, como cristais amorfos de cor laranja claro, P.F.=238-240⁰C, Rf=0,87 (CH₂Cl₂:MeOH-95:5) e Rf=0,56 (*n*-hexano:acetato de etila-7:3).

RMN - ¹H (500 MHz) CDCl₃ / TMS (δ-ppm): 9,12 (1H, s, H-C=N); 8,36 (2H, d, J=9,0 Hz, H-*meta*-amida); 8,15 (2H, d, J= 8,0 Hz, H-*orto*-pirazola); 7,74 (2H, d, J= 9,0 Hz, H-*orto*-amida); 7,51 (2H, t, J=8,0 Hz, H-*meta*-pirazola); 7,34 (1H, t, H= 8,0 Hz, H-*para*-pirazola); 2,92 (3H, s, CH₃).

Avaliação Farmacológica

Possíveis atividades dos novos compostos no sistema nervoso central foram avaliadas in vivo através de metodologias específicas para identificar 5 atividades hipnótica e/ou analgésica. Os resultados obtidos demonstraram importante atividade hipnótica e analgésica particularmente do L873.

1. Atividade Hipnótica

Inicialmente, foi utilizado o modelo experimental no qual se determinava a influência dos compostos L872 e L873 na duração da hipnose induzida pelo 10 barbitúrico, pentobarbital sódico. Resultados mostrados na Figura 1 confirmam o potencial de L872 e L873 em prolongar o tempo de hipnose provocada pelo pentobarbital sódico (25 mg/kg).

A Curva dose-resposta relacionada ao tempo de hipnose e a dose crescente dos compostos está apresentada na Figura 1. Os compostos 15 LASSBio 872 e LASSBio 873 aumentaram significativamente, de forma dose-dependente, a duração de hipnose induzida pelo pentobarbital. O efeito máximo foi alcançado na dose de 6 mg.kg^{-1} para o LASSBio 872, onde o tempo de hipnose controle aumentou de $41,7 \pm 17,7 \text{ min}$ para $90,9 \pm 5,1 \text{ min}$ ($n= 10, P<0.05$). Na mesma dose de 6 mg.kg^{-1} , o LASSBio 873 aumentou a 20 duração da hipnose para $162,7 \pm 25,8 \text{ min}$, cerca de 4 vezes o tempo controle.

Como estes compostos foram capazes de prolongar o efeito de hipnose induzido por um barbitúrico, na etapa subsequente, eles foram avaliados para a possibilidade de quando administrados isoladamente pudessem provocar 25 hipnose em camundongos. A injeção venosa dos compostos em camundongos nas doses que variaram de 25 a $500 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$ foi seguida da observação do aparecimento ou não de perda de postura, ou seja, do efeito hipnótico. Através deste método foram determinadas as doses que promoveram hipnose em 50% dos animais testados (DH_{50}).

A Figura 2 mostra que as DH_{50} encontradas para LASSBio 872 e 30 LASSBio 873 foram $105,0$ e $42,6 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$, respectivamente. Pelo fato da DH_{50}

da LASSBio 873 ter sido a menor, LASSBio 873 mostrou ser o composto mais potente para induzir hipnose em camundongos após injeção venosa.

Desta forma, identificou-se em LASSBio 873 o composto mais potente em prolongar o efeito hipnótico de um barbitúrico e também indução de hipnose quando administrado isoladamente. Estes resultados indicam que este composto poderia ser de interesse clínico para o tratamento de ansiedade.

Outro aspecto importante para o efeito hipnótico promovido pelo LASSBio 872 e LASSBio 873 seria a determinação da duração deste efeito quando administrados por via intravenosa. A Figura 3 mostra a duração da hipnose induzida pelo LASSBio 872 e LASSBio 873 nas doses de 25, 50 $\mu\text{g.kg}^{-1}$. A hipnose provocada pelo LASSBio 872 apresentou duração de $26,1 \pm 5,2$ e $53,7 \pm 9,3$ segundos nas doses de 25 e 50 $\mu\text{g.kg}^{-1}$, respectivamente, indicando que a duração do efeito hipnótico foi dose dependente. Resultados semelhantes foram observados com LASSBio 873. A injeção venosa de 25 ou 50 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ de LASSBio 873 promoveu hipnose com duração de $27,9 \pm 8,4$ ou $49,6 \pm 3,9$ segundos, respectivamente (Figura 3).

2. Atividade Analgésica

Numa etapa seguinte, avaliamos o perfil do LASSBio 872 e LASSBio 873 para a atividade analgésica central utilizando-se o teste de placa quente. O tempo médio de permanência na placa quente após injeção intraperitoneal do veículo-DMSO não foi significativamente diferente do tratamento com salina. Quando pré-tratados com apenas o veículo-DMSO, os animais permaneceram na placa por $13,9 \pm 1,26$ segundos.

O tempo máximo de permanência dos animais na placa foi de 35 segundos para que não houvesse nenhuma lesão tecidual nas patas dos mesmos. Todos os compostos testados aumentaram significativamente a permanência dos animais na placa quente (Figura 4).

A Figura 4 mostra que 5 minutos após a injeção intraperitoneal de 6 e 8 mg.kg^{-1} , LASSBio 872 aumentou o tempo de permanência dos animais na placa quente para $29,1 \pm 2,1$ e $25,0 \pm 1,7$ segundos, respectivamente. O efeito

analgésico máximo foi observado após 15 minutos da administração parenteral e a duração da analgesia foi de cerca de 100 minutos. O mesmo resultado foi observado com LASSBio 873. No entanto, LASSBio 873 mostrou-se mais potente do que LASSBio 872 em promover analgesia central. Após 5 minutos da administração de $4\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, o tempo de permanência na placa quente foi em torno da máxima permitida, ou seja, de $32,9 \pm 1,1$ segundos. A duração da analgesia induzida pelo LASSBio 873 foi também maior quando comparado ao LASSBio 872. Mesmo após 2 horas da administração i.p. de LASSBio 873, os animais ainda apresentavam analgesia com permanência na placa quente de $23,3 \pm 2,0$ ou $24,8 \pm 2,0$ segundos quando tratados com 2 ou $4\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$.

De acordo com esses resultados, identificamos um importante composto, LASSBio 873, com efeitos no sistema nervoso central que poderia ser eficaz como analgésico, em vários tipos de dor, principalmente aquelas associadas com lesão tecidual, inflamação ou crescimento tumoral. Assim como a ação antinociceptiva, o LASSBio 873 também apresentou efeito hipnótico indicando a possibilidade de seu uso como agente anestésico intravenoso.

Metodologias utilizadas para os bio-ensaios

20 Experimentos *in vivo*

Atividade hipnótica em camundongos

O teste denominado de “sleeping time” possibilita a avaliação da duração da hipnose induzida por um barbitúrico, o pentobarbital sódico que é administrado por via intravenosa (i.v.) na veia da cauda do camundongo, na dose de $25\text{mg}/\text{kg}$. A duração da hipnose é determinada a partir do momento da injeção venosa e perda do reflexo de postura do camundongo. Este protocolo experimental possibilita a identificação de substâncias que possam interferir com o tempo de hipnose induzida pelo barbitúrico. Cerca de 160 camundongos suíços machos (18 a 25g) foram aleatoriamente distribuídos em 16 grupos experimentais. Um dos grupos foi considerado controle, onde o DMSO isoladamente foi administrado por via i.p. 30 minutos antes da injeção venosa

do pentobarbital sódico. A administração de cada composto em teste nas doses de 1 a 10 mg.kg⁻¹ foi feita em cada grupo experimental e a duração da hipnose cronometrada. Os valores do tempo de hipnose foram comparados entre os grupos e considerado significativamente diferente do grupo controle (DMSO) quando P<0,05.

Determinação da dose hipnótica média (DH₅₀) em camundongos

Camundongos suíços machos, pesando entre 18 e 25 g foram utilizados para a determinação da dose hipnótica média (DH₅₀). Uma única dose que variou de 25 a 150 µg.kg⁻¹ de cada composto-teste foi injetado por via intravenosa (i.v.) a grupos de pelo menos 10 animais. O composto foi diluído em DMSO e preparado imediatamente antes dos experimentos. Após a administração, os animais foram observados e se determinava o percentual de cada grupo que apresentava hipnose, ou seja, a perda do reflexo de postura. Gráficos relacionando dose com número de ocorrência de hipnose (em percentual) foram obtidos. Assim, foi possível se determinar dose dos compostos que induzia hipnose em 50% dos animais testados (DH₅₀).

Atividade Analgésica

- Placa quente

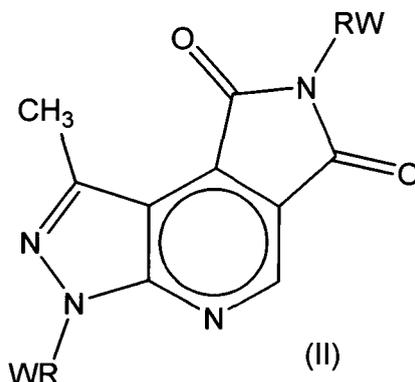
A atividade analgésica central foi avaliada utilizando-se o teste da placa quente. Este teste consiste em colocar o camundongo sobre uma placa metálica (Letica LE 7406) aquecida a 52 ± 0.1°C e marcar seu tempo de permanência na placa sem levar as patas dianteiras à boca, o que indica resposta ao estímulo térmico (Kuraishi et al., 1983). O tempo é determinado até o momento de retirada da pata, em camundongos com ou sem tratamento prévio das novas moléculas. O tempo máximo de permanência do animal na placa ("cut off") foi de 35 segundos. As substâncias foram injetadas i.p. nas doses que variaram de 0,5 a 8 mg.kg⁻¹. O animal foi colocado sobre a placa quente de 5 a 120 min após a administração dos diferentes compostos para determinar a presença ou ausência do efeito analgésico num período prolongado. No grupo de controle foi injetado apenas DMSO. Foram utilizados 10 camundongos suíços machos, pesando entre 18 a 25g para cada composto

testado. Os resultados foram expressos em média \pm EPM do tempo de permanência em segundos. O teste de "t" Student foi usado para a análise estatística dos efeitos nas várias doses testadas comparado com o controle. As diferenças foram consideradas significativas para $p < 0,05$.

Reivindicações

DERIVADOS 1-METIL-3,6,7,8-TETRAHIDROPIRAZOLO-[3,4-b]PIRROLO-[4,3-
 d]-PIRIDINA-6,8-DIONA, PROCESSO DE PREPARAÇÃO, COMPOSIÇÕES
 5 FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS E USOS RELACIONADOS.

1. Composto caracterizado por possuir fórmula geral (II):



10

onde:

R é, independentemente, hidrogênio, alquila, cicloalquila; fenila-**W**, furila, tiofenil, piridil, pirimidinil, pirroil, tiazolil, quinazoil ou isoquinolil; e

W é, independentemente, hidrogênio, *orto*-alquila, *orto*-cicloalquila, *orto*-alcoxila, *orto*-cicloalcoxila, *orto*-tioxila, *orto*-arioxila, *orto*-sulfonas, *orto*-sulfetos, *orto*-sulfóxidos, *orto*-sulfonatos, *orto*-sulfonamidas, *orto*-amino, *orto*-amido, *orto*-haletos, *orto*-carboalcoxila, *orto*-carbotioalcoxila, *orto*-trihaloalcano, *orto*-ciano, *orto*-nitro, *meta*-alquila, *meta*-cicloalquila, *meta*-alcoxila, *meta*-cicloalcoxila, *meta*-tioxila, *meta*-arioxila, *meta*-sulfonas, *meta*-sulfetos, *meta*-sulfóxidos, *meta*-sulfonatos, *meta*-sulfonamidas, *meta*-amino, *meta*-amido, *meta*-haletos, *meta*-carboalcoxila, *meta*-carbotioalcoxila, *meta*-trihaloalcano, *meta*-ciano, *meta*-nitro, *para*-alquila, *para*-cicloalquila, *para*-alcoxila, *para*-cicloalcoxila, *para*-tioxila, *para*-arioxila, *para*-sulfonas, *para*-sulfetos, *para*-sulfóxidos, *para*-sulfonatos, *para*-sulfonamidas, *para*-amino, *para*-amido, *para*-

15
 20

haletos, *para*-carboalcoxila, *para*-carbotioalcoxila, *para*-trihaloalcano, *para*-ciano ou *para*-nitro;

ou seus sais, isósteros, solvatos e/ou hidratos farmacêuticamente aceitáveis.

5 2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser 1-metil-7-(4-nitrofenil)-3-fenil-3,6,7,8-tetrahidropirazolo-[3,4-b]-pirrolo-[3,4-d]-piridina-6,8-diona ou seu sal isótero, solvato e/ou hidrato farmacêuticamente aceitáveis.

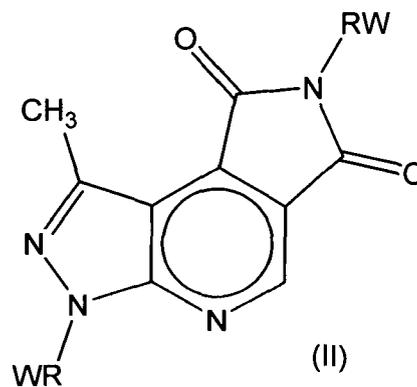
10 3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser 1-metil-7-(4-clorofenil)-3-fenil-3,6,7,8-tetrahidropirazolo-[3,4-b]-pirrolo-[3,4-d]-piridina-6,8-diona ou seu sal isótero, solvato e/ou hidrato farmacêuticamente aceitáveis.

15 4. Composto, de acordo com as reivindicações 1, 2 ou 3, caracterizado por ter afinidade por receptores GABA.

 5. Composto, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por ter afinidade por receptores GABA_A.

20

6. Processo de produção de um composto de fórmula geral (II):



onde:

R é, independentemente, hidrogênio, alquila, cicloalquila; fenila-**W**, furila, tiofenil, piridil, pirimidinil, pirroil, tiazolil, quinazoil ou isoquinolil; e

W é, independentemente, hidrogênio, *orto*-alquila, *orto*-cicloalquila, *orto*-alcoxila, *orto*-cicloalcoxila, *orto*-tioxila, *orto*-arioxila, *orto*-sulfonas, *orto*-sulfetos, *orto*-sulfóxidos, *orto*-sulfonatos, *orto*-sulfonamidas, *orto*-amino, *orto*-amido, *orto*-haletos, *orto*-carboalcoxila, *orto*-carbotoalcoxila, *orto*-trihaloalcano, *orto*-ciano, *orto*-nitro, *meta*-alquila, *meta*-cicloalquila, *meta*-alcoxila, *meta*-cicloalcoxila, *meta*-tioxila, *meta*-arioxila, *meta*-sulfonas, *meta*-sulfetos, *meta*-sulfóxidos, *meta*-sulfonatos, *meta*-sulfonamidas, *meta*-amino, *meta*-amido, *meta*-haletos, *meta*-carboalcoxila, *meta*-carbotoalcoxila, *meta*-trihaloalcano, *meta*-ciano, *meta*-nitro, *para*-alquila, *para*-cicloalquila, *para*-alcoxila, *para*-cicloalcoxila, *para*-tioxila, *para*-arioxila, *para*-sulfonas, *para*-sulfetos, *para*-sulfóxidos, *para*-sulfonatos, *para*-sulfonamidas, *para*-amino, *para*-amido, *para*-haletos, *para*-carboalcoxila, *para*-carbotoalcoxila, *para*-trihaloalcano, *para*-ciano ou *para*-nitro;

ou seus sais, isósteros, solvatos e/ou hidratos farmaceuticamente aceitáveis; caracterizado por compreender pelo menos uma etapa de:

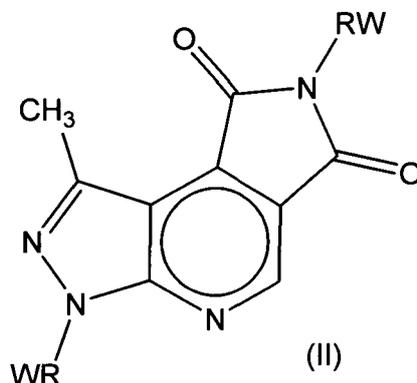
- a) condensação de uma fenilhidrazina com uma β -iminobutironitrila, em água e ácido clorídrico;
- b) hetero Diels-Alder, entre um 2-heteroazadieno e um *N*-fenilmeleimidinas funcionalizados.

7. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pela etapa de condensação de uma fenilhidrazina com uma β -iminobutironitrila, em água e ácido clorídrico compreender as etapas de:

- a) adição de sódio metálico em benzeno;
- b) adição de acetonitrila;
- c) adição de fenilhidrazina;

8. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pela etapa de hetero-Diels Alder compreender a reação de um 2-heteroazadieno com o dimetilacetal de dimetilformamida.

- 5 9. Composição farmacêutica caracterizada por compreender:
a) um composto de fórmula geral (II):



onde:

- 10 **R** é, independentemente, hidrogênio, alquila, cicloalquila; fenila-**W**, furila, tiofenil, piridil, pirimidinil, pirroil, tiazolil, quinazoil ou isoquinolil; e
- W** é, independentemente, hidrogênio, *orto*-alquila, *orto*-cicloalquila, *orto*-alcoxila, *orto*-cicloalcoxila, *orto*-tioxila, *orto*-arioxila, *orto*-sulfonas, *orto*-sulfetos, *orto*-sulfóxidos, *orto*-sulfonatos, *orto*-sulfonamidas, *orto*-amino, *orto*-amido, *orto*-haletos, *orto*-carboalcoxila, *orto*-carbotioalcoxila, *orto*-trihaloalcano, *orto*-ciano, *orto*-nitro, *meta*-alquila, *meta*-cicloalquila, *meta*-alcoxila, *meta*-cicloalcoxila, *meta*-tioxila, *meta*-arioxila, *meta*-sulfonas, *meta*-sulfetos, *meta*-sulfóxidos, *meta*-sulfonatos, *meta*-sulfonamidas, *meta*-amino, *meta*-amido, *meta*-haletos, *meta*-carboalcoxila, *meta*-carbotioalcoxila, *meta*-trihaloalcano, *meta*-ciano, *meta*-nitro, *para*-alquila, *para*-cicloalquila, *para*-alcoxila, *para*-cicloalcoxila, *para*-tioxila, *para*-arioxila, *para*-sulfonas, *para*-sulfetos, *para*-sulfóxidos, *para*-sulfonatos, *para*-sulfonamidas, *para*-amino, *para*-amido, *para*-haletos, *para*-
- 15
- 20

carboalcoxila, *para*-carbotoialcoxila, *para*-trihaloalcano, *para*-ciano ou *para*-nitro;

ou seus sais, isósteros, solvatos e/ou hidratos farmacêuticamente aceitáveis; e

5 b) um veículo farmacêuticamente aceitável.

10. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 9, caracterizada por agir no sistema nervoso central de mamíferos.

10 **11.** Composição farmacêutica, de acordo com as reivindicações 9 e 10, caracterizada por ser moduladora do sono e/ou algesia em mamíferos.

12. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicações 9 e 10, caracterizada por ser eficaz no tratamento de distúrbios do sono, hiperalgesia
15 e/ou ansiedade.

13. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada por ter afinidade por receptores GABA.

20 **14.** Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por ter afinidade por receptores GABA_A.

15. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelos mamíferos serem humanos.

25

Figura 1

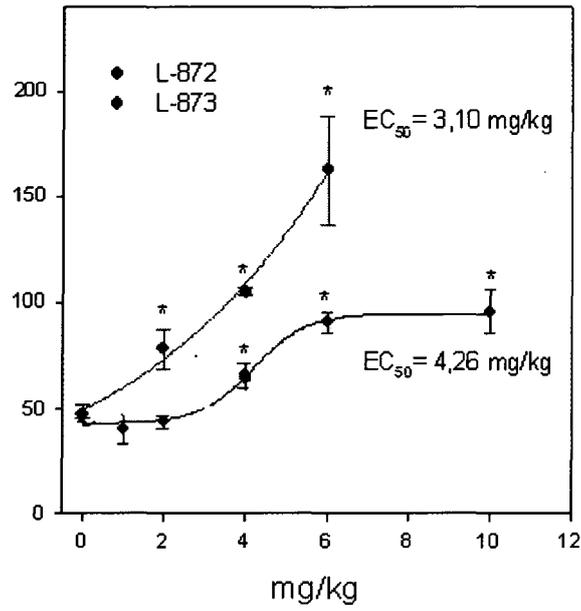


Figura 2

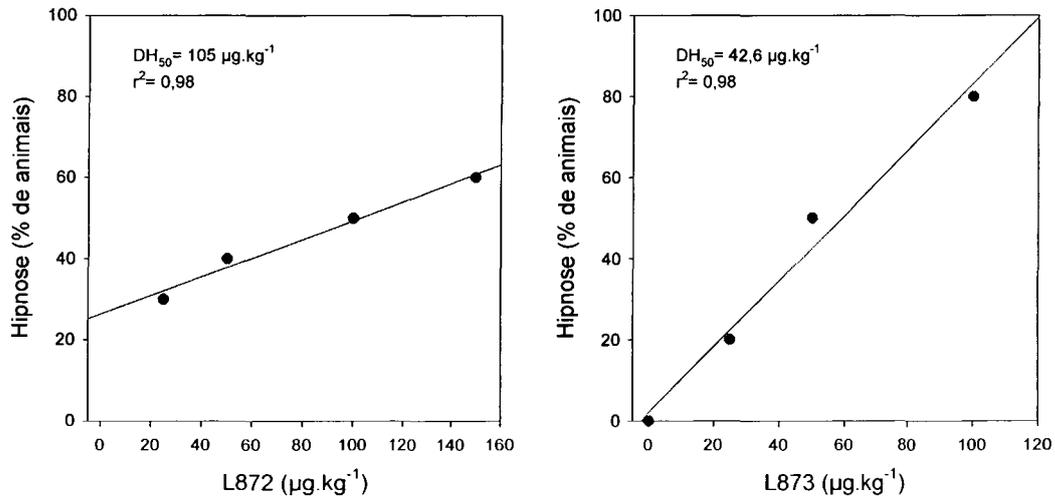


Figura 3

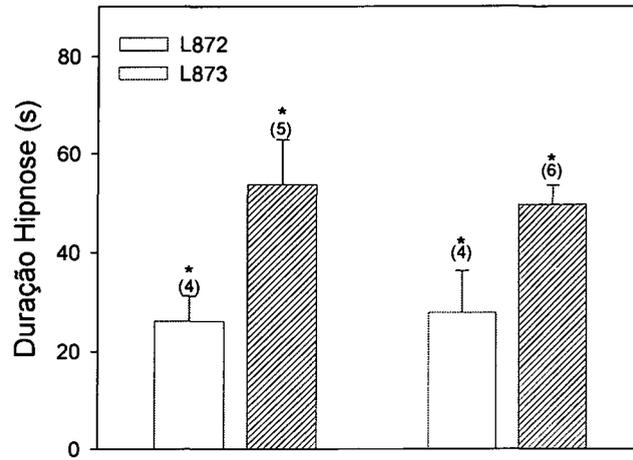
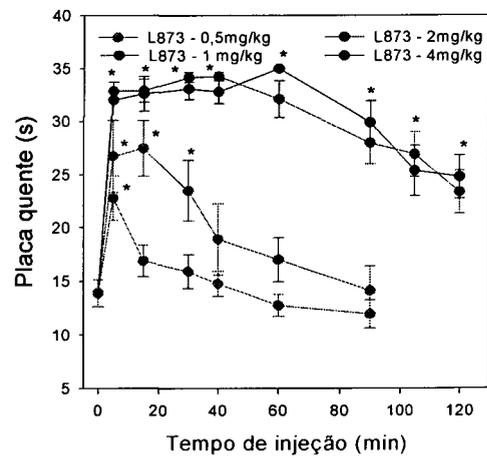
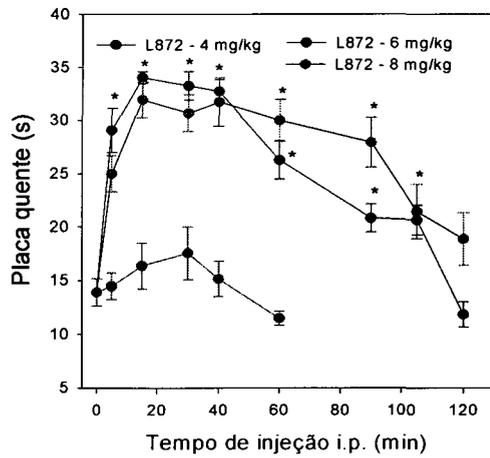


Figura 4



Resumo

(DERIVADOS 1-METIL-3,6,7,8-TETRAHIDROPIRAZOLO[3,4-b]PIRROLO[4,3-d]PIRIDINA-6,8-DIONA , PROCESSO DE PREPARAÇÃO, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS MESMOS E USOS RELACIONADOS)

- 5 A presente invenção se relaciona a novos derivados do núcleo 1-metil-3,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-b]pirrolo[4,3-d]piridin-6,8-diona, preferencialmente heterocíclicos, que atuam como hipnóticos e analgésicos com ação no sistema nervoso central, sendo, portanto, úteis no tratamento da ansiedade e hiperalgesia central, incluindo: o alívio da ansiedade; alívio da hiperalgesia central em mamíferos, preferencialmente humanos. São também descritas 10 composições farmacêuticas contendo os referidos compostos e processo para sua preparação.