

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

(21) **PI0620014-1 A2**

(22) Data de Depósito: 19/12/2006
(43) Data da Publicação: 25/10/2011
(RPI 2129)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/352
A61K 31/353
A61K 31/357
A61P 25/24

(54) Título: USO DE COMPOSTOS DERIVADOS DE HETEROCICLO SULFAMIDA BENZOFUNDIDOS PARA O TRATAMENTO DE DEPRESSÃO

(30) Prioridade Unionista: 18/12/2006 US 11/612,249,
19/12/2005 US 60/751,730

(73) Titular(es): Jassen Pharmaceutica N.V.

(72) Inventor(es): Allen B. Reitz, Virginia L. Smith-Swintosky

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2006048538 de
19/12/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/075751 de
05/07/2007

(57) Resumo: USO DE COMPOSTOS DERIVADOS DE HETEROCICLO SULFAMIDA BENZOFUNDIDOS PARA O TRATAMENTO DE DEPRESSÃO. A presente invenção é um método para o tratamento de depressão compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade dele uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais novos derivados de heterociclo sulfamida benzofundidos de fórmula (I) e fórmula (II) conforme aqui definido. A presente invenção refere-se a um método para o tratamento de depressão, o qual inclui mono-terapia e alternativamente co-terapia com pelo menos um antidepressivo.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**USO DE COMPOSTOS DERIVADOS DE HETEROCICLO SULFAMIDA BENZO-FUNDIDOS PARA O TRATAMENTO DE DEPRESSÃO**".

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

5 O presente pedido reivindica o benefício do Pedido de Patente Provisório U.S. 60/751.730 depositado em 19 de dezembro, 2005, que é aqui incorporado a título de referência em sua totalidade.

CAMPO DA INVENÇÃO

10 A presente invenção refere-se ao uso de derivados de heterociclo sulfamida benzofundidos para o tratamento de depressão, incluindo ambas as mono-terapia e co-terapia com pelo menos um antidepressivo.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Depressão unipolar é definida como humor depressivo em uma base diária por uma duração mínima de duas semanas. Um episódio pode
15 ser caracterizado por tristeza, indiferença ou apatia ou irritabilidade e é geralmente associado com uma mudança em várias funções neurovegetativas, incluindo padrões de sono, apetite e peso do corpo, agitação ou retardo motor, fadiga, prejuízo à concentração e tomada de decisão, sentimentos de vergonha ou culpa, e pensamentos de morte ou agonizantes (*Harrison's Principles of Internal Medicine*, 2000). Os critérios para um episódio depressivo maior incluem cinco ou mais sintomas presentes durante o mesmo período de 2 semanas, em que isto representa uma mudança de funcionamento
20 prévio; e em que pelo menos um dos sintomas é ou humor depressivo ou perda de interesse ou prazer. Sintomas de um episódio depressivo incluem humor deprimido; interesse acentuadamente menor ou prazer em todas, ou quase todas, as atividades na maior parte do dia; perda de peso quando não está fazendo dieta ou ganho de peso ou diminuição ou aumento no apetite quase todos os dias; insônia ou hipersônia quase todos os dias; agitação
25 psicomotora ou retardo quase todos os dias; fadiga ou perda de energia quase todos os dias; sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada quase todos os dias; habilidade menor em pensar ou se concentrar, ou indecisão, quase todos os dias; pensamentos recorrentes de morte, idealização suicida recorrente sem um plano específico, ou uma tentativa
30

suicida ou um plano específico para cometer suicídio. Ainda, os sintomas causam sofrimento ou prejuízo clinicamente significativo nas áreas social, ocupacional ou outras importantes de funcionamento. (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª Edição, Text Revision, American Psychiatric Association, 2000).

Opções de tratamento atuais para depressão unipolar incluem monoterapia ou terapia de combinação com várias classes de fármacos incluindo inibidores de mono-amina oxidase, tricíclicos, inibidores de reabsorção de serotonina, inibidores de reabsorção noradrenérgicos de serotonina, agentes noradrenérgicos e serotoninérgicos específicos, inibidor de reabsorção de noradrenalina, "produtos naturais" (tal como Kava-Kava, Erva de São João), suplemento dietético (tal como s-adenosilmetionina) e outros. Mais especificamente, fármacos usados no tratamento de depressão incluem, mas não estão limitados a, imipramina, amitriptilina, desipramina, nortriptilina, doxepina, protriptilina, trimipramina, maprotilina, amoxapina, trazodona, bupropiona, clomipramina, fluoxetina, citalopram, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, nefazadona, venlafaxina, reboxetina, mirtazapina, fenelzina, tranilcipromina e/ou moclobemida (por exemplo, J.M. KENT, *Lancet*, 2000, 355, 911-918; J.W. WILLIAMS J.R., C.D. MULROW, E. CHIQUETTE, P.H. NOEL, C. AGUILAR e J. CORNELL, *Ann. Intern. Med.*, 2000, 132, 743-756; P.J. AMBROSINI, *Psychiatr. Serv.*, 2000, 51, 627-633). Vários desses agentes incluindo, mas não limitado a, inibidores de reabsorção de serotonina, são também usados quando depressão e ansiedade co-existem, tal como em depressão ansiosa (R.B. LYDIARD e O. BRAWMAN-MINTZER, *J. Clin. Psychiatr.*, 1998, 59, Sup. 18, 10-17; F. ROUILLON, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 1999, 9 Supl. 3, S87-S92).

Na clínica, 40-50% de pacientes deprimidos que são inicialmente prescritos com terapia antidepressiva não sofrem uma remissão oportuna de sintomas de depressão. Este grupo tipifica depressão refratária a tratamento, isto é, uma falha em demonstrar uma resposta "adequada" a uma tentativa de tratamento "adequada" (isto é, intensidade suficiente de tratamento por duração suficiente) (R.M. BERMAN, M. NARASIMHAN e D.S. CHARNEY, *Depress. Anxiety*, 1997, 5, 154-164). Além disso, cerca de 20-

30% de pacientes deprimidos permanecem parcialmente ou totalmente resistentes a tratamento farmacológico incluindo tratamentos de combinação (J. ANANTH, *Psychother. Psychosom.*, 1998, 67, 61-70; R.J. CADIEUX, *Am. Fam. Physician*, 1998, 58, 2059-2062). Progressivamente, tratamento de

5 depressão resistente inclui aumento de estratégias incluindo tratamento com agentes farmacológicos tal como lítio, carbamazepina e triiodotironina e similar (M. HATZINGER e E. HOLSBOER-TRACHSLER, *Wien. Med. Wochenschr.* 1999, 149, 511-514; C.B. NEMEROFF, *Depress. Anxiety* 1996-1997, 4, 169-181; T.A. KETTER, R.M., POST, P.I. PAREKH e K. WORTHINGTON, *J. Clin. Psychiatry* 1995, 56, 471-475; R.T. JOFFE, W. Singer, A.J. LEVITT, C. MACDONALD, *Arch. Gen. Psychiatry* 1993, 50, 397-393).

Distímia é definida como um distúrbio de humor caracterizado por humor depressivo crônico por um período de pelo menos 2 anos. A distímia pode ter um curso persistente ou intermitente e o humor depressivo acontece a maior parte do dia, por mais dias do que não, e por pelo menos 2

15 anos. (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª Edição, American Psychiatric Association, 1994).

Distúrbio bipolar, por outro lado, é caracterizado por oscilações imprevisíveis no humor entre mania e depressão (distúrbio bipolar I) ou entre

20 hipomania e depressão (distúrbio bipolar II). (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª Edição, American Psychiatric Association, 1994). Uso de antidepressivo em distúrbio bipolar é geralmente intencionalmente restrito para evitar o risco de mania e o risco de ciclagem rápida induzida por antidepressivos em distúrbio bipolar (H.J. MOLLER e H. GRUNZE, *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2000, 250, 57-68; J.R. CALABRESE, D.J. RAPPORT, S.E. KIMMEL e M.D. SHELTON, *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1999, 9, S109-S112). Além disso, nenhum dos estabilizadores de humor usados em distúrbio bipolar tem eficácia antidepressiva comprovada (H.J. MOLLER e H. GRUNZE, *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2000, 250, 57-

25 68).

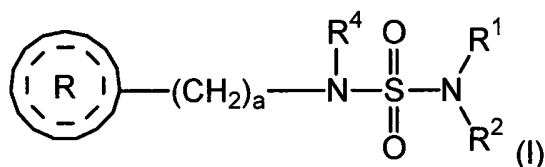
30

Permanece uma necessidade de prover um tratamento eficaz para depressão.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a um método para o tratamento de depressão compreendendo administração a um indivíduo com necessidade dele de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de

5 fórmula (I)



em que

R^1 e R^2 são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio e alquila inferior;

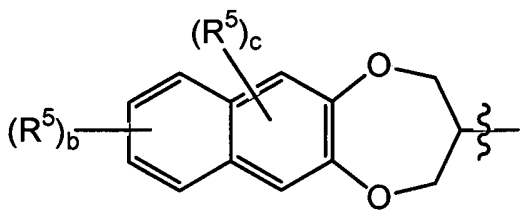
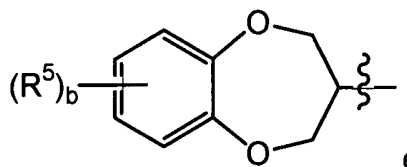
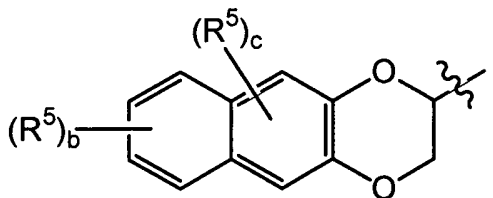
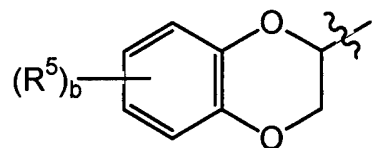
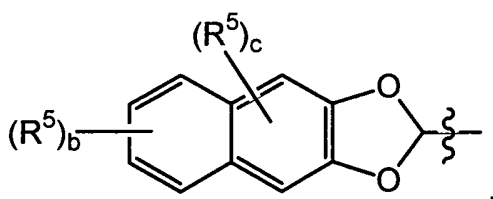
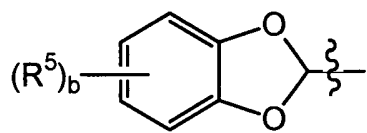
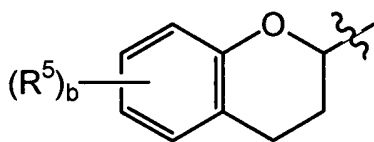
R^4 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e alquila

10 inferior;

a é um número inteiro de a partir de 1 a 2;



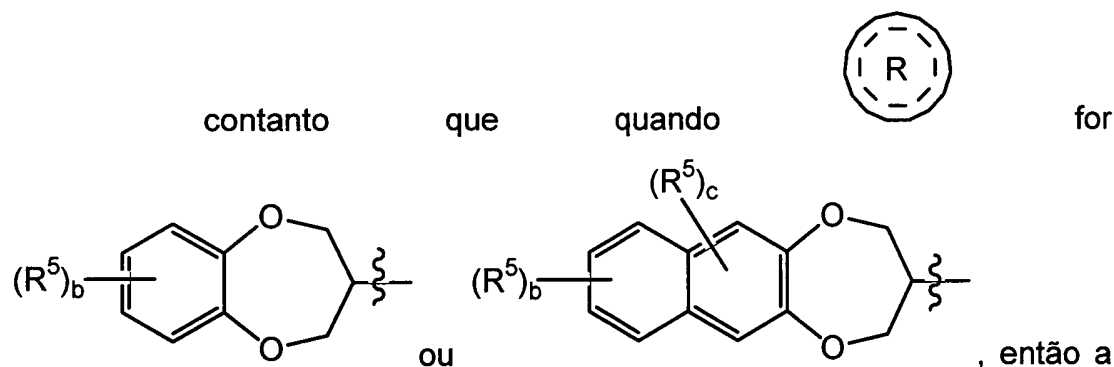
é selecionado do grupo consistindo em



e

em que b é um número inteiro de a partir de 0 a 4; e em que c é um número inteiro de a partir de 0 a 2;

cada R^5 é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, alquila inferior e nitro;

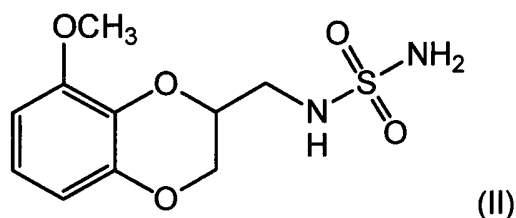


seja 1;

5

ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

A presente invenção refere-se ainda a um método para o tratamento de depressão compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade dele uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (II)



10

ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

A presente invenção refere-se ainda a um método para o tratamento de depressão compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade dele co-terapia com uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um antidepressivo e um composto de fórmula (I) ou fórmula (II) conforme aqui definido.

15

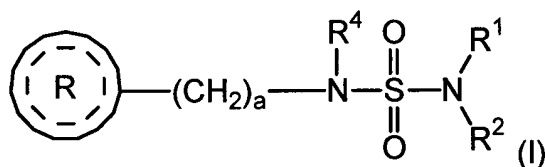
Exemplificação da invenção é um método de tratamento de distúrbio depressivo maior, depressão unipolar, depressão refratária a tratamento, depressão resistente, depressão ansiosa ou distímia compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade dele uma quantidade terapeuticamente eficaz de qualquer um dos compostos ou composições farmacêuticas descritos acima.

20

Em outro exemplo, a presente invenção refere-se a um método de tratamento de distúrbio depressivo maior, depressão unipolar, depressão refratária a tratamento, depressão resistente, depressão ansiosa ou distímia compreendendo administração a um indivíduo com necessidade dele de pelo menos um antidepressivo em combinação com qualquer um dos compostos ou composições farmacêuticas acima descritos.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a um método para o tratamento de depressão compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade dele uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I)



ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, em que , a, R¹, R² e R⁴ são conforme aqui definido. A presente invenção refere-se ainda ao tratamento de depressão compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade dele uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) ou fórmula (II) em combinação com pelo menos um antidepressivo.

Conforme aqui usado, o termo "**depressão**" deve ser definido incluir distúrbio depressivo maior (incluindo episódio único e recorrente), depressão unipolar, depressão refratária a tratamento, depressão resistente, depressão ansiosa e distímia (também referida como distúrbio distímico). Ainda, o termo "depressão" deve compreender qualquer distúrbio depressivo maior, distúrbio distímico, distúrbios de humor devido a condições médicas com características depressivas, distúrbios de humor devido a condições médicas com episódios tipo depressivo maior, distúrbios de humor induzidos por substância com características depressivas e distúrbio depressivo não de outro modo específico conforme definido por seus critérios de diagnóstico, conforme listado em *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª Edição, Text Revision, American Psychiatric Association, 2000. De

preferência, a depressão é distúrbio depressivo maior, depressão unipolar, depressão refratária a tratamento, depressão resistente ou depressão ansiosa. Com mais preferência, a depressão é distúrbio depressivo maior.

Conforme aqui usado, a menos que de outro modo mencionado, o termo "**antidepressivo**" deve significar qualquer agente farmacêutico que trate depressão. Exemplos adequados incluem, mas não estão limitados a, inibidores de mono-amina oxidase tal como fenelzina, tranilcipromina, moclobemida e similar; tricíclicos tal como imipramina, amitriptilina, desipramina, nortriptilina, doxepina, protriptilina, trimipramina, clomipramina, amoxapina e similar; tetracíclicos tal como maprotilina e similar; não-cíclicos tal como nomifensina e similar; triazolpiridinas tal como trazodona e similar; inibidores de reabsorção de serotonina tal como fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, fluvoxamina e similar; antagonistas de receptor de serotonina tal como nefazadona e similar; inibidores de reabsorção noradrenérgicos de serotonina tal como venlafaxina, milnaciprano e similar; agentes noradrenérgicos e serotoninérgicos específicos tal como mirtazapina e similar; inibidores de reabsorção de noradrenalina tal como reboxetina e similar; antidepressivos atípicos tal como bupropiona e similar; produtos naturais tal como Kava-Kava, Erva de São João e similar; suplementos de dieta tal como s-adenosilmetionina e similar; e neuropeptídeos tal como hormônio de liberação de tirotropina e similar; compostos se direcionando a receptores de neuropeptídeo tal como antagonistas de receptor de neuroquinina e similar; e hormônios tal como triiodotironina e similar. De preferência, o antidepressivo é selecionado do grupo consistindo em fluoxetina, imipramina, bupropiona, venlafaxina e sertalina.

Um versado na técnica seria capaz de prontamente determinar níveis de dosagem recomendados para fármacos antidepressivos e antipsicóticos conhecidos e/ou comercializados através de consulta a referências apropriadas tal como bulas dentro da embalagem do fármaco, orientações do FDA, o *Physician's Desk Reference* e similar.

O termo "**indivíduo**" conforme aqui usado refere-se a um animal, de preferência um mamífero, com mais preferência um humano, que tem sido o objeto de tratamento, observação ou experimento.

O termo "**quantidade terapeuticamente eficaz**" conforme aqui usado significa aquela quantidade de composto ativo ou agente farmacêutico que elicit a resposta biológica ou medicinal em um sistema de tecido, animal ou humano que está sendo buscada por um pesquisador, veterinário, médico ou outro clínico, que inclui alívio dos sintomas da doença ou distúrbio sendo tratado.

Em que a presente invenção for direcionada à co-terapia ou terapia de combinação, compreendendo administração de um ou mais composto(s) de fórmula (I) ou fórmula (II) e um ou mais antidepressivos, "quantidade terapeuticamente eficaz" deve significar aquela quantidade da combinação de agentes tomados juntos de modo que o efeito combinado elicite a resposta biológica ou medicinal desejada. Por exemplo, a quantidade terapeuticamente eficaz de co-terapia compreendendo administração de um composto de fórmula (I) ou fórmula (II) e pelo menos um antidepressivo seria a quantidade do composto de fórmula (I) ou fórmula (II) e a quantidade do antidepressivo que quando tomados juntos ou sequencialmente teriam um efeito combinado que é terapeuticamente eficaz. Ainda, será reconhecido por um versado na técnica que no caso de co-terapia com uma quantidade terapeuticamente eficaz, como no exemplo acima, a quantidade de composto de fórmula (I) ou fórmula (II) e/ou a quantidade do antidepressivo individualmente pode ou não ser terapeuticamente eficaz.

Conforme aqui usado, os termos "**co-terapia**" e "**terapia de combinação**" devem significar tratamento de um indivíduo com necessidade dele através da administração de um ou mais compostos de fórmula (I) ou fórmula (II) em combinação com um ou mais antidepressivo(s), em que o(s) composto(s) de fórmula (I) ou fórmula (II) e o(s) antidepressivos é/são administrado(s) através de qualquer meio adequado, simultaneamente, sequencialmente, separadamente ou em uma formulação farmacêutica única. Em que o(s) composto(s) de fórmula (I) ou fórmula (II) e os antidepressivo(s) for(em) administrado(s) em formas de dosagem separadas, o número de dosagens administradas por dia para cada composto pode ser igual ou diferente. O(s) composto(s) de fórmula (I) ou fórmula (II) e o(s) antidepressivo(s) pode(m) ser administrado(s) através das mesmas vias de administração ou

- diferentes. Exemplos de métodos adequados de administração incluem, mas não estão limitados a, intravenosa (iv), intramuscular (im), subcutânea (sc), transdermal e retal. Compostos podem ser também administrados diretamente ao sistema nervoso incluindo, mas não limitado a, vias de administração
5 ção intracerebral, intraventricular, intracerebroventricular, intratecal, intracis-
ternal, intraespinhal e/ou peri-espinhal através da aplicação através de agu-
lhas intracraniais ou intravertebrais e/ou cateteres com ou sem dispositivos
de bomba. O(s) composto(s) de fórmula (I) ou fórmula (II) e o(s) antidepres-
sivo(s) pode(m) ser administrado(s) de acordo com regimes simultâneos ou
10 alternados, ao mesmo tempo ou momentos diferentes durante o curso da
terapia, concomitantemente em formas divididas ou únicas.

Em uma modalidade da presente invenção está um método para o tratamento de depressão compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade dele uma combinação de um ou mais compostos de fór-
15 mula (I) ou fórmula (II) com um ou mais compostos selecionados do grupo
consistindo em inibidores de mono-amina oxidase tal como fenelzina, tranil-
cipromina, moclobemida e similar; tricíclicos tal como imipramina, amitriptili-
na, desipramina, nortriptilina, doxepina, protriptilina, trimipramina, clomipra-
mina, amoxapina e similar; tetracíclicos tal como maprotilina e similar; não-
20 cíclicos tal como nomifensina e similar; triazolpiridinas tal como trazodona e
similar; inibidores de reabsorção de serotonina tal como fluoxetina, sertrali-
na, paroxetina, citalopram, fluvoxamina, oxalato de escitalopram e similar;
antagonistas de receptor de serotonina tal como nefazadona e similar; inibi-
dores de reabsorção noradrenérgico de serotonina tal como venlafaxina,
25 milnaciprano, duloxetina e similar; agentes noradrenérgicos e serotoninérgicos
específicos tal com mirtazapina e similar; inibidores de reabsorção de nora-
drenalina tal como reboxetina e similar; antidepressivos atípicos tal como
bupropiona e similar; produtos naturais tal como Kava-Kava, Erva de São
João e similar; suplementos de dieta tal como s-adenosilmetionina e similar;
30 e neuropeptídeos tal como hormônio de liberação de tirotropina e similar;
compostos se direcionando a receptores de neuropeptídeo tal como antago-
nistas de receptor de neuroquinina e similar; e hormônios tal como triiodoti-
ronina e similar.

Em uma modalidade da presente invenção está um método para o tratamento de depressão compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade dele uma combinação de um ou mais compostos de fórmula (I) ou fórmula (II) com um ou mais compostos selecionado do grupo consistindo em inibidores de mono-amina oxidase; tricíclicos; tetracíclicos; não-cíclicos; triazolpiridinas; inibidores de reabsorção de serotonina; antagonistas de receptor de serotonina; inibidores de reabsorção noradrenérgicos de serotonina; inibidores de reabsorção noradrenérgicos de serotonina; agentes noradrenérgicos e serotoninérgicos específicos; inibidores de reabsorção de noradrenalina; antidepressivos atípicos; produtos naturais; suplementos de dieta; neuropeptídeos; compostos se direcionando a receptores de neuropeptídeo; e hormônios.

De preferência, um ou mais compostos de fórmula (I) ou fórmula (II) são administrados em combinação com um ou mais compostos selecionados do grupo consistindo em inibidores de mono-amina oxidase, tricíclicos, inibidores de reabsorção de serotonina, inibidores de reabsorção noradrenérgicos de serotonina; agentes noradrenérgicos e serotoninérgicos específicos e antidepressivos atípicos.

Com mais preferência, um ou mais compostos de fórmula (I) ou fórmula (II) são administrados em combinação com um ou mais compostos selecionados do grupo consistindo em inibidores de mono-amino oxidase, tricíclicos e inibidores de reabsorção de serotonina.

Com mais preferência, um ou mais compostos de fórmula (I) ou fórmula (II) são administrados em combinação com um ou mais compostos selecionados do grupo consistindo em inibidores de reabsorção de serotonina.

Em uma modalidade da presente invenção está um método para o tratamento de depressão compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade dele uma combinação de um ou mais compostos de fórmula (I) ou fórmula (II) com um ou mais compostos selecionados do grupo consistindo em fenelzina, tranilcipromina, moclobemida, imipramina, amitriptilina, desipramina, nortriptilina, doxepina, protriptilina, trimipramina, clomipramina, amoxapina, fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, fluvoxa-

mina, venlafaxina, milnaciprano, duloxetina, mirtazapina, bupropiona, hormônio de liberação de tirotropina e triiodotironina.

De preferência, um ou mais compostos de fórmula (I) ou fórmula (II) são administrados em combinação com um ou mais compostos selecionados do grupo consistindo em fenelzina, tranilcipromina, moclobemida, imipramina, amitriptilina, desipramina, nortriptilina, doxepina, protriptilina, trimipramina, clomipramina, amoxapina, fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, fluvoxamina, venlafaxina, milnaciprano, mirtazapina e bupropiona.

Com mais preferência, um ou mais compostos de fórmula (I) ou fórmula (II) são administrados em combinação com um ou mais compostos selecionados do grupo consistindo em fenelzina, tranilcipromina, moclobemida, imipramina, amitriptilina, desipramina, nortriptilina, doxepina, protriptilina, trimipramina, clomipramina, amoxapina, fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, escitalopram e fluvoxamina.

Com mais preferência, um ou mais compostos de fórmula (I) ou fórmula (II) são administrados em combinação com um ou mais compostos selecionados do grupo consistindo em fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram e fluvoxamina.

Em uma modalidade da presente invenção está um método para o tratamento de depressão compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade dele uma combinação de um ou mais compostos de fórmula (I) ou fórmula (II) com um ou mais compostos selecionados do grupo consistindo em neuropeptídeo tal como hormônio de liberação de tirotropina e similar; compostos se direcionando a receptores de neuropeptídeo tal como antagonistas de receptores de neuroquinina e similar; e hormônios tal como triiodotironina e similar.

Em uma modalidade da presente invenção, R^1 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e metila. Em outra modalidade da presente invenção, R^2 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e metila. Em ainda outra modalidade da presente invenção, R^1 e R^2 são, cada um, hidrogênio ou R^1 e R^2 são, cada um, metila.

Em uma modalidade da presente invenção, $-(CH_2)_a-$ é selecionado do grupo consistindo em $-CH_2-$ e $-CH_2-CH_2-$. Em outra modalidade da presente invenção $-(CH_2)_a-$ é $-CH_2-$.

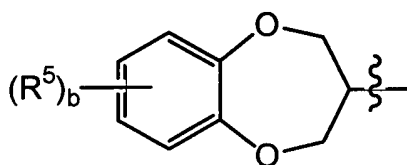
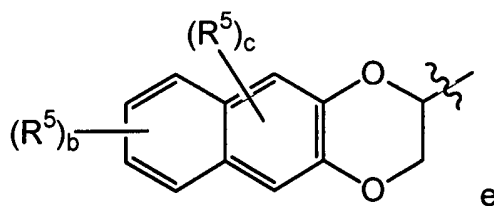
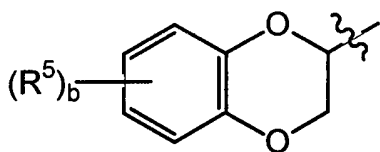
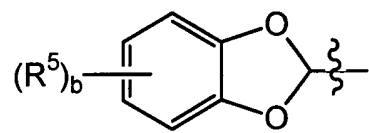
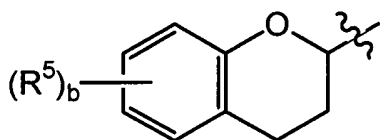
Em uma modalidade da presente invenção, R^4 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e metila, de preferência R^4 é hidrogênio.

Em uma modalidade da presente invenção a é 1.

Em uma modalidade da presente invenção, b é um número inteiro de 0 a 2. Em outra modalidade da presente invenção c é um número inteiro de 0 a 2. Em outra modalidade da presente invenção b é um número inteiro de 0 a 1. Em outra modalidade da presente invenção c é um número inteiro de 0 a 1. Em ainda outra modalidade da presente invenção a soma de b e c é um número inteiro de 0 a 2, de preferência um número inteiro de 0 a 1. Em ainda outra modalidade da presente invenção b é um número inteiro de 0 a 2 e c é 0.

15

Em uma modalidade da presente invenção,  é selecionado do grupo consistindo em



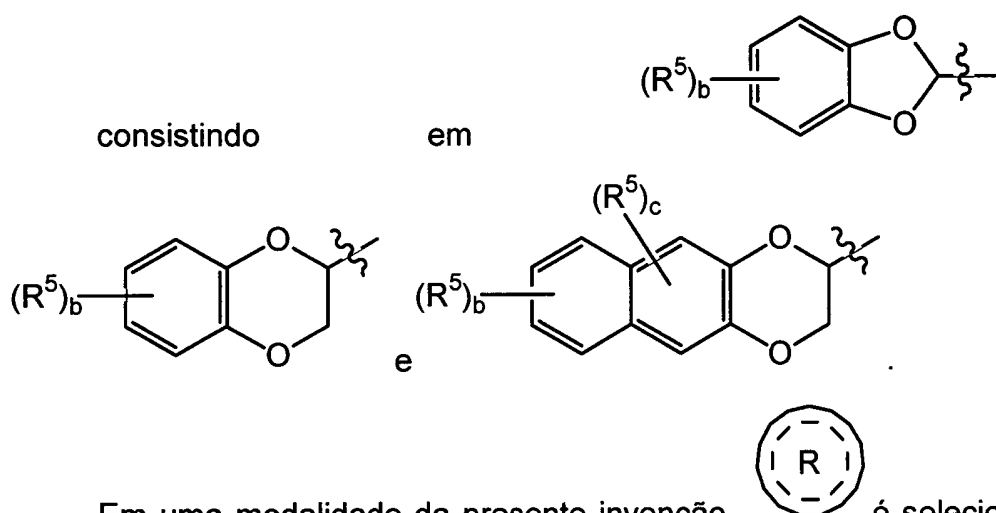
. Em outra

modalidade da presente invenção



é selecionado do

grupo



nado do grupo consistindo em 2-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila), 2-(benzo[1,3]dioxolila), 3-(3,4-diidro-benzo[1,4]dioxepinila), 2-(6-cloro-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila), 2-(6-fluor-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila), 2-(cromanila), 2-(5-fluor-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila), 2-(7-cloro-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila), 2-(6-cloro-benzo[1,3]dioxolila), 2-(7-nitro-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila), 2-(7-metil-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila), 2-(5-cloro-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila), 2-(6-bromo-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila), 2-(6,7-dicloro-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila), 2-(8-cloro-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila), 2-(2,3-diidro-nafto[2,3-b][1,4]dioxinila) e 2-(4-metil-benzo[1,3]dioxolila).

Em outra modalidade da presente invenção,  é selecionado do grupo consistindo em: 2-(benzo[1,3]dioxolila), 2-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila), 2-(6-cloro-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila), 2-(7-cloro-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila), 2-(7-metil-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila), 2-(6-bromo-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila) e 2-(6,7-dicloro-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila).

benzo[1,4]dioxinila). Em outra modalidade da presente invenção,  é selecionado do grupo consistindo em 2-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila), 2-(7-metil-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila) e 2-(6-bromo-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila).

Em uma modalidade da presente invenção, R⁵ é selecionado do grupo consistindo em halogênio e alquila inferior. Em outra modalidade da presente invenção, R⁵ é selecionado de cloro, flúor, bromo e metila.

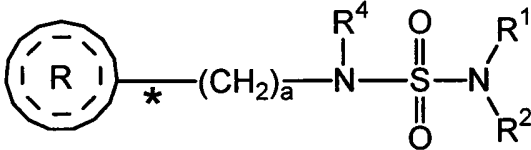
5 Em uma modalidade da presente invenção, o estereo-centro no composto de fórmula (I) está na configuração S. Em outra modalidade da presente invenção, o estereo-centro no composto de fórmula (I) está na configuração R.

Em uma modalidade da presente invenção o composto de fórmula (I) está presente como uma mistura enantiomericamente enriquecida,
10 em que a % de enriquecimento enantiomérico (%ee) é maior do que cerca de 75%, de preferência maior do que cerca de 90%, com mais preferência maior do que cerca de 95%, com mais preferência maior do que cerca de 98%.

Modalidades adicionais da presente invenção incluem aquelas
15 em que os substituintes selecionados para uma ou mais das variáveis definidas aqui (isto é, R¹, R², R³, R⁴, X-Y e A) são independentemente selecionados ser qualquer substituinte individual ou qualquer subconjunto de substituintes selecionados da lista completa conforme aqui definido.

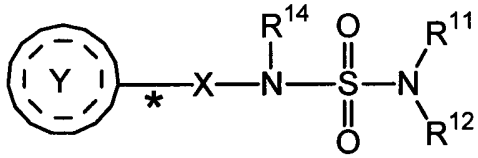
Compostos representativos da presente invenção são conforme
20 listado na Tabela 1 abaixo. Compostos adicionais da presente invenção são conforme listado na Tabela 3. Nas Tabelas 1 e 2 abaixo, a coluna com o cabeçalho "estéreo" define a configuração estereo no átomo de carbono do heterociclo ligado na ligação com estrela. Em que nenhuma designação for listada, o composto foi preparado como uma mistura de configurações estereo.
25 Em que uma designação "R" ou "S" for listada, a configuração estereo foi baseada no material de partida enantiomericamente enriquecido.

Tabela 1: Compostos Representativos de Fórmula (I)

						
No. de ID		Estéreo	(CH ₂) _a	NR ⁴	R ¹	R ²
1	2-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila)		CH ₂	NH	H	H
2	2-(benzo[1,3]dioxolila)		CH ₂	NH	H	H
3	3-(3,4-diidro-2H-benzo[1,4]dioxepinila)		CH ₂	NH	H	H
4	2-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila)	S	CH ₂	NH	H	H
5	2-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila)	R	CH ₂	NH	H	H
6	2-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila)		CH ₂	NH	metila	metila
7	2-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila)		CH ₂	N(CH ₃)	H	H
8	2-(6-cloro-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila)	S	CH ₂	NH	H	H
9	2-(6-fluoro-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila)	S	CH ₂	NH	H	H
10	2-(cromanila)		CH ₂	NH	H	H
13	2-(5-fluor-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila)	S	CH ₂	NH	H	H
14	2-(7-cloro-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila)	S	CH ₂	NH	H	H
15	2-(6-cloro-benzo[1,3]dioxolila)		CH ₂	NH	H	H
16	2-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila)		CH ₂ CH ₂	NH	H	H
18	2-(7-nitro-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila)	S	CH ₂	NH	H	H
19	2-(7-metil-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila)	S	CH ₂	NH	H	H
20	2-(5-cloro-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila)	S	CH ₂	NH	H	H
22	2-(8-metoxi-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila)	S	CH ₂	NH	H	H

24	2-(6-bromo-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila)	S	CH ₂	NH	H	H
29	2-(6,7-dicloro-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila)	S	CH ₂	NH	H	H
30	2-(8-cloro-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila)	S	CH ₂	NH	H	H
33	2-(2,3-diidro-nafto[2,3-b][1,4]dioxinila)	S	CH ₂	NH	H	H
35	2-(4-metil-benzo[1,3]dioxolila)		CH ₂	NH	H	H

Tabela 2: Compostos Adicionais da presente invenção

						
No. de ID		Estéreo	X	NR ¹⁴	R ¹¹	R ¹²
23	2-(5-metoxi-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila)	S	CH ₂	NH	H	H
26	2-(6-metilcarbonil-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila)	S	CH ₂	NH	H	H
32	2-(6-metoxicarbonil-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila)	S	CH ₂	NH	H	H
34	2-(6-hidroximetil-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila)	S	CH ₂	NH	H	H
36	2-(7-amino-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila)	S	CH ₂	NH	H	H

Conforme aqui usado, a menos que de outro modo indicado, **"halogênio"** deve significar cloro, bromo, flúor e iodo.

5 Conforme aqui usado, a menos que de outro modo indicado, o termo **"alquila"** seja usado sozinho ou como parte de um grupo substituinte, inclui cadeias retas e ramificadas. Por exemplo, radicais alquila incluem metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, t-butila, pentila e similar. A menos que de outro modo mencionado, **"inferior"** quando usado

10 com alquila significa uma composição de cadeia de carbono de 1-4 átomos de carbono.

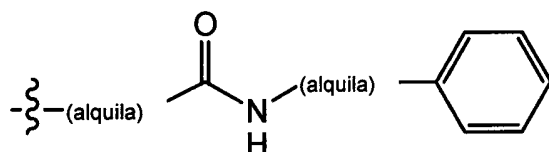
Conforme aqui usado, a menos que de outro modo mencionado, "**alcóxi**" deve significar um radical oxigênio éter dos grupos alquila de cadeia reta ou ramificada acima descritos. Por exemplo, metóxi, etóxi, n-propóxi, sec-butóxi, t-butóxi, n-hexilóxi e similar.

- 5 Conforme aqui usado, o sinal "*" deve significar a presença de um centro estereogênico.

- Quando um grupo particular é "**substituído**" (por exemplo, alquila, arila, etc), este grupo pode ter um ou mais substituintes, de preferência de um a cinco substituintes, com mais preferência de a partir de um a três substituintes, com mais preferência de um a dois substituintes, independentemente selecionados da lista de substituintes.

Com referência a substituintes, o termo "**independentemente**" significa que quando mais de um de tais substituintes for possível, tais substituintes podem ser iguais ou diferentes um dos outros.

- 15 Sob a nomenclatura padrão usada em todo o relatório, a porção terminal da cadeia lateral designada é descrita primeiro, seguido pela funcionalidade adjacente com relação ao ponto de ligação. Então, por exemplo, substituinte "fenil-alquil-amino-carbonil-alquila" refere-se a um grupo da fórmula



- 20 Abreviações usadas no relatório, particularmente os Esquemas e Exemplos, são como segue:

DCC	=	Diciclo-hexil Carbodiimida
DCE	=	Dicloroetano
DCM	=	Diclorometano
DIPEA ou DIEA	=	Diisopropiletilamina
DMF	=	N,N-Dimetilformamida
DMSO	=	Dimetilsulfóxido
EDC	=	Etilcarbodiimida
Et ₃ N ou TEA	=	Trietilamina
Et ₂ O	=	Éter de dietila

EA ou EtOAc	=	Acetato de etila
EtOH	=	Etanol
IPA	=	2-propanol
Hept	=	Heptano
HOBT	=	1-Hidroxibenzotriazol
HPLC	=	Cromatografia Líquida de Alta Pressão
LAH	=	Hidreto de Alumínio Lítio
M ou MeOH	=	Metanol
RMN	=	Ressonância Magnética Nuclear
Pd-C	=	Catalisador de Paládio sobre Carbono
RP HPLC	=	Cromatografia Líquida de Alta Pressão de Fase Reversa
TA ou ta	=	Temperatura ambiente
TEA	=	Trietilamina
TFA	=	Ácido Trifluoracético
THF	=	Tetraidrofurano
TLC	=	Cromatografia de Camada Fina

Em que os compostos de acordo com a presente invenção tiverem pelo menos um centro quiral, eles podem então existir como enantiômeros. Em que os compostos possuírem dois ou mais centros quirais, eles podem adicionalmente existir como diastereômeros. Deve ser compreendido que todos tais isômeros e misturas deles são compreendidos dentro do escopo da presente invenção. Ainda, algumas das formas cristalinas para os compostos podem existir como polimorfos e como tal pretendem ser incluídos na presente invenção. Ainda, alguns dos compostos podem formar solvatos com água (isto é, hidratos) ou solventes orgânicos comuns, e tais solvatos são também pretendidos estar compreendidos dentro do escopo da presente invenção.

Para uso em medicina, os sais dos compostos da presente invenção referem-se a "**sais farmaceuticamente aceitáveis não-tóxicos**". Outros sais podem, no entanto, ser úteis na preparação de compostos de acordo com a presente invenção ou de seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Sais farmaceuticamente aceitáveis adequados dos compostos incluem sais de adi-

ção ácidos que podem, por exemplo, ser formados misturando uma solução do composto com uma solução de um ácido farmacologicamente aceitável tal como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido málico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbônico ou ácido fosfórico. Ainda, em que os compostos da invenção carregarem uma porção ácida, seus sais farmacologicamente aceitáveis adequados podem incluir sais de metal alcalino, por exemplo, sais de sódio ou potássio; sais de metal alcalino-terroso, por exemplo, sais de cálcio ou magnésio; e sais formados com ligantes orgânicos adequados, por exemplo, sais de amônio quaternário. Então, sais farmacologicamente aceitáveis representativos incluem o que segue:

acetato, benzenossulfonato, benzoato, bicarbonato, bissulfato, bitartrato, borato, brometo, edetato de cálcio, camsilato, carbonato, cloreto, clavulanato, citrato, bicloridrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromidrato, cloridrato, hidroxinaftoato, iodeto, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbrometo, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amônio de N-metilglucamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietiodeto e valerato.

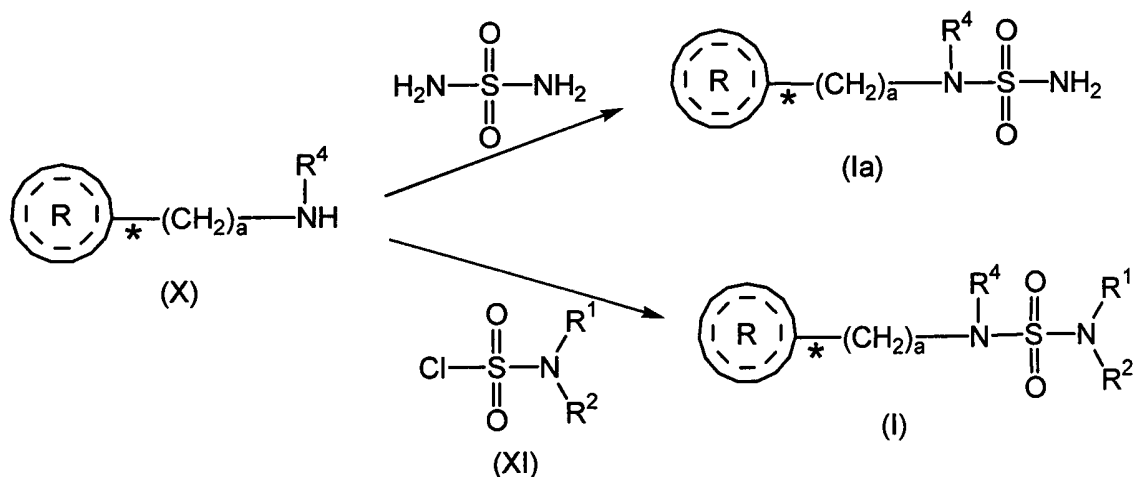
Ácidos e bases representativos que podem ser usados na preparação de sais farmacologicamente aceitáveis incluem o que segue:

ácidos incluindo ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, amino ácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspartico, ácido benzenossulfônico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfônico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfônico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinâmico, ácido cítrico, ácido ciclâmico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 2-hidroxi-etanossulfônico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoeptônico, ácido D-glucônico, ácido D-glucorônico, ácido L-glutâmico, ácido α -oxoglutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromídrico, ácido clorídrico, áci-

do (+)-L-láctico, ácido (±)-DL-láctico, ácido lactobiônico, ácido maléico, ácido (-)-L-málico, ácido malônico, ácido (±)-DL-mandélico, ácido metanossulfônico, ácido naftaleno-2-sulfônico, ácido naftaleno-1,5-dissulfônico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oléico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutâmico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tânico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociânico, ácido p-toluenossulfônico e ácido undecilênico; e

bases incluindo amônia, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de cálcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilenodiamina, N-metil-glucamina, hidrabramina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnésio, 4-(2-hidroxi-etil)-morfolina, piperazina, hidróxido de potássio, 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina, amina secundária, hidróxido de sódio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinco.

Compostos de fórmula (I) podem ser preparados de acordo com o processo mostrado no Esquema 1.



Esquema 1

Deste modo, um composto adequadamente substituído de fórmula (X), um composto conhecido ou composto preparado através de métodos conhecidos, é reagido com sulfamida, um composto conhecido, de preferência em que a sulfamida está presente em uma quantidade na faixa de cerca de 2 a cerca de 5 equivalentes, em um solvente orgânico tal como THF, dioxana e similar, de preferência em uma temperatura elevada na faixa de cerca de 50°

C a cerca de 100° C, com mais preferência por volta da temperatura de refluxo, para dar o composto correspondente de fórmula (Ia).

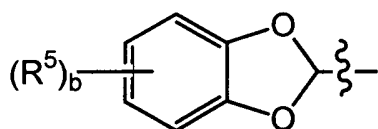
Alternativamente, um composto adequadamente substituído de fórmula (X), um composto conhecido ou composto preparado através de métodos conhecidos, é reagido com um composto adequadamente substituído de fórmula (XI), um composto conhecido ou composto preparado através de métodos conhecidos, na presença de uma base tal como TEA, DIPEA, piridina e similar, em um solvente orgânico tal como DMF, DMSO e similar, para dar o composto correspondente de fórmula (I).

10

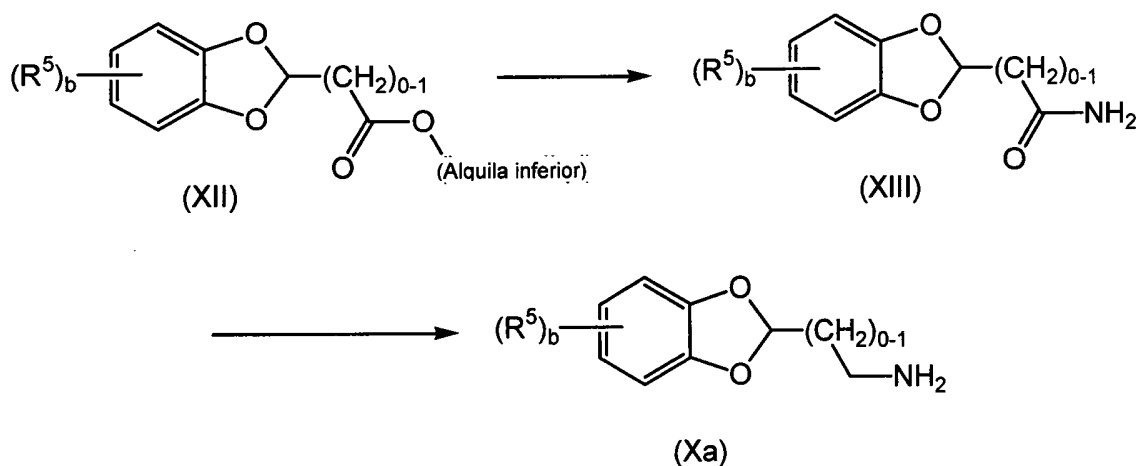
Compostos de fórmula (X) em que



é



podem ser preparados de acordo com o processo mostrado no Esquema 2.



Esquema 2

15

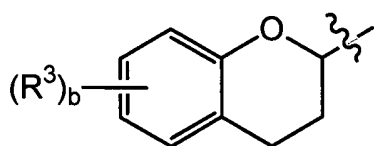
Deste modo, um composto adequadamente substituído de fórmula (XII), um composto conhecido ou um composto preparado através de método conhecido (por exemplo, conforme descrito no Esquema 3 acima), é reagido com NH_4OH , um composto conhecido, opcionalmente em um solvente orgânico tal como acetonitrila, e similar, para dar o composto correspondente de fórmula (XIII).

20

O composto de fórmula (XIII) é reagido com um agente de redução adequadamente selecionado, tal como LAH, e similar, em um solvente orgânico tal como THF, éter de dietila, e similar, para dar o composto correspondente de fórmula (Xa).

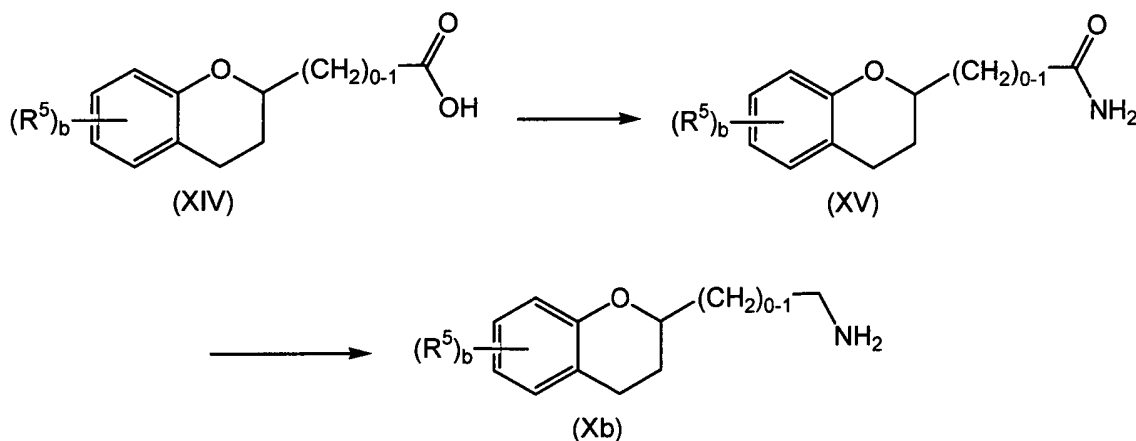
5

Compostos de fórmula (X) em que  é selecionado de



podem ser preparados de acordo com

o processo mostrado no Esquema 3.

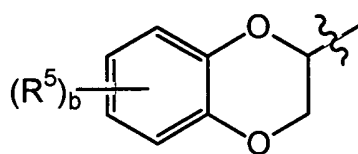


Esquema 3

Deste modo, um composto adequadamente substituído de fórmula (XIV), um composto conhecido ou composto preparado através de métodos conhecidos, é reagido com NH_4OH , na presença de um agente de acoplamento tal como DCC, e similar, opcionalmente em um solvente orgânico tal como acetonitrila, e similar, para dar o composto correspondente de fórmula (XV).

O composto de fórmula (XV) é reagido com um agente de redução adequadamente selecionado, tal como LAH, e similar, em um solvente orgânico tal como THF, éter de dietila, e similar, para dar o composto correspondente de fórmula (Xb).

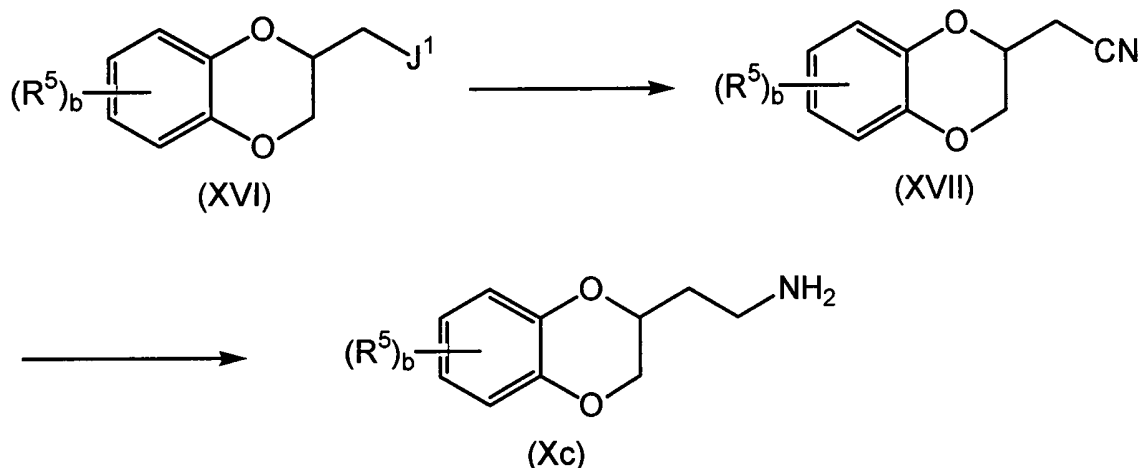
Compostos de fórmula (X) em que  é selecionado de



e em que a é 2 podem ser prepara-

dos de acordo com o

processo mostrado no Esquema 4.



Esquema 4

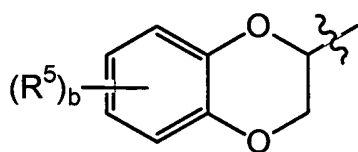
- 5 Deste modo, um composto adequadamente substituído de fórmula (XVI) em que J^1 é um grupo de saída adequado tal como Br, Cl, toсила, mesila, trifila e similar, um composto conhecido ou composto preparado através de métodos conhecidos (por exemplo, através da ativação do composto correspem quente em que J^1 é OH), é reagido com uma cianida tal como cianida de potássio, cianida de sódio e similar, em um solvente orgânico tal como DMSO, DMF, THF e similar, para dar o composto correspem quente de fórmula (XVII).
- 10

- O composto de fórmula (XVII) é reduzido de acordo com métodos conhecidos, por exemplo, reagindo com um agente de redução adequado tal como LAH, borano, e similar, para dar o composto correspem quente de fórmula (Xc).
- 15

Compostos de fórmula (X) em que



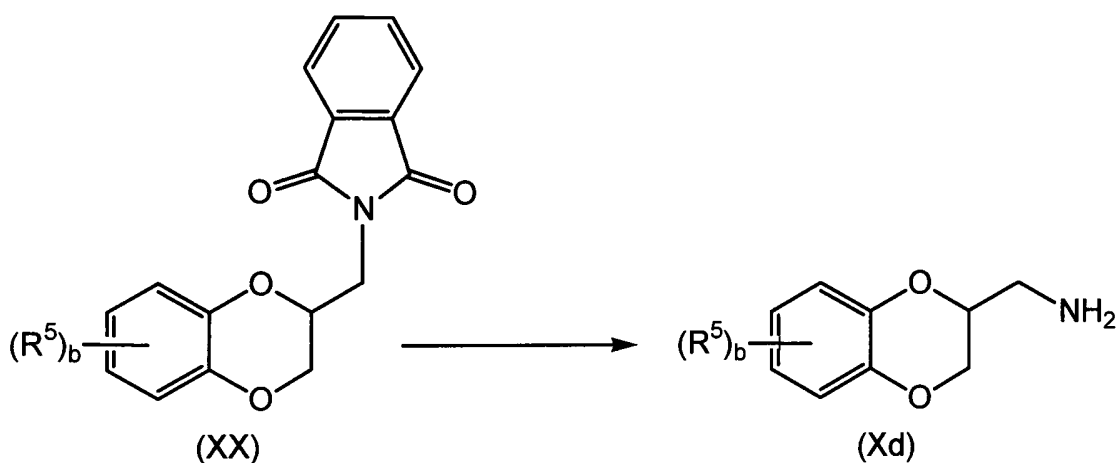
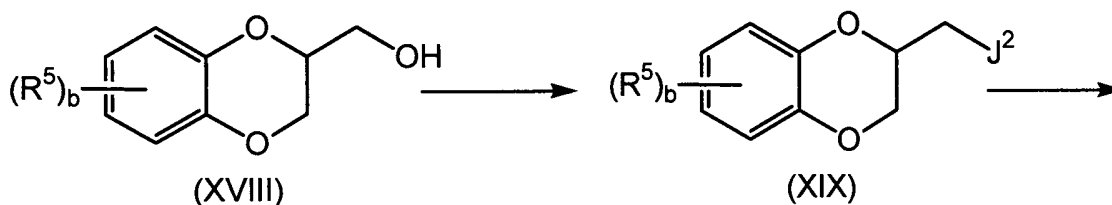
é selecionado de



e em que a é 1 podem ser preparados

de acordo com o

processo mostrado no Esquema 5.



Esquema 5

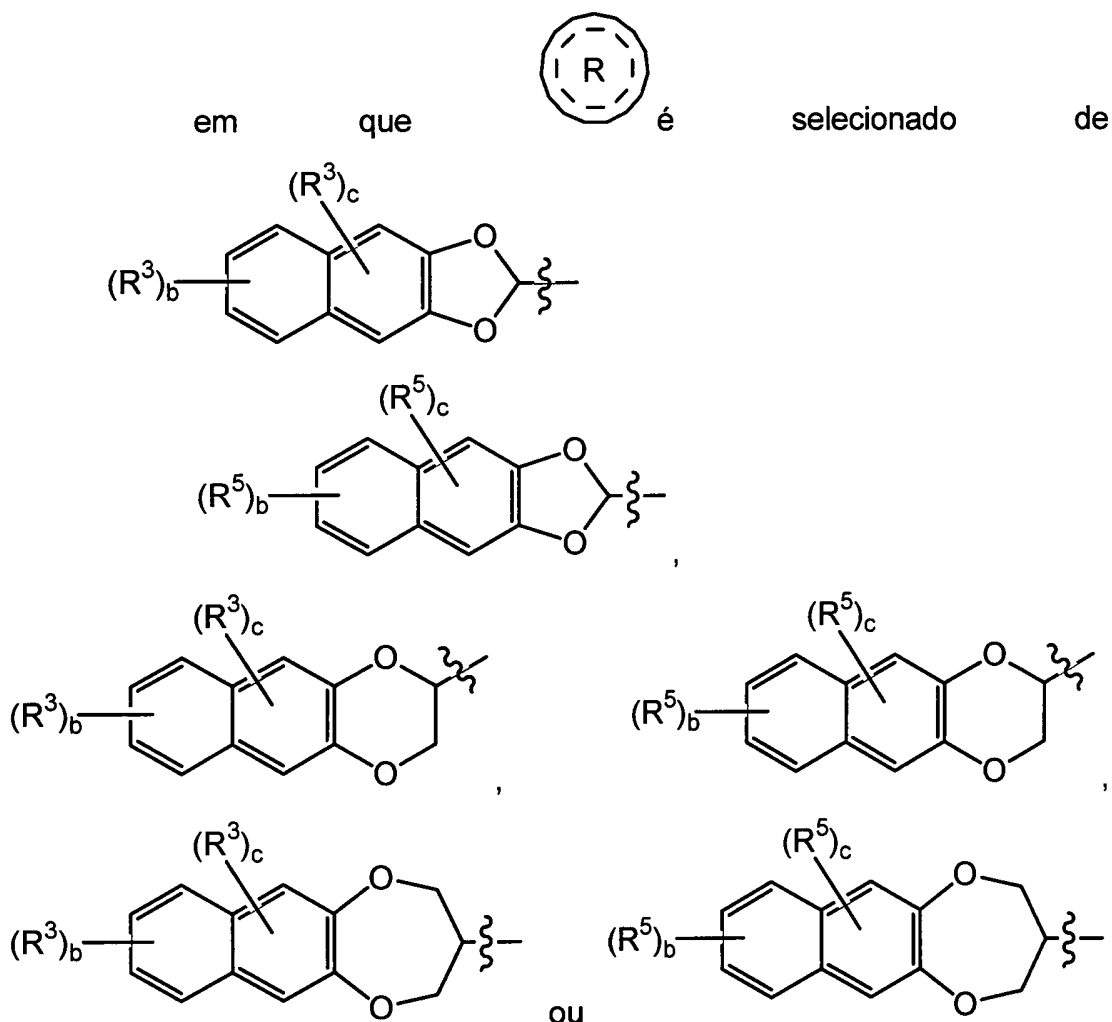
Deste modo, um composto adequadamente substituído de fórmula (XVIII), um composto conhecido ou composto preparado através de métodos conhecidos, é ativado de acordo com método conhecido, para dar o composto correspondente de fórmula (XIX), em que J^2 é um grupo de saída adequado, tal como tosilato, Cl, Br, I, mesilato, triflato e similar.

O composto de fórmula (XIX) é reagido com um sal de ftalimida tal como ftalimida de potássio, ftalimida de sódio e similar, em um solvente orgânico tal como DMF, DMSO, acetonitrila e similar, de preferência em uma temperatura elevada na faixa de a partir de 50° C a cerca de 200° C, com mais preferência, por volta da temperatura de refluxo, para dar o composto correspondente de fórmula (XX).

O composto de fórmula (XX) é reagido com N_2H_4 , um composto conhecido, em um solvente orgânico tal como etanol, metanol e similar, de preferência, em uma temperatura elevada na faixa de a partir de cerca de 50° C a

cerca de 100° C, com mais preferência, por volta da temperatura de refluxo, e similar, para dar o composto correspondente de fórmula (Xd).

Um versado na técnica vai reconhecer que compostos de fórmula (X)



podem ser similarmente preparados de acordo com métodos conhecidos ou, por exemplo, de acordo com os processos mostrados nos Esquemas 2 a 5, através de seleção e substituição dos materiais de partida benzofundidos pelos compostos fundidos à naftila correspondentes.

- 5 Um versado na técnica vai reconhecer ainda que em que um único enantiômero (ou uma mistura de enantiômeros em que um enantiômero é enriquecido) de um composto de fórmula (X) for desejado, os processos acima conforme descrito nos Esquemas 1 a 5 podem ser aplicados substituindo o material de partida apropriado pelo enantiômero único correspondente (ou
- 10 mistura de enantiômeros em que um enantiômero é enriquecido).

Um versado na técnica vai reconhecer que em que uma etapa de reação da presente invenção puder ser realizada em uma variedade de solventes ou sistemas de solvente, a dita etapa de reação pode ser também realizada em uma mistura de solventes ou sistemas de solvente adequados.

5 Em que os processos para a preparação dos compostos de acordo com a invenção derem origem à mistura de estereoisômeros, esses isômeros podem ser separados através de técnicas convencionais tal como cromatografia preparativa. Os compostos podem ser preparados em forma racêmica, ou enantiômeros individuais podem ser preparados ou através de
10 síntese enantioespecífica ou através de separação. Os compostos podem, por exemplo, ser separados em seus enantiômeros componentes através de técnicas padrão, tal como a formação de pares diastereoméricos através de formação de sal com um ácido opticamente ativo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico e/ou ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico seguido por cristalização fracional
15 e regeneração da base livre. Os compostos podem ser também separados através da formação de ésteres ou amidas diastereoméricos, seguido por separação cromatográfica e remoção do auxiliar quiral.

Alternativamente, os compostos podem ser separados usando uma coluna de HPLC quiral.

20 Durante qualquer um dos processos para a preparação de compostos da presente invenção, pode ser necessário e/ou desejável proteger grupos sensíveis ou reativos em qualquer uma das moléculas de interesse. Isto pode ser conseguido por meio de quaisquer grupos de proteção convencionais, tal como aqueles descritos em Protective Group in Organic Chemistry, Ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; e T.W. Greene & P.G.M. Wuts,
25 Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Os grupos de proteção podem ser removidos em um estágio subsequente convencional usando métodos conhecidos da técnica.

30 A presente invenção compreende ainda composições farmacêuticamente aceitáveis contendo um ou mais compostos de fórmula (I) com um carreador farmacêuticamente aceitável. Composições farmacêuticas contendo um ou mais dos compostos da invenção descritos aqui como o ingrediente ativo podem ser preparadas misturando intimamente o composto ou compostos

com um carreador farmacêutico de acordo com técnicas de composição farmacêutica convencionais. O carreador pode tomar uma ampla variedade de formas dependendo da via de administração desejada (por exemplo, parenteral, oral). Então para preparações orais líquidas tal como suspensões, elixires ou soluções, carreadores e aditivos adequados incluem água, glicóis, óleos, álcoois, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizadores, agentes de coloração e similar; para preparações orais sólidas, tal como pós, cápsulas e comprimidos, carreadores e aditivos adequados incluem amidos, açúcares, diluentes, agentes de granulação, lubrificantes, ligantes, agentes desintegrantes e similar. Preparações orais sólidas podem ser também revestidas com substâncias tal como açúcares ou ser revestidas entéricas de modo a modular o sítio de absorção principal. Para administração parenteral, o carreador vai geralmente consistir em água estéril e outros ingredientes podem ser adicionados para aumentar a solubilidade ou preservação. Suspensões ou soluções injetáveis podem ser também preparadas utilizando carreadores aquosos junto com aditivos apropriados.

Para preparar as composições farmacêuticas da presente invenção, um ou mais compostos da presente invenção como o ingrediente ativo são misturados intimamente com um carreador farmacêutico de acordo com técnicas de composição farmacêutica convencionais, carreador que pode tomar uma ampla variedade de formas dependendo da forma de preparação desejada para administração, por exemplo, oral ou parenteral tal como intramuscular. Na preparação das composições em forma de dosagem oral, qualquer um dos meios farmacêuticos comuns pode ser empregado. Então, para preparações orais líquidas, tal como, por exemplo, suspensões, elixires e soluções, carreadores e aditivos adequados incluem água, glicóis, óleos, álcoois, agentes aromatizantes, conservantes, agentes de coloração e similar; para preparações orais sólidas tal como, por exemplo, pós, cápsulas, *caplets*, *cápsulas de gel* e comprimidos, carreadores e aditivos adequados incluem amidos, açúcares, diluentes, agentes de granulação, lubrificantes, ligantes, agentes de desintegração e similar. Por causa de sua facilidade de administração, comprimidos e cápsulas representam a forma unitária de dosagem oral mais vantajosa, caso em que carreadores farmacêuticos sólidos são obviamente

empregados. Se desejado, os comprimidos podem ser revestidos com açúcar ou revestidos entéricos através de técnicas padrão. Para parenterais, o carreador vai geralmente compreender água estéril, embora outros ingredientes, por exemplo, para propósitos tal como auxiliar de solubilidade ou para preservação, possam ser incluídos. Suspensões injetáveis podem ser também preparadas, caso em que carreadores líquidos, agentes de suspensão e similar adequados podem ser empregados. As presentes composições farmacêuticas vão conter, por unidade de dosagem, por exemplo, comprimido, cápsula, pó, injeção, colher de chá e similar, uma quantidade do ingrediente ativo necessária para aplicar uma dose eficaz conforme acima descrito. A presente composição farmacêutica vai conter, por unidade de dosagem unitária, por exemplo, comprimido, cápsula, pó, injeção, supositório, colher de chá e similar, de a partir de cerca de 0,1-1000 mg e pode ser dada em uma dosagem de a partir de cerca de 0,01-200,0 mg/kg/dia, de preferência de a partir de cerca de 0,1 a 100 mg/kg/dia, com mais preferência de a partir de cerca de 0,5-50 mg/kg/dia, com mais preferência de a partir de cerca de 1,0-25,0 mg/kg/dia ou qualquer faixa dela. As dosagens, no entanto, podem ser variadas dependendo da necessidade dos pacientes, da severidade da condição sendo tratada e do composto sendo empregado. O uso ou de administração diária ou dosagem pós-periódica pode ser empregado.

De preferência essas composições estão em formas de dosagem unitárias de tais como comprimidos, pílulas, cápsulas, pós, grânulos, soluções ou suspensões parenterais estéreis, *sprays* aerossóis ou líquidos medidos, gotas, ampolas, dispositivos autoinjetores ou supositórios; para administração oral, parenteral, intranasal, sublingual ou retal ou para administração através de inalação ou insuflação. Alternativamente, a composição pode ser apresentada em uma forma adequada para administração uma vez por semana ou uma vez por mês; por exemplo, um sal insolúvel do composto ativo, tal como o sal de decanoato, pode ser adaptado para prover uma preparação depósito para injeção intramuscular. Para preparação de composições sólidas tal como comprimidos, o ingrediente ativo principal é misturado com um carreador farmacêutico, por exemplo, ingredientes de formação de comprimido convencionais tal como amido de milho, lactose, sacarose, sorbitol, talco, ácido esteárico.

co, estearato de magnésio, fosfato dicálcio ou gomas, e outros diluentes farmacêuticos, por exemplo, água, para formar uma composição de pré-formulação sólida contendo uma mistura homogênea de um composto da presente invenção ou um seu sal farmacêuticamente aceitável. Quando se referindo a essas composições de pré-formulação como homogêneas, se quer dizer que o ingrediente ativo é disperso uniformemente em toda a composição de modo que a composição pode ser prontamente subdividida em formas de dosagem igualmente eficazes tal como comprimidos, pílulas e cápsulas. Esta composição de pré-formulação sólida é então subdividida em formas de dosagem unitárias do tipo acima descrito contendo de a partir de 0,1 a cerca de 1000 mg do ingrediente ativo da presente invenção. Os comprimidos ou pílulas da nova composição podem ser revestidos ou de outro modo compostos para proverem uma forma de dosagem dando a vantagem de ação prolongada. Por exemplo, o comprimido ou pílula pode compreender um componente de dosagem interno e um de dosagem externo, o último estando na forma de um envelope sobre o primeiro. Os dois componentes podem ser separados por uma camada entérica que serve para resistir à desintegração no estômago e permite que o componente interno passe intacto para o duodeno ou seja retardado na liberação. Uma variedade de material pode ser usada para tais camadas e revestimentos entéricos, tais materiais incluindo vários ácidos poliméricos com materiais tal como goma-laca, álcool cetílico e acetato de celulose.

As formas líquidas em que as novas composições da presente invenção podem ser incorporadas para administração oralmente ou através de injeção incluem soluções aquosas, xaropes adequadamente aromatizados, suspensões aquosas ou oleosas e emulsões aromatizadas com óleos comestíveis tal como óleo de semente de algodão, óleo de sésamo, óleo de coco ou óleo de amendoim, bem como elixires e veículos farmacêuticos similares. Agentes de dispersão ou suspensão adequados para suspensões aquosas incluem gomas sintéticas e naturais tal como tragacanto, acácia, alginato, dextrano, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, polivinilpirrolidona ou gelatina.

O método de tratamento de depressão descrito na presente invenção pode também ser realizado usando uma composição farmacêutica

compreendendo qualquer um dos compostos conforme aqui definido e um carreador farmacêuticamente aceitável. A composição farmacêutica pode conter entre cerca de 0,1 mg e 1000 mg, de preferência cerca de 50 a 500 mg, do composto, e pode ser constituída em qualquer forma adequada para o modo de administração selecionado. Carreadores incluem excipientes farmacêuticos necessários e inertes, incluindo, mas não limitado a, ligantes, agentes de suspensão, lubrificantes, aromatizantes, adoçantes, conservantes, corantes e revestimentos. Composições adequadas para administração oral incluem formas sólidas tal como pílulas, comprimidos, *caplets*, cápsulas (cada uma incluindo formulações de liberação imediata, liberação temporizada e liberação sustentada), grânulos, e pós, e formas líquidas, tal como soluções, xaropes, elixires, emulsões e suspensões. Formas úteis para administração parenteral incluem soluções, emulsões e suspensões estéreis.

Vantajosamente, os compostos da presente invenção podem ser administrados em uma dose diária única ou a dosagem diária total pode ser administrada em doses divididas de duas, três ou quatro vezes por dia. Ainda, os compostos para a presente invenção podem ser administrados em forma intranasal através de uso tópico de veículos intranasais adequados ou através de emplastos para a pele transdermais bem conhecidos daqueles de habilidade comum na técnica. Para ser administrada na forma de um sistema de aplicação transdermal, a administração da dosagem vai, com certeza, ser contínua ao invés de intermitente durante o regime de dosagem.

Por exemplo, para administração oral na forma de um comprimido ou cápsula, o componente de fármaco ativo pode ser combinado com um carreador inerte farmacêuticamente aceitável não-tóxico, oral, tal como etanol, glicerol, água e similar. Além disso, quando desejado ou necessário, ligantes, lubrificantes, agentes de desintegração e agentes de coloração adequados podem ser incorporados à mistura. Ligantes adequados incluem, sem limitação, amido, gelatina, açúcares naturais tal como glicose ou beta-lactose, adoçantes de milho, gomas naturais e sintéticas tal como acácia, tragacanto ou oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio e similar. Densintegradores incluem, sem limitação, amido, metil celulose, agar, bentonita, goma xantano e similar.

As formas líquidas em agentes de suspensão ou dispersão adequadamente aromatizados tal como as gomas sintéticas e naturais, por exemplo, tragacanto, acácia, metil-celulose e similar. Para administração parenteral, suspensões e soluções estéreis são desejadas. Preparações isotônicas que
5 geralmente contêm conservantes adequados são empregadas quando administração intravenosa é desejada.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados em qualquer uma das composições acima e de acordo com regimes de dosagem estabelecidos na técnica sempre que tratamento de depressão for requere-
10 rido.

A dosagem diária dos produtos pode ser variada em uma ampla faixa de a partir de 0,01 a 200 mg/kg por humano adulto por dia. Para administração oral, as composições são de preferência providas na forma de comprimidos contendo 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100,
15 150, 200, 250, 500 e 1000 miligramas do ingrediente ativo para o ajuste sintomático da dosagem ao paciente a ser tratado. Uma quantidade eficaz do fármaco é geralmente fornecida em um nível de dosagem de a partir de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 200 mg/kg de peso do corpo por dia. De preferência a faixa é de a partir de cerca de 0,1 a cerca de 100,0 mg/kg de peso do corpo
20 por dia, com mais preferência de a partir de cerca de 0,5 mg/kg a cerca de 50 mg/kg, com mais preferência de a partir de cerca de 1,0 a cerca de 25,0 mg/kg de peso do corpo por dia. Os compostos podem ser administrados em um regime de 1 a 4 vezes por dia.

Dosagens ótimas a serem administradas podem ser prontamente
25 determinadas por aqueles versados na técnica e vão variar com o composto particular usado, o modo de administração, a resistência da preparação, o modo de administração e o avanço da condição de doença. Ainda, fatores associados com o paciente particular sendo tratado, incluindo idade do paciente, peso, dieta e tempo de administração, vão resultar na necessidade de ajustar as
30 dosagens.

Um versado na técnica vai reconhecer que ambos testes *in vivo* e *in vitro* usando modelos de célula e/ou animal adequados, conhecidos e ge-

almente aceitos são previsivos da habilidade de um composto de teste em tratar ou prevenir um dado distúrbio.

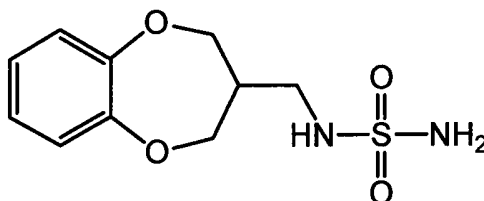
Um versado na técnica vai reconhecer ainda que testes clínicos humanos incluindo testes primeiro-em-humano, ajuste e eficácia de dose, em
5 pacientes saudáveis e/ou aqueles sofrendo de um dado distúrbio podem ser completados de acordo com métodos bem conhecidos nas técnicas clínica e médica.

Os Exemplos que seguem são mostrados para auxiliar na compreensão da invenção e não pretendem e não devem ser considerados limitar
10 de modo algum a invenção mostrada nas reivindicações que seguem.

Exemplo 1

((3,4-Diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-3-il)metil)sulfamida

(Composto Nº 3)



Catecol (5,09 g, 46,2 mmoles) e carbonato de potássio foram
15 combinados em acetonitrila e aquecidos para refluxo por uma hora. 2-Clorometil-3-cloro-1-propeno (5,78 g, 46,2 mmoles) foi adicionado e a reação foi continuada em refluxo por 24 horas. A solução foi esfriada para temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi diluído com água e extraído com éter de dietila (3 x). A solução orgânica combinada foi seca em
20 MgSO₄ e concentrada. Cromatografia (éter de etila a 2% em hexano) deu 3-metileno-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina como um óleo incolor.

MS (ESI): 163,2 (M+H⁺)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 6,94 (m, 4H), 5,07 (s, 2H), 4,76 (s, 4H).

25 3-metileno-3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina (5,00 g, 30,8 mmoles) foi dissolvida em THF seco (100 mL). Borano-THF (1,0 M em THF, 10,3 mL) foi adicionado a 0° C. A reação foi agitada em TA por 5 horas. Ácido aminossulfônico (6,97 g, 61,6 mmoles) foi adicionado. A reação foi aquecida para refluxo da noite para o dia. A reação foi esfriada para temperatura

ambiente e hidróxido de sódio aquoso (3,0 M, 100 mL) foi adicionado. A solução foi extraída com acetato de etila (3 x 100 mL). A solução orgânica combinada foi seca em MgSO_4 . A solução foi concentrada sob vácuo e purificada através de cromatografia (metanol a 2% a 8% em diclorometano) para dar ((3,4-diidro-2H-benzo[1,4]dioxepin-3-il)metil)amina como um óleo incolor.

MS (ESI): 180,1 ($\text{M}+\text{H}^+$)

^1H RMN (300 MHz, DMSO), δ : 6,92 (m, 4H), 4,21 (m, 2H), 4,07 (m, 2H), 3,33 (amplo, 2H), 3,16 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 2,72 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 2,30 (m, 1H).

((3,4-Diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-3-il)metil)amina (2,90 g, 16,2 mmoles) e sulfamida (3,11 g, 32,4 mmoles) foram combinadas em dioxana seca (60 ml) e aquecidas para refluxo da noite para o dia. Clorofórmio foi adicionado e o precipitado foi removido através de filtragem. O filtrado foi concentrado sob vácuo e purificado através de cromatografia (acetona a 2% a 8% em diclorometano) para dar o composto título como um sólido esbranquiçado.

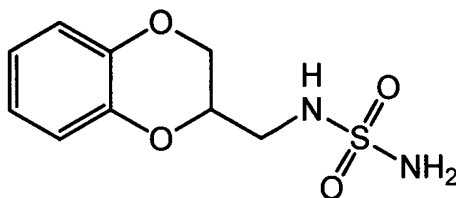
258,8 ($\text{M}+\text{H}^+$)

^1H RMN (300 MHz, DMSO), δ : 6,92 (m, 4H), 6,71 (amplo, 1H), 6,59 (amplo, 2H), 4,19 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,39 (m, 1H).

20

Exemplo 2

N-(2,3-Diidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida (Composto No.1)



2,3-Diidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetilamina racêmica (4,4 g, 26 mmoles) e sulfamida (5,1 g, 53 mmoles) foram combinadas em 1,4 dioxana (100 mL) e refluxadas por 2 horas. A reação foi esfriada para temperatura ambiente e uma pequena quantidade de sólido foi filtrada e descartada. O filtrado foi evaporado a vácuo e o resíduo foi purificado usando cromatografia de coluna *instantânea* (DCM:Metanol – 10:1) para dar um sólido branco.

O sólido foi recristalizado a partir de DCM para dar o composto título como um sólido branco.

p.f.: 97,5 – 98,5° C

Análise Elementar:

5 Anál. Calc.: C, 44,25; H, 4,95; N, 11,47; S, 13,13

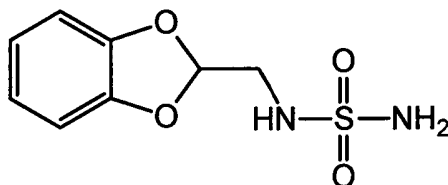
Anál. Encontrada: C, 44,28; H, 4,66; N, 11,21; S, 13,15

^1H RMN (DMSO d_6) δ 6,85 (m, 4H), 6,68 (s amplo, 3H, NH), 4,28 (m, 2H), 3,97 (dd, $J = 6,9, 11,4$ Hz, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,10 (m, 1H).

Exemplo 3

10 (Benzo[1,3]dioxol-2-ilmetil)sulfamida

(Composto No.2)



Catecol (10,26 g, 93,2 mmoles), metóxido de sódio (25% em peso em metanol, 40,3 mg, 186 mmoles) e dicloroacetato de metila (13,3 g, 93,2 mmoles) foram combinados em metanol seco (100 mL). A solução foi aquecida para refluxo da noite para o dia. A reação foi esfriada para temperatura ambiente, acidificada através da adição de ácido clorídrico concentrado e então reduzida em volume sob vácuo para cerca de 50 mL. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com éter de dietila (3 x 100 mL). A solução orgânica combinada foi seca com MgSO_4 , concentrada para um sólido marrom e cromatografada (acetato de etila a 2% em hexano) para dar metil éster do ácido benzo[1,3]dioxol-2-carboxílico como um óleo incolor.

MS (ESI): 195,10 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 6,89 (amplo, 4H), 6,29 (s, 1H), 4,34 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 1,33 (t, $J = 7$ Hz, 3H).

25 A metil éster do ácido benzo[1,3]dioxol-2-carboxílico (7,21 g, 40,0 mmoles) foram adicionados hidróxido de amônio (29% em água, 10 mL) e acetonitrila suficiente para tornar a mistura homogênea (~5 mL). A solução foi agitada por duas horas em temperatura ambiente e então água destilada foi adicionada. Amida do ácido benzo[1,3]dioxol-2-carboxílico precipitou como um

sólido branco e foi coletada através de filtragem e usada sem purificação adicional.

MS (ESI): 160,00 ($M+H^+$)

^1H RMN (300 MHz, DMSO), δ : 7,99 (s, amplo, 1H), 7,72 (s, amplo, 1H), 6,94 (m, 2H) 6,86 (m, 2H), 6,30 (s, 1H).

Amida do ácido benzo[1,3]dioxol-2-carboxílico (5,44 g, 32,9 mmoles) foi dissolvida em tetraidrofurano (THF, 100 mL). Hidreto de alumínio lítio (LAH, 1M em THF, 39,5 mL, 39,5 mmoles) foi adicionado lentamente à solução em temperatura ambiente. A reação foi agitada em temperatura ambiente por 24 horas. Água destilada foi adicionada para destruir o LAH em excesso. Hidróxido de sódio aquoso (3,0 M, 100 mL) foi adicionado e a solução foi extraída com acetato de etila (3 x 100 mL). A solução orgânica combinada foi lavada com água e seca em $MgSO_4$. O solvente foi evaporado para dar C-benzo[1,3]dioxol-2-il-metilamina como um óleo incolor.

MS (ESI): 152,1 ($M+H^+$)

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ : 6,87 (m, 4H), 6,09 (t, $J = 4$ Hz, 1H), 3,13 (d, $J = 4$ Hz, 2H)

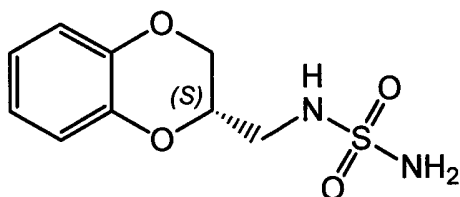
C-Benzo[1,3]dioxol-2-il-metilamina (2,94 g, 19,4 mmoles) e sulfamida (3,74 g, 38,9 mmoles) foram combinadas em dioxana seca (50 mL) e a solução foi aquecida para refluxo da noite para o dia. A reação foi concentrada e o resíduo foi cromatografado (acetona a 2% a 10% em diclorometano) para dar o composto título como um sólido branco.

MS (ESI): 230,0 ($M+H^+$)

^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ : 6,87 (m, 4H), 6,25 (t, $J = 4$ Hz, 1H), 4,79 (amplo, 1H), 4,62 (amplo, 1H), 3,64 (d, $J = 4$ Hz, 2H).

Exemplo 4

(2S)-(-)-N-(2,3-Diidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida **(Composto No.4)**



Catecol (13,2 g, 0,12 mol) e carbonato de potássio (16,6 g, 0,12 mol) foram agitados em DMF (250 mL) e (2R)-glicidil tosilato (22,8 g, 0,10 mol) foi adicionado e a reação foi agitada a 60° C por 24 horas. A reação foi esfriada para temperatura ambiente e diluída com água gelada (1 L) e extraída com éter de dietila (4 vezes). A solução orgânica combinada foi lavada 3 vezes com carbonato de potássio a 10%, uma vez com água, uma vez com salmoura e evaporada *in vacuo* para dar um sólido branco que foi purificado através de cromatografia de coluna *instantânea* (DCM:Metanol – 50:1) para dar (2S)-2-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metanol como um sólido.

O sólido (13,3 g, 68 mmoles) foi dissolvido em piridina (85 mL), esfriado para 0° C, cloreto de p-toluenossulfonila (13,0 g, 68 mmoles) foi adicionado e a mistura de reação agitada em temperatura ambiente por 20 horas. A reação foi diluída com éter de dietila (1L) e HCl a 1N (1,2 L). A camada orgânica foi separada e lavada 2 vezes com HCl a 1N (500 mL), 4 vezes com água (150 mL), uma vez com salmoura, seca (MgSO₄) e evaporada *in vacuo* para dar um sólido branco que foi purificado através de cromatografia de coluna *instantânea* (Hept:EA – 2:1) para dar (2S)-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil éster do ácido tolueno-4-sulfônico como um sólido branco.

O sólido branco foi combinado com ftalimida de potássio (14,4 g, 78 mmoles) em DMF (250 mL) e aquecido para refluxo por 1 hora, esfriado para temperatura ambiente e vertido em água agitando vigorosamente (1,5 L) e agitado 30 minutos. Sólido branco foi filtrado e o sólido foi lavado várias vezes com água, NaOH a 2% e água novamente e deixado secar ao ar para dar (2S)-2-(2,3-Diidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-isoindol-1,3-diona como sólido em pó branco.

O sólido branco em pó foi combinado com hidrazina (2,75 g, 86 mmoles) em EtOH (225 mL) e aquecido em refluxo por 2 horas, esfriado para temperatura ambiente e HCl a 1N adicionado para pH 1,0 e agitado por 15 minutos. Sólido branco foi filtrado e lavado com EtOH fresco (sólido descartado) e o filtrado foi evaporado *in vacuo* para um sólido, que foi dividido entre éter de dietila e NaOH aquoso diluído. A solução de éter de dietila foi seca (Na₂SO₄) e evaporada *in vacuo* para dar um óleo amarelo-claro. O óleo foi

purificado através de cromatografia de coluna *instantânea* (DCM:EtOH – 10:1) para dar um óleo. Uma porção do óleo (4,82 g, 29 mmoles) em 2-propanol (250 mL) foi tratada com HCl a 1N (30 mL) e aquecida em um banho de vapor até homogênea e então deixada esfriar para temperatura ambiente. Após 3 horas, a mistura foi esfriada com gelo por 2 horas. Um sólido cheio de flocos branco (o sal de HCl corresponde a (2S)-C-(2,3-Diidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina) foi filtrado e então recristalizado novamente a partir de 2-propanol para dar um sólido branco.

$$[\alpha]_D = -69,6 \text{ (c = 1,06, EtOH)}$$

O sólido branco foi dividido entre DCM e NaOH diluído e o DCM foi seco (Na_2SO_4) e evaporado *in vacuo* para dar (2S)-C-(2,3-Diidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina como um óleo.

$$[\alpha]_D = -57,8 \text{ (c = 1,40, CHCl}_3\text{)}$$

O óleo (2,1 g, 12,7 mmoles) e sulfamida (2,44 g, 25,4 mmoles) foram refluxados em dioxana (75 mL) por 2 horas e o produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna *instantânea* (DCM:MeOH 10:1) para dar um sólido branco, que foi recristalizado a partir de DCM para dar o composto título como um sólido cristalino branco.

$$\text{p.f. } 102-103^\circ\text{C}$$

$$[\alpha]_D = -45,1^\circ \text{ (c = 1,05, M);}$$

$^1\text{H RMN}$ (DMSO-d_6) δ 6,86 (m, 4H), 6,81 (s amplo, 3H, NH), 4,3 (m, 2H), 3,97 (dd, J = 6,9, 11,4 Hz, 1H), 3,20 (dd, J = 5,5, 13,7 Hz, 1H), 3,10 (dd, J = 6,9, 13,7 Hz, 1H)

Análise Elementar:

Anál. Calc.: C, 44,25; H, 4,95; N, 11,47; S, 13,13

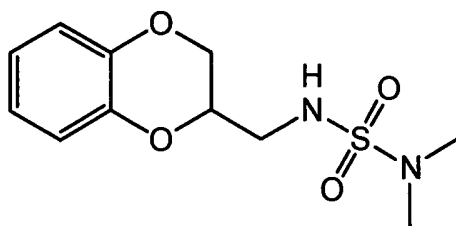
Anál. Encontrada: C, 44,20; H, 4,69; N, 11,40; S, 13,22.

Exemplo 5

N-(2,3-Diidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-N',N' dimetilsulfa-

mida

(Composto No.6)



2,3-Diidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetilamina racêmica (8,25 g, 5,0 mmoles) e trietilamina (1,52 g, 15 mmoles) foram combinadas em DMF (10 mL) e esfriadas em um banho de água gelada, enquanto cloreto de dimetilsulfamóila (1,44 g, 10 mmoles) era adicionado. A mistura de reação foi então agitada por 3 horas com esfriamento continuado. A mistura de reação foi dividida entre acetato de etila e água e a solução de acetato de etila foi lavada com salmoura, seca (MgSO₄) e evaporada *in vacuo* para dar um óleo. O óleo foi purificado usando cromatografia de coluna *instantânea* (acetato de etila:Heptano – 1:1) para dar um sólido branco, que foi recristalizado (acetato de etila/Hexano) para dar o composto título como um sólido com flocos branco.

p.f. 76 – 78°C

MS 273 (MH⁺)

Análise Elementar:

Anál. Calc.: C, 48,52; H, 5,92; N, 10,29; S, 11,78

Anál. Encontrada: C, 48,63; H, 5,62; N, 10,20; S, 11,90

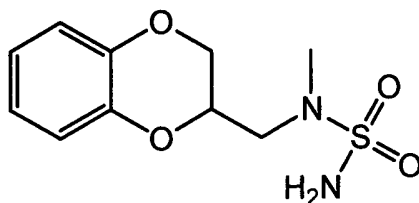
¹H RMN (CDCl₃) δ 6,87 (m, 4H), 4,59 (m amplo, 1H, NH), 4,35 (m, 1H), 4,27 (dd, J = 2,3, 11,4 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 7,0, 11,4, 1H), 3,36 (m, 2H), 2,82 (s, 6H).

20

Exemplo 6

N-(2,3-Diidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-N-metilsulfamida

(Composto No.7)



2,3-Diidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetilamina racêmica (825 mg, 5 mmoles) foi dissolvida em formato de etila (15 mL), refluxada por 30 minutos

e evaporada *in vacuo* para dar N-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-formamida como um óleo.

O óleo em éter de dietila (25 mL) foi tratado com LAH a 1M em THF (9,0 mL, 9,0 mmoles) a 0° C e agitado por 5 horas em temperatura ambiente. A reação foi esfriada em um banho gelado e extinta com água (0,50 mL), seguido por NaOH a 3N (0,50 mL) e água (0,50 mL). A mistura foi então agitada em temperatura ambiente por 1 hora. O sólido foi filtrado e o filtrado foi evaporado *in vacuo* para dar um resíduo que foi dividido entre HCl a 1N e éter de dietila. A fase aquosa foi basificada com NaOH a 1H e extraída com éter de dietila. A fase orgânica foi seca (MgSO₄) e evaporada *in vacuo* para dar (2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-metil-amida como um óleo.

MS 180 (MH⁺)

¹H RMN (CDCl₃) δ 6,85 (m, 4H), 4,30 (m, 2H), 4,02 (dd, J = 7,9, 11,6 Hz, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,50 (s, 3H).

O óleo (380 mg, 2,1 mmoles) e sulfamida (820 mg, 8,5 mmoles) foram combinados em dioxana (15 mL), refluxados por 1,5 hora e evaporados *in vacuo* para dar um resíduo bruto. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna (acetato de etila/Heptano 1:1) e o sólido resultante foi recristalizado a partir de acetato de etila/Hexano para dar o composto título como um sólido branco.

p.f. 97-98°C

MS 257 (M⁻¹)

Análise Elementar:

Anál. Calc.: C, 46,50; H, 5,46; N, 10,85; S, 12,41

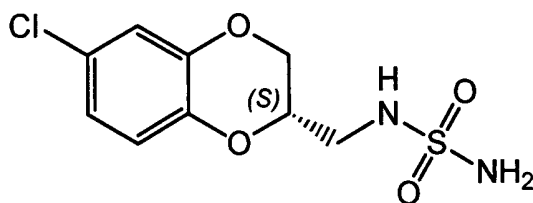
Anál. Encontrada: C, 46,48; H, 5,65; N, 10,90; S, 12,07

¹H RMN (CDCl₃) δ 6,86 (m, 4H), 4,52 (s amplo, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,29 (dd, J = 2,3, 11,5 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 6,5, 11,5 Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 6,7, 14,9 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 5,9, 14,9 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H).

Exemplo 7

(2S)-(-)-N-(6-Cloro-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida

(Composto No.8)



Seguindo o procedimento mostrado no Exemplo 4 acima, 4-clorocatecol foi reagido para dar uma mistura de (2S)-C-(7-Cloro-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina e (2S)-C-(6-Cloro-2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina (razão de cerca de 3:1 de isômeros 6-cloro:7-cloro através de RP HPLC).

A mistura foi dissolvida em 2-propanol (100 mL) e HCl a 1N em éter de dietila foi adicionado até que pH = 1,0 foi atingido. O sal de cloridrato que precipitou foi filtrado (2,65 g) e recristalizado a partir de metanol/IPA para dar cristais brancos. Os cristais brancos foram divididos entre DCM e NaOH diluído. O DCM foi seco e evaporado *in vacuo* para dar (2S)-C-(6-Cloro-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina como um óleo.

$$[\alpha]_D = -67,8 \text{ (c = 1,51, CHCl}_3\text{)}$$

O óleo (7,75 mmoles) e sulfamida (1,50 g, 15,5 mmoles) foram combinados em dioxana (50 mL) e refluxados por 2,0 horas, esfriados para temperatura ambiente e evaporados *in vacuo* para dar um sólido. O produto foi purificado através de coluna *instantânea* usando DCM/metanol 20:1 para dar o composto título como um sólido branco.

$$\text{MS } 277 \text{ (M}^{-1}\text{)}$$

$$[\alpha]_D = -59,9^\circ \text{ (c = 1,11, M)}$$

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$ δ 6,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,81 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,29 (dd, J = 2,4, 11,5 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 7,1, 11,5 Hz, 1H), 3,45 (m, 2H)

Análise Elementar:

Anál. Calc.: C, 38,78; H, 3,98; N, 10,05

Anál. Encontrada: C, 38,80; H, 3,67; N, 9,99.

Os filtrados do sal de cloridrato cristalizado de (2S)-C-(6-Cloro-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina preparado acima foram recuperados (cerca de 1:1 de isômeros de 6-cloro:7-cloro) e evaporados *in vacuo* para dar um sólido, que foi dividido entre DCM (200 mL) e NaOH diluído (0,5

M, 50 mL). A solução de DCM foi lavada uma vez com salmoura, seca (Na_2SO_4) e evaporada *in vacuo* para dar um óleo, que foi purificado através de HPLC de fase reversa (ACN a 10-50% com TFA a 0,16% em água com TFA a 0,20%) para dar (2S)-C-(7-Cloro-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metilamina como um resíduo.

O resíduo foi combinado com sulfamida (0,90 g, 9,4 mmoles) em dioxana (25 mL) e refluxado por 2,5 horas, esfriado para temperatura ambiente e evaporado *in vacuo* para dar um óleo. O óleo foi purificado através de cromatografia de coluna *instantânea* usando DCM/Metanol – 10:1 para dar (2S)-(-)-N-(7-Cloro-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida como um sólido branco.

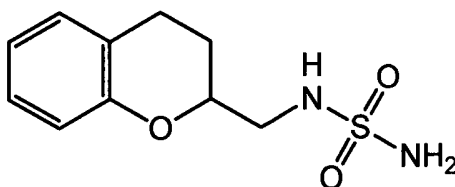
MS 277 (M^{-1})

^1H RMN ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 6,88 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 6,81 (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,30 (dd, $J = 2,3, 11,6$ Hz, 1H), 4,04 (dd, $J = 7,0, 11,6$ Hz, 1H), 3,38 (m, 2H).

Exemplo 8

Croman-2-ilmetilsulfamida

(Composto No.10)



Ácido croman-2-carboxílico (4,5 g, 25 mmoles) e HOBT (3,86 g, 25 mmoles) foram combinados em DCM (40 mL) e DMF (10 mL). Dietilaminopropil etilcarbodiimida (EDC, 4,84 g, 25 mmoles) foi adicionada em temperatura ambiente e a mistura de reação foi agitada por 30 minutos. Hidróxido de amônio (2,26 mL, 33,4 mmoles) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada por 16 horas. A mistura de reação foi diluída com DCM (50 mL) e água (50 mL) e o pH da mistura foi ajustado para cerca de pH 3,0 com HCl a 1N. O DCM foi separado e a fase aquosa extraída duas vezes com DCM. A fase de DCM combinada foi seca (Na_2SO_4) e evaporada *in vacuo* para dar um óleo, que foi purificado com cromatografia de coluna *instantânea* (acetato de etila) para dar um óleo.

O óleo (5,35 g, 30 mmoles) em THF (90 mL) era agitado enquanto LAH a 1M em THF (36 mL, 36 mmoles) era adicionado e a mistura de reação foi então agitada em temperatura ambiente por 20 horas. A reação foi extinta com água, agitada por 2 horas, a solução decantada, seca (Na₂SO₄) e evaporada *in vacuo* para dar C-croman-2-il-metilamina como uma amina oleosa.

A amina oleosa (1,63 g, 10 mmoles) e sulfamida (1,92 g, 20 mmoles) foram combinadas em dioxana (50 mL) e trazidas para refluxo por 2 horas. A solução foi esfriada e evaporada *in vacuo* para dar um óleo, que foi purificado através de cromatografia de coluna (DCM:Metanol 10:1) para dar um sólido branco. O sólido foi recristalizado a partir de acetato de etila/hexano para dar croman-2-ilmetilsulfamida como um sólido branco.

p.f. 100-101°C

MS 241 (M⁻¹)

Análise Elementar:

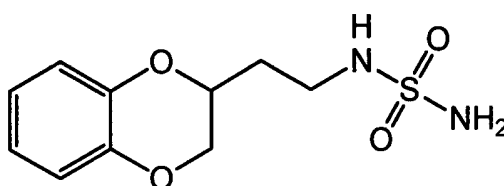
Anál. Calc.: C, 49,57; H, 5,82; N, 11,56; S, 13,23

Anál. Encontrada: C, 49,57; H, 5,80; N, 11,75; S, 13,33.

Exemplo 9

2-(2,3-Diidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-etilsulfamida

(Composto No.16)



Cianida de potássio (2,05 g, 31,5 mmoles) foi adicionada a 2-bromometil-(2,3-diidrobenzo[1,4]dioxina) (6,87 g, 30 mmoles) em DMSO (90 mL) e agitada em temperatura ambiente por 20 horas. A mistura de reação foi então diluída com água (250 mL) e extraída duas vezes com éter de dietila. O éter de dietila foi lavado com água, então lavado duas vezes com salmoura, seco (Na₂SO₄) e evaporado *in vacuo* para dar 2-cianometil-(2,3-diidrobenzo[1,4]dioxina) como um sólido branco.

¹H RMN (CDCl₃) δ 6,89 (m, 4H), 4,50 (m, 1H), 4,31 (dd, J = 2,3, 11,5 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 6,2, 11,6 Hz, 1H), 2,78 (d, J = 6,1, Hz, 2H).

A 2-cianometil-(2,3-diidrobenzo[1,4]dioxina) foi dissolvida em THF (50 mL) e BH_3 a 1M em THF (80 mL, 80 mmoles) foi adicionado e a mistura de reação refluxada por 5 horas, então agitada em temperatura ambiente por 16 horas. Com resfriamento com banho gelado, HCl a 2N foi adicionado até que $\text{pH} = 1,0$ fosse atingido. A mistura de reação foi então agitada por 1 hora em temperatura ambiente e evaporada *in vacuo* para dar um óleo. O óleo foi dividido entre NaOH a 3N e éter de dietila, e a solução de éter de dietila foi lavada com salmoura, seca (Na_2SO_4) e evaporada *in vacuo* para dar 2-(2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)etilamina bruta.

MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 180.

A 2-(2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-2-il)etilamina bruta em dioxana (100 mL) foi combinada com sulfamida (3,0 g, 31 mmoles) e aquecida para refluxo por 2 horas. A solução foi esfriada e evaporada *in vacuo* para dar um sólido laranja, que foi purificado através de cromatografia de coluna (DCM:MeOH – 10:1) para dar um sólido branco. O sólido foi recristalizado a partir de DCM para dar o composto título como um sólido.

MS ($\text{M}-1$) 257

p.f. 101 – 103°C (corr)

¹H RMN (CDCl_3): δ 6,86 (m, 4H), 4,70 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,94 (dd, $J = 7,4, 11,3$ Hz, 1H), 3,43 (dd, $J = 6,4, 12,9$ Hz, 2H), 1,94 (dd, $J = 6,5, 12,9$, 2H).

Análise Elementar:

Medido: C, 46,48; H, 5,60; N, 10,81; S, 12,41

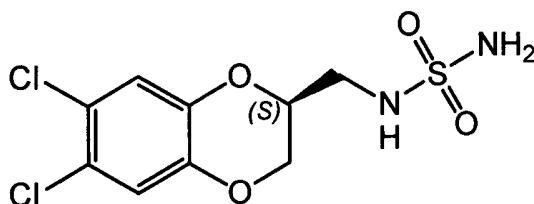
Calculado: C, 46,50; H, 5,46; N, 10,85; S, 12,41.

25

Exemplo 10

(2S)-(-)-N-(6,7 Dicloro-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida

(Composto No.29)



4,5-Diclorocatecol (8,6 g, 48 mmoles) e carbonato de potássio (6,64 g, 48 mmoles) foram agitados em DMF (200 mL). (2R)-Glicidil tosilato (9,12 g, 40 mmoles) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 60° C por 24 horas. A mistura de reação foi esfriada para temperatura ambiente e
 5 então diluída com água gelada (600 mL) e extraída com éter de dietila (4 vezes). A solução orgânica combinada foi lavada 3 vezes com carbonato de potássio a 10%, duas vezes com salmoura, seca (MgSO₄) e evaporada *in vacuo* para dar um óleo viscoso de (2S)-2-(6,7-dicloro-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxina) metanol.

10 O óleo de (2S)-2-(6,7-dicloro-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxina) metanol (6,4 g, 27 mmoles) foi dissolvido em piridina (50 mL) esfriada para 0° C. Então, cloreto de p-toluenossulfonila (5,2 g, 27 mmoles) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 20 horas. A mistura de reação foi diluída com éter de dietila e HCl a 1N (750 mL) e a camada orgânica
 15 foi separada e lavada 2 vezes com HCl a 1N (250 mL), uma vez com água (150 mL), duas vezes com salmoura, seca (MgSO₄) e evaporada *in vacuo* para dar um sólido amarelo-claro de (2S)-6,7-dicloro-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil éster do ácido tolueno-4-sulfônico.

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,2 (m, 3H), 4,03 (dd, J = 6,3, 11,7 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H).

(2S)-6,7-Dicloro-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil éster do ácido tolueno-4-sulfônico (8,0 g, 20,5 mmoles) foi combinado com ftalimida de potássio (6,1 g, 33 mmoles) em DMF (75 mL) e aquecido para refluxo por 1
 25 hora, esfriado para temperatura ambiente e vertido em água vigorosamente em agitação (0,5 L) e então agitado 30 minutos. Sólido branco foi filtrado e o sólido foi lavado várias vezes com água, NaOH a 2% e água novamente e então deixado secar ao ar para dar (2S)-2-6,7-dicloro-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)isoindol-1,3-diona (6,0 g, 80%) como um sólido em pó branco.

30 O sólido em pó branco foi combinado com hidrazina (1,06 g, 33 mmoles) em EtOH (80 mL) e aquecido em refluxo por 2 horas, então esfriado para temperatura ambiente. HCl a 1N foi adicionado para ajustar o pH da mistura de reação para pH 1,0 e a mistura de reação foi então agitada por 15 mi-

nutos. Sólido branco foi filtrado e lavado com EtOH fresco (sólido descartado) e o filtrado foi evaporado *in vacuo* para um sólido, que foi dividido entre éter de dietila e NaOH aquoso diluído. A solução de éter de dietila foi seca (Na₂SO₄) e evaporada *in vacuo* para dar um óleo viscoso de (2S)-2-aminometil-(6,7-dicloro-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxina).

¹H RMN (CDCl₃): δ 6,98 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,25 (dd, J = 2,0, 11,2 Hz, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 2,97 (d, J = 5,5 Hz, 2H).

Uma porção do óleo (3,8 g, 16 mmoles) e sulfamida (3,1 g, 32,4 mmoles) foram refluxadas em dioxana (100 mL) por 2 horas e o produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna *instantânea* (DCM:MeOH 20:1) para dar o composto título como um sólido branco, que foi recristalizado a partir de acetato de etila/hexano para dar o composto título como um sólido cristalino branco.

MS [M-H]⁻ 311,0

p.f. 119-121°C

[α]_D = -53,4 ° (c = 1,17, M)

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7,22 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,91 (s amplo, 1H), 6,68 (s amplo, 2H), 4,35 (m, 2H), 4,05 (dd, J = 6,5, 11,5 Hz, 1H), 3,15 (m, 2H).

Análise Elementar:

Medido: C, 34,52; H, 3,22; N, 8,95; Cl, 22,64; S, 10,24

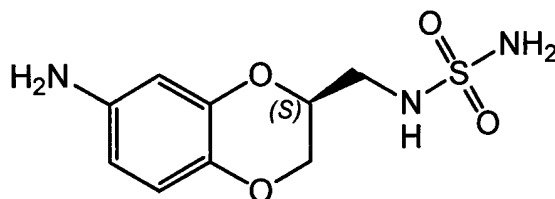
Calculado: C, 34,64; H, 2,68; N, 8,87; Cl, 22,94; S, 10,35.

Exemplo 11

(2S)-(-)-N-(7-Amino-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-

sulfamida

(Composto No.36)



(2S)-(-)-N-(2,3-Diidro-7-nitro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-

sulfamida (1,2 g, 4,15 mmoles) foi preparada a partir de 4-nitrocatecol de acordo com o processo mostrado no Exemplo 4. A (2S)-(-)-N-(2,3-Diidro-7-

nitro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida foi então combinada com Pd/C a 10% em metanol (120 mL) e agitada sob atmosfera de hidrogênio (268,89 kPa (39 psi)) em temperatura ambiente por 3 horas. Os sólidos foram filtrados e lavados com M a 10% em DCM e o filtrado foi evaporado *in vacuo* para dar um produto bruto. O produto bruto foi dissolvido em HCl a 0,2N (25 mL), congelado e liofilizado para dar o composto título como um sólido cheio de flocos branco, como o sal de cloridrato correspem quente.

MS (M+H)⁺ 260

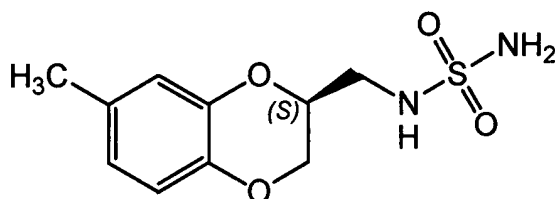
¹H RMN (DMSO d₆): δ 10,2 (s amplo, 3H), 6,86 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,74 (dd, J = 2,5, 8,4 Hz, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,88 (dd, J = 6,7, 11,4 Hz, 1H), 3,04 (m, 2H).

Exemplo 12

(2S)-(-)-N-(7-Metil-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-

sulfamida

(Composto No.19)



O composto título foi preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 4 acima, começando com 4-metilcatecol, para dar um sólido branco, que foi recristalizado a partir de acetato de etila/hexano para dar o composto título como um sólido branco.

MS [M-H]⁻ 257

¹H RMN (CDCl₃): δ 6,76 (m, 1H), 6,66 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,57 (s amplo, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,03 (dd, J = 6,9, 11,4 Hz, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,25 (s, 3H).

Análise Elementar:

Calculado: C, 46,50; H, 5,46; N, 10,85; S, 12,41

Encontrado: C, 46,65; H, 5,60; N, 10,84; S, 12,61.

Exemplo 13

Relações Dominantes-Submissas (DSR) em Ensaio *In Vivo*

de Rato

O ensaio DSR é dividido em dois modelos: modelo de Redução de Comportamento Dominante (RDBM) de mania e Modelo de Redução de Comportamento Submisso (RSBM) de depressão. O RDBM, em que os animais dominantes são tratados com o composto de teste, é previsto da habilidade do composto de teste em tratar mania. O RSBM, em que os animais submissos são tratados com composto de teste, é previsivo da habilidade do composto de teste em tratar depressão.

Ratos Sprague Dawley machos (150 a 160 g) da Charles River Laboratories Wilmington, MA, foram usados neste ensaio. Os carregamentos de ratos foram recebidos em duas semanas de intervalo. Cada carregamento entrou em quarentena por cinco dias, período de aclimação de uma semana e processo de seleção de uma semana, seguido por cinco semanas de tratamento com fármaco ou veículo para aqueles pares selecionados.

Os ratos foram alojados quatro por gaiola. Acesso a alimento foi restrito a uma hora por dia após teste na segunda-feira até quinta-feira. Após teste na sexta-feira, os ratos tiveram acesso livre a alimento até serem postos em jejum novamente no Sábado. Em momento nenhum os ratos foram privados de água. Os períodos de privação de alimento usados tiveram pouco efeito sobre o ganho de peso uma vez que o peso médio dos ratos era cerca de 300 g no final do estudo. Na conclusão do experimento os ratos foram sacrificados através de decapitação, o sangue do tronco e cérebros foram coletados para experimentos *in vitro* e medições de concentração de fármaco.

O aparelho de teste básico consistia em duas câmaras conectadas com um túnel apenas grande o suficiente para permitir que um rato passasse por ele de cada vez. No chão, no ponto médio do túnel estava um recipiente de leite adoçado. Este aparelho básico foi replicado, de modo que um total de quatro pares de ratos pode ser seguido por vídeo simultaneamente. A câmera pode distinguir ratos marcados por cores diferentes. Então, as cabeças dos ratos foram coloridas para o propósito de acompanhamento por vídeo, vermelho em uma gaiola e amarelo na outra gaiola. Apenas um animal de vez pode ter acesso confortável ao comedor, mas ambos animais podem beber leite durante a sessão diária de cinco minutos. Durante as ses-

sões diárias de cinco minutos, o tempo gasto na zona do comedor por cada rato foi registrado por *software* de acompanhamento por vídeo e salvo em um arquivo de texto.

O teste começou com uma designação aleatória de ratos em pares. Cada membro de um par foi posto em uma câmara oposta do aparelho de teste. O tempo gasto na zona do comedor por cada animal foi registrado. Durante a primeira semana (cinco dias) de teste, os animais se habituaram ao novo ambiente. Dominância foi determinada ao animal com o *score* mais alto durante a segunda semana de teste se três critérios fossem satisfeitos. Primeiro, deveria ter havido uma diferença significativa (teste t bilateral, $P < 0,05$) entre os *scores* de bebida diários médios de ambos animais. Segundo o *score* do animal dominante deveria ter sido pelo menos 25% maior do que o *score* do animal submisso. Finalmente, não deveria ter havido quaisquer "reversões" durante a semana de seleção do par em que o rato submisso putativo passou o *score* de seu partner dominante em ocasiões isoladas. Idealmente, houve reversões mínimas durante a semana de aclimação também. Cerca de vinte e cinco a trinta e três por cento dos pares de animais iniciais satisfizeram esses critérios e apenas esses pares continuaram no estudo.

Amostras de sangue terminais (0,5-1,0 mL) foram coletadas pós-experimento em tubos heparinizados. Amostras de sangue foram centrifugadas para remoção de célula e 200 μ L de sobrenadante de plasma foram então transferidos para um frasco limpo, postos em gelo seco e subsequentemente armazenados em um freezer a -80° C antes da análise. Duzentos microlitros de acetonitrila contendo padrão interno foram adicionados a 100 μ L de plasma ou tecido cerebral para precipitar resíduos de proteína e/ou tecido. As amostras foram centrifugadas e sobrenadante removido para análise através de cromatografia líquida-espectrometria de massa tripolo quadrupolo (LC-MS-MS). Padrões de calibragem foram preparados adicionando volumes apropriados de solução de estoque diretamente em homogenatos de plasma ou tecido cerebral puros (*blank*) e tratados identicamente às amostras coletadas. Padrões de calibragem foram preparados na faixa de 0,01 a 10 μ M para quantificação. Análise LC-ESI-MS/MS (modo negativo) foi

realizada utilizando monitoramento de reação múltiplo (MRM) para detecção de íons característicos para o composto de teste.

Diferenças significantes entre tempo gasto no comedor pelos ratos dominantes e submissos foram determinadas através de ANOVA usando *software* GraphPad Prism (Software GraphPad, Inc. São Diego, CA) seguido por um teste t bilateral ($P < 0,05$). Comparações foram feitas entre grupos de tratamento usando valores de nível de dominância normalizados em animais em pares. O nível de dominância é um valor que mede relação social entre indivíduos em pares. Nível de dominância (DL) = FTD-FTS em que FTD é o tempo de comedor nos ratos dominantes e FTS é o tempo no comedor de ratos submissos. A normalização foi conduzida de acordo com a fórmula:

$$\text{Nível de dominância (semana } n \text{ em \%)} = \frac{(\text{Nível de Dominância (semana } n))}{(\text{Nível de Dominância (semana } 2))}$$

A significância estatística da diferença em nível de dominância entre o grupo de controle (pares de ratos em que ambos animais dominantes e submissos foram tratados com veículo) e o grupo de tratamento (ratos submissos foram tratados com fármaco e ratos dominantes com veículo) foi determinada através de ANOVA, seguido por um teste t. O valor de tempo de início de atividade em 50% de resposta (AOT-50) e as respostas mínima e máxima a fármaco foram calculados com base na redução do valor de nível de dominância usando análise de regressão linear (Software GraphPad, Inc., São Diego, CA). Os valores DL normalizados foram usados para este cálculo, em que valores DL para semanas de tratamento foram normalizados como uma porcentagem do valor da segunda semana (pré-tratamento) daquele par de acordo com a fórmula acima. Nessas configurações, o mínimo da resposta (DL) determinou atividade positiva de fármaco, correspem quando à eficácia, uma vez que valores DL eram sempre reduzidos se a resposta a um fármaco fosse positiva. No caso da resposta negativa a um fármaco (pio-
ra dos sintomas) valores DL eram aumentados. Se o fármaco não teve tal atividade o máximo da resposta não excedeu 100%. Qualquer valor DL má-

ximo significativamente maior do que o valor controle (cerca de 100%) indicou atividade negativa de fármaco.

O Composto Nº 8 foi avaliado no Modelo de Redução de Comportamento Submisso de Rato (RSBM) de depressão (Malatynska, E., Rapp, R., Harrawood, D. e Tunnicliff, G., *Neuroscience and Biobehavioral Review*, 82 (2005) 306-313; Malatynska, E. e Knapp, R.J., *Neuroscience and Biobehavioral Review*, 29 (2005) 715-737).

Mais especificamente, o Composto Nº 8 foi administrado p.o. (oralmente) aos ratos submissos a 2,5 mg/kg (n=8), 12 mg/kg (n=12), 60 mg/kg (n=12) e 120 mg/kg (n=7), uma vez por dia por 5 semanas enquanto os companheiros dominantes eram dosados com veículo (metilcelulose aquosa a 0,5%). Como controles, grupos adicionais de ratos foram tratados i.p. com fluoxetina a 10,0 mg/kg (n=10) e venlafaxina i.p. a 30,0 mg/kg (n=6). Todos os tratamentos foram administrados aproximadamente 1 hora antes do teste. O Composto Nº 8 foi observado reduzir comportamento submisso de uma maneira dependente da dose.

Quando animais submissos foram tratados com compostos Nº 8, a diferença significativa entre ratos dominantes e submissos foi perdida após a primeira semana de tratamento. Isto foi verdadeiro para todas as doses usadas, indicando que o início da atividade era independente da dose. Em contraste, quando animais submissos foram tratados com fluoxetina a diferença significativa entre ratos dominantes e submissos foi perdida após a terceira semana de tratamento. (Este método de análise de dados não levou em consideração a flutuação de comportamento que acontece no grupo de controle). Para comparar efeitos de fármaco e dose diferentes os dados foram normalizados para os valores de semana de controle iniciais.

Valores de Nível de Dominância (DL) no grupo de ratos submissos tratados com 2,5 mg/kg de dose de Composto Nº 8 não diferiram significativamente do controle. No entanto, o grupo tratado com Composto Nº 8 a 12,0 mg/kg mostrou valores DL significativamente diferentes de controles tratados com veículo após as segunda, quarta e quinta semanas de tratamento. Similarmente, o grupo tratado com Composto Nº 8 a 60 mg/kg mostrou uma diferença significativa em valores DL com relação a veículo come-

quando na primeira semana e continuando por toda duração do tratamento de 5 semanas. Na dose mais alta (120 mg/kg), os valores DL do Composto Nº 8 foram significativamente diferentes do grupo de controle após a primeira semana, no entanto, esta significância dissipou após a segunda semana de tratamento.

Animais tratados com fluoxetina (10 mg/kg) mostraram consistentemente submissão aumentada durante a primeira semana de tratamento. Em comparação com animais tratados com fluoxetina (10 mg/kg), grupos tratados com Composto Nº 8 não mostraram este efeito. Em dose de 60 mg/kg de Composto Nº 8, a diferença em valores DL com grupo tratado com fluoxetina foi estatisticamente significativa em $p < 0,001$ após a primeira semana e $p < 0,05$ após a segunda semana de tratamento. Não houve nenhuma diferença significativa entre níveis DL normalizados de pares tratados com fluoxetina e Composto Nº 8 durante semanas de tratamento subsequentes.

Para estimar o momento de início de atividade, os valores médios diários para tempo de comedo de pares de animais dominantes e submissos foram postos em gráfico e diferenças significantes entre esses dois grupos foram calculadas usando o teste t bilateral. O primeiro dia de falta consistente de significância estatística aconteceu após tratamento com Composto Nº 8 a 12,0 mg/kg no 6º dia e a 60 mg/kg no 4º dia. Não houve nenhuma perda consistente de significância entre tempo no comedo de ratos dominantes e submissos após tratamento com Composto Nº 8 a 2,5 mg/kg e 120,0 mg/kg.

Para comparar o tempo de início de atividade entre tratamentos diferentes o momento de início de atividade foi estimado a partir do ajuste por regressão não-linear. O modelo de regressão não-linear foi ajustado para cada fármaco e valores DL diários normalizados de dose. Momento de Início de Atividade no efeito de 50% (AOT50) e E_{max} para Composto Nº 8 a 2,5 mg/kg, 12 mg/kg e 60 mg/kg foi 2,1; 5,3 e 1,6 dias, respectivamente, e não foi significativamente diferente entre as doses. O máximo do efeito derivado desta análise foi $52,4 \pm 32,7\%$ (SEM), $87,9 \pm 42,6\%$ (SEM) e $116,9 \pm 29,5\%$ (SEM) para as doses de 2,5 mg/kg, 12 mg/kg e 60 mg/kg res-

pectivamente e não foi também significativamente diferente entre essas doses.

Sumarizando, o efeito do Composto Nº 8 no ensaio RSBM era dependente da dose, com um ED_{50} calculado de $6,6 \pm 0,8$ mg/kg [CI: 3,0-10,2] e E_{max} de $131,4 \pm 4,7\%$ [CI = 111,3 – 151,5].

Neste ensaio, o Composto Nº 8 reduziu o comportamento submisso indicando que o composto é ativo como um agente antidepressivo.

Exemplo 14

Ensaio de Suspensão pela Cauda de Camundongo (Agudo)

No teste de suspensão pela cauda (TST) para avaliação de compostos quanto à atividade antidepressiva, os camundongos são suspensos pelas suas caudas para um bastão de metal ou plástico usando grampo ou fita scotch. O teste é geralmente bastante curto, 5-7 minutos, e a quantidade de tempo que o camundongo gasta imobilizado é registrado ou manualmente ou com um dispositivo automatizado. Agentes que têm atividade antidepressiva diminuem a duração de imobilidade de camundongos neste teste.

O aparelho básico para o ensaio de suspensão pela cauda consistia em uma câmara plástica amarela (91 x 45 x 10 cm) dividida por quatro arenas 25, 20, 20 e 25 cm de largura separadas por paredes plásticas amarelas de 0,75 cm de espessura. Os camundongos foram suspensos pelas suas caudas usando um grampo de borracha (7 cm de comprimento) ligado ao bastão plástico que foi posto no alto de uma câmara de teste no meio através de sua dimensão de profundidade. Cada sessão de experimento foi gravada em fita de vídeo e analisada para quatro animais em tempo real através de *software* de computador ("Depression Scan" Clever Sys Inc.). A justificativa por computador de imobilidade foi calibrada com o uso de animais dosados com lorazepam, enquanto justificativa de movimento foi calibrada com animais tratados com a alta dose de desipramina. Animais de controle, tratados com veículo e animais tratados com Composto Nº 8 foram analisados sob os ajustes calibrados. Os ajustes foram ajustados separadamente para camundongos escuros (CH3/HeJ e C57Bl/6J) e camundongos brancos (linhagens Balb/cJ e A/J). Um fundo amarelo foi usado para camun-

dongos escuros e um fundo azul foi usado para registrar movimento de ratos brancos.

5 A habilidade de um composto de teste em diminuir a duração de imobilidade, ou aumentar a mobilidade, foi medida usando o procedimento TST descrito acima. Tratamento agudo com antidepressivos clinicamente eficazes e/ou compostos novos que têm propriedades antidepressivas potenciais diminui a duração de imobilidade e ao mesmo tempo aumenta a mobilidade no TST.

10 Os dados foram analisados usando *software* GraphPad (GraphPad Software, Inc., São Diego, CA). Para a comparação do efeito de doses diferentes de vários fármacos sobre imobilidade no TST análises de variância de um fator (ANOVA) foi usada seguido por teste de comparação múltipla de Dunnett. Os valores ED_{50} e E_{max} foram calculados para DMI, VLX, DLX e Composto N° 8 usando análise de regressão não-linear com
15 uma equação de declínio exponencial de uma fase para ajuste de curva. Os valores de ED_{50} e E_{max} foram comparados usando ANOVA de dois fatores e teste Bonferroni post-hoc.

A dose-resposta para antidepressivos diferentes e Composto N° 8 nos camundongos CH3/HeJ foi avaliada. O Composto N° 8 foi suspenso em 0,5% de metilcelulose. Controles positivos incluíam duloxetine (DLX),
20 venlafaxina (VLX) e desipramina (DMI) que foram dissolvidas em 0,5% de metilcelulose e lorazepam (LOR) que foi suspenso em 0,5% de metilcelulose em água através de sonificação. Todos os fármacos e veículos foram administrados oralmente (p.o.) através de gavagem em um volume de 10 mL/kg.

25 Os camundongos foram encomendados com 5 semanas de vida e no início do experimento seu peso era 20 ± 5 g. Os animais foram alojados em grupos de quatro em gaiolas de plástico em uma temperatura ambiente de 21° C a 23° C com um ciclo de 12/12 horas luz/escuro e acesso à água e um alimento de roedor comercial *ad libitum*.

30 Este grupo foi dividido em oito experimentos testando os efeitos do Composto N° 8, controles positivos (DMI, VLX, DLX) em doses diferentes e controle negativo (LOR) em 5 mg/kg. Cada experimento consistia em sete grupos de tratamento com quatro animais por grupo. Um total de 28 animais

por experimento foi usado. Cada dois experimentos consecutivos (1 & 2, 3 & 4, 5 & 6 e 7 & 8) eram réplicas exatas um do outro. Isto resultou em um número total de oito animais por grupo de tratamento no final do estudo. Um grupo de tratamento de quatro animais em cada experimento era um grupo tratado com veículo. Em adição ao grupo tratado com veículo, os efeitos de DMI a 6 mg/kg, 12 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg e 120 mg/kg e LOR a 5 mg/kg foram testados em experimentos 1 e 2. Nos experimentos 3 e 4, os efeitos do Composto Nº 8 a 6 mg/kg, 12 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg, 120 mg/kg e 240 mg/kg foram testados. Nos experimentos 5 e 6 os efeitos de DLX a 6 mg/kg, 12 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg, 120 mg/kg e LOR a 5 mg/kg foram testados. Nos experimentos 7 e 8 os efeitos de VLX a 6 mg/kg, 12 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg, 120 mg/kg e LOR a 5 mg/kg foram testados. No curso do estudo um camundongo morreu devido à dose errada no grupo tratado com Composto Nº 8 12 mg/kg, então este grupo consistia em sete animais no final do estudo.

O Composto Nº 8 e todos os fármacos antidepressivos testados diminuíram o tempo de imobilidade e aumentaram o tempo de mobilidade em camundongos CH3/HeJ durante uma sessão de teste de 7 minutos. Os efeitos do Composto Nº 8 foram estatisticamente significantes em 12 mg/kg, 60 mg/kg e 120 mg/kg. Significância foi determinada em comparação com controles paralelos tratados com veículo.

Efeitos DMI foram estatisticamente significantes em 12, 30, 60 e 120 mg/kg. Efeitos VLX foram estatisticamente significantes em 6, 12, 30, 60 e 120 mg/kg. Efeitos DLX foram estatisticamente significantes em 60 e 120 mg/kg.

Valores ED_{50} e E_{max} foram calculados a partir desses resultados através de análise de regressão não-linear. Valores de ED_{50} e E_{max} são listados na Tabela 3 abaixo. Valores de ED_{50} calculados para imobilidade e mobilidade não foram significativamente diferentes através dos tratamentos. O valor de ED_{50} para o Composto Nº 8 foi significativamente menor do que o valor de ED_{50} para DLX mas não diferente dos valores de ED_{50} para DMI e VLX. Os valores de E_{max} calculados para imobilidade e mobilidade não foram significativamente diferentes para Composto Nº 8, mas foram significante-

mente diferentes para todos os antidepressivos testados. O valor de imobilidade $E_{\max}$ para Composto N° 8 foi também significativamente menor do que os valores de fármaco antidepressivo.

Tabela 3: Valores de ED₅₀ e E_{max} para Fármacos Diferentes no TST

Mobilidade			
Fármaco	ED₅₀ mg/kg	ED₅₀ SEM	CI
Cmpd Nº 8	3,6	2,9	-4,6 - 11,8
DMI	24,4	9,0	-0,5- 49,3
VLX	21,1	8,4	-2,1 - 44,4
DLX	61,5	20,9	3,6 -119,3
Fármaco	E_{max} % de C	SEM E_{max}	CI
Cmpd Nº 8	95,6	13,0	59,4 - 131,7
DMI	195,7	24,9	126,7 - 264,7
VLX	412,6	53,9	263,0 - 562,2
DLX	175,5	28,3	96,9 - 254,2
Imobilidade			
Fármaco	ED₅₀ mg/kg	ED₅₀ SEM	CI
Cmpd Nº 8	5,6	3,3	1,7 -12,1
DMI	27,4	16,0	11,3 -55,0
VLX	25,0	15,4	8,8 - 55,1
DLX	31,4	15,7	22,4 - 42,6
Fármaco	E_{max} % de C	E_{max} SEM	CI
Cmpd Nº 8	22,2	6,1	2,8 - 41,6
DMI	38,5	6,3	18,5 - 58,5
VLX	63,7	11,1	28,4 - 98,9
DLX	80,4	6,4	59,9 - 100,9

- Sumarizando, estudos descritos neste exemplo mostram que o
- 5 Composto Nº 8 tem atividade tipo antidepressiva, conforme medido pelo teste de suspensão pela cauda. O ED₅₀ para o Composto Nº 8 foi calculado como 3,6 ± 2,9 mg/kg e o E_{max} calculado como 22,2 ± 6,1% sob a condição de estudo da requerente.

Exemplo 15

Teste de Nado Forçado (Agudo)

- O teste de Nado Forçado (FST) é um procedimento geralmente usado para avaliar compostos quanto a possíveis propriedades antidepressivas. Este teste é também conhecido como o teste de desespero comportamental. Roedores postos em tanques familiares cheios com água apresentaram uma ampla variedade de comportamentos de escape ou imobilidade.
- 15 Fármacos antidepressivos de classes diferentes aumentam acentuadamente os comportamentos de escape e/ou diminuem a latência ou duração de imo-

bilidade. Uma vez que esses efeitos são característicos de antidepressivos clinicamente ativos os compostos com atividade clínica desconhecida mostrando tais efeitos no FST são interpretados ter potencial para tratar distúrbios de humor humanos.

5 O Composto Nº 8 e maprotilina foram dissolvidos em solutol a 10%. Venlafaxina e desipramina foram dissolvidas em água. Todos os fármacos e seus veículos são administrados oralmente (p.o.) através de gavagem em um volume de 5 mg/kg.

10 Ratos Sprague Dawley machos (140 a 160 g) da Charles River Laboratories Wilmington, MA, foram usados. Os animais passaram por um período de quarentena de cinco dias antes de serem submetidos ao procedimento experimental.

15 Os animais foram alojados em grupos de quatro em gaiolas plásticas em uma temperatura ambiente de 21° C a 23° C com um ciclo de luz/escuro de 12 horas automático e acesso à água e comida de roedor comercial *ad libitum*. Os animais não foram manuseados mais do que para a mudança de leito de rotina antes da sessão de nado de pré-teste.

20 O estudo foi dividido em seis experimentos testando os efeitos do Composto Nº 8, três controles positivos (desipramina, maprotilina, venlafaxina) e um controle negativo (lorazepam) em doses diferentes. Cada experimento consistia em sete grupos de tratamento com $n = 4$ animais por grupo. Um total de 28 animais por experimento foi usado. Dois experimentos consecutivos (1 e 2, 3 e 4 e 5 e 6) eram réplicas exatas um do outro. Isto resultou em um número total de oito animais por grupo de tratamento no final do estudo. Um grupo de tratamento de $n = 4$ animais em cada experimento era um grupo tratado com veículo. Em adição ao grupo tratado com veículo, os efeitos da desipramina em 3 mg/kg, 6 mg/kg, 12 mg/kg, 30 mg/kg e 60 mg/kg e lorazepam a 1 mg/kg foram testados nos experimentos 1 e 2. Nos experimentos 3 e 4 os efeitos do Composto Nº 8 em 3 mg/kg, 6 mg/kg, 12 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg e 120 mg/kg foram testados. Nos experimentos 5 e 6 os efeitos de venlafaxina e maprotilina a 12 mg/kg, 30 mg/kg e 60 mg/kg foram testados. No curso do estudo um rato morreu devido à dose errada

em grupo tratado com desipramina 12 mg/kg, então este grupo consistia em sete animais no final do estudo.

O aparelho básico consistia em um cilindro (46 cm de altura x ~20 cm de diâmetro) enchido com água para uma profundidade de 30 cm, em uma temperatura de $25 \pm 1^\circ \text{C}$. A versão automatizada do FST foi usada para realizar os experimentos. Tubulação para enchimento e esvaziamento de água automáticos conectada aos quatro cilindros. Os cilindros foram postos nas câmaras de divisão de 25 cm de largura para separar os animais visualmente. Cada sessão experimental de 5 minutos foi gravada em fita de vídeo e analisada em tempo real por *software* de computador (Clever Systems, Inc.) para quatro animais de uma vez. Os tempos de imobilidade, nado, escalada e escape foram registrados pelo *software*. As quatro atividades são definidas como segue. Imobilidade: o animal flutua imóvel ou faz apenas aqueles movimentos necessários para manter sua cabeça acima da água; Escalada: o animal se move vigorosamente e verticalmente, enquanto arranhando a parede em torno do cilindro; Nado: o animal se move horizontalmente em torno do cilindro mais do que necessário para manter sua cabeça acima da água; e Escape: soma de todos os movimentos ativos vigorosos.

A habilidade de um composto de teste em diminuir a duração ou frequência de imobilidade, ou mudanças em tempo de nado, escalada e escape, foi medida usando o procedimento FST acima descrito. Antidepressivos clinicamente eficazes e/ou compostos novos que têm propriedades antidepressivas potenciais diminuem a duração ou frequência de imobilidade no FST quando administrados entre as sessões de pré-teste e teste. A análise dos resultados nos estudos descritos foi focada no tempo de imobilidade durante sessão de teste de 5 minutos.

Houve duas sessões de nado em cada experimento. Primeiro, uma sessão de nado de pré-teste por 15 minutos foi realizada. Seguindo 48 horas depois foi uma sessão de teste de 5 minutos de duração. Quando do término da sessão de nado, cada animal foi posto sob uma lâmpada de aquecimento em uma gaiola com leito macio por aproximadamente 15 minutos para prevenir hipotermia.

Os animais foram pré-tratados com um veículo ou composto de teste após o término da sessão de nado de pré-teste, então 24 horas depois e então um pouco antes da sessão de teste de 5 minutos; isto é, três injeções foram dadas a cada animal entre as duas sessões de nado que aconteceram em 3 dias consecutivos. O tempo antes da sessão de teste foi 1 hora para desipramina, maprotilina, venlafaxina, lorazepam ou 4 horas para Composto Nº 8; o tempo do efeito máximo no teste de ataques por eletrochoque máximo (MES).

Os dados foram analisados usando *software* GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., São Diego, CA). Para a comparação do efeito de doses diferentes para vários fármacos sobre imobilidade em FST ANOVA de um fator foi usado seguido por teste de comparação múltipla de Dunnett. Os valores de ED_{50} e E_{max} foram calculados para desipramina e Composto Nº 8 usando análise de regressão não-linear com uma equação de declínio exponencial de uma fase para ajuste de curva. Os valores de ED_{50} e E_{max} foram estatisticamente comparados usando teste t bilateral.

Todos os fármacos antidepressivos testados diminuíram o tempo de imobilidade durante a sessão de teste de 5 minutos. O efeito da desipramina foi estatisticamente significativa a 6 mg/kg, 12 mg/kg, 30 mg/kg e 60 mg/kg. O ED_{50} calculado para desipramina foi $2,0 \pm 0,1$ mg/kg (CI = 1,3 – 3,3 mg/kg) e seu E_{max} foi $50,0 \pm 8,4$ segundos (CI = 31,8 – 57,5). O efeito de tratamento com Composto Nº 8 foi estatisticamente significativo a 12 mg/kg, 60 mg/kg e 120 mg/kg comparado com controles tratados com veículo. A grande variabilidade entre ratos individuais tornou o efeito da dose de 30 mg/kg de Composto Nº 8 não significativamente diferente do controle. Por esta razão os dados de imobilidade para a dose de 30 mg/kg não foram usados no cálculo de ED_{50} . O ED_{50} calculado para Composto Nº 8 foi $5,6 \pm 0,6$ mg/kg (CI = 2,2 – 15,6 mg/kg) e seu E_{max} foi $67,0 \pm 11,6$ segundos (CI = 30,3 – 103,8). O valor de ED_{50} para o Composto Nº 8 foi significativamente diferente do valor de ED_{50} para desipramina em $p < 0,001$ (teste t bilateral). Não houve nenhuma diferença estatisticamente significativa entre valores E_{max} para desipramina e Composto Nº 8. Venlafaxina e maprotilina (controles positivos) foram testados apenas em três doses de 12 mg/kg, 30 mg/kg e 60 mg/kg. A

- imobilidade dos animais tratadas nas doses de 30 mg/kg e 60 mg/kg foi significativamente diferente de controles tratados com veículo para ambas venlafaxina e maprotilina. No entanto, há muito poucos pontos de dados para calcular um ED₅₀ para esses dois fármacos. Lorazepam (controle negativo) foi testado em 1 mg/kg e não mostrou nenhum efeito significativo sobre o tempo de imobilidade do rato durante a sessão de teste. Os resultados indicam que o composto Nº 8 tem atividade tipo antidepressiva no FST.

Tabela 4. Valores de ED₅₀ e E_{max} para Composto Nº 8 e DMI no EST

	ED ₅₀ mg/kg	ED ₅₀ SEM	ED ₅₀ CI	E _{max} %	E _{max} SEM	E _{max} CI
Composto Nº 8	5,6	0,6	2,2 – 15,6	57,0	11,6	30,3 – 103,8
DMI	2,0	0,1	1,3 – 3,3	50,0	8,4	31,8 – 57,7

Exemplo 16

10

Modelo de Estresse Leve Crônico (Crônico)

- No modelo de estresse leve crônico (CMS), ratos submetidos a uma variedade de estressores leves por um período de tempo prolongado mostram, dentre outros danos comportamentais, bioquímicos e fisiológicos, uma diminuição substancial em sua responsividade a estímulo de recompensa. Este déficit é geralmente monitorado por uma diminuição no consumo da solução de sacarose a 1%, mas pode ser também visto em outros testes, tal como um condicionamento de preferência de lugar ou auto-estimulação intracranial. Uma vez que a subsensibilidade para recompensa parece refletir anhedonia (incapacidade em sentir prazer), que é um sintoma central e distúrbios depressivos maiores, o procedimento de CMS pode servir como uma ferramenta de pesquisa adequada em estudos dos mecanismos de ação antidepressiva.

- Ratos Wistar machos foram trazidos para o laboratório dois meses antes do início do experimento. Exceto conforme descrito abaixo, os animais foram alojados sozinhos com alimento e água livremente disponíveis, e foram mantidos em condições de luz/escuro de 12 horas e em uma temperatura constante ($22 \pm 2^\circ \text{C}$) e umidade ($50 \pm 5\%$).

Os animais foram primeiro treinados para consumir uma solução de sacarose a 1%; o treinamento consistia em oito testes de linha de base de 1 hora em que a sacarose foi apresentada, na gaiola de permanência, seguindo 14 horas de privação de alimento e água; a ingestão de sacarose foi medida pesando garrafas pré-pesadas contendo a solução de sacarose, no final do teste. Subsequentemente, o consumo de sacarose foi monitorado, sob condições similares, em intervalos semanais durante toda a duração do experimento.

Com base em suas ingestões de sacarose no teste de linha de base final, os animais foram divididos em dois grupos comparados. Um grupo de animais foi submetido ao procedimento de estresse leve crônico por um período de 7 semanas consecutivas. Cada semana de regime de estresse consistia em: dois períodos de privação de alimento ou água, dois períodos de inclinação de gaiola de 45 graus, dois períodos de iluminação intermitente (luzes acesas e desligadas a cada 2 horas), dois períodos de gaiola suja (250 ml de água em leito de serragem), um período de alojamento em par, dois períodos de iluminação estroboscópica de baixa intensidade (150 flash/min) e três períodos de nenhum estresse. Todos os estressores eram de 10-14 horas de duração e foram aplicados individualmente e continuamente, dia e noite. Os animais de controle foram alojados em salas separadas e não tiveram nenhum contato com os animais estressados. Eles foram privados de alimento e água pelas 14 horas precedendo cada teste de sacarose, mas de outro modo alimento e água estavam livremente disponíveis na gaiola de permanência.

Com base em suas ingestões de sacarose seguindo 2 semanas iniciais de estresse, ambos animais estressados e de controle foram cada um divididos mais em subgrupos combinados ($n = 8$) e pelas cinco semanas subsequentes eles receberam administração intraperitoneal uma vez diária de veículo (metilcelulose a 0,5%, 1 mg/kg), Composto Nº 8 a 12 mg/kg, 30 mg/kg ou 60 mg/kg, imiprimina a 10 g/kg ou venlafaxina a 10 mg/kg como tratamentos de referência. Os fármacos foram administrados aproximadamente às 10:00 e os testes de sacarose semanais foram realizados 24 horas seguindo as últimas injeções de fármaco. Após cinco semanas,

todos os tratamentos foram terminados e 24 horas depois as amostras de sangue e/ou cérebro foram coletadas de todos os animais e submetidas à análise bioquímica adicional. Estresse foi continuado durante todo o período de tratamento.

5 Os animais foram individualmente removidos de suas salas de alojamento para outra sala para sacrifício. Então eles foram decapitados em uma ordem semialeatorizada. Cérebros inteiros foram removidos, rapidamente congelados em gelo seco/n-heptano imediatamente após sacrifício e armazenados em frascos de plástico a -70°C . Sangue do tronco para plasma
10 ma foi coletado em tubos de EDTA que continham EDTA (aproximadamente 1,6 mg/ml de sangue). O sangue de EDTA foi centrifugado diretamente a 1500 xg por 10 minutos a 4°C . O plasma foi aspirado e armazenado em tubos Eppendorf a -70°C . Adicionalmente, 2 lotes de 20 ml de plasma de animais puros foram preparados para geração de uma curva padrão de
15 composto para bioanálise.

Todos os resultados obtidos neste estudo foram analisados através de análises múltiplas de variância com três fatores entre indivíduos (estresse/controle, tratamentos com fármaco e testes de sacarose sucessivos). O teste LSD de Fisher foi usado para as comparações *post-hoc* de
20 médias.

Estresse leve crônico causou uma diminuição gradual no consumo de solução de sacarose a 1%. No teste de linha de base final, todos os animais beberam aproximadamente 11 g de solução de sacarose. Seguindo as duas semanas iniciais de estresse, as ingestões permaneceram em um
25 nível similar em controles, mas caíram para aproximadamente 6 g em animais estressados, resultando em um efeito de Grupo significativo [$F(1,84) = 87,204$; $p < 0,001$]. Tal diferença entre animais controle e estressados tratados com veículo persistiu em nível similar pelo restante do experimento.

Conforme comparado com administração de veículo, **Imipramina** foi inativa em controles [Efeito de tratamento: $F(1,84) = 1,578$; NS] e causou Efeito de tratamento significativo: $F(1,84) = 22,651$; $p < 0,001$ e interação Tratamento x Semanas: $F(5,48) = 2,717$; $p = 0,025$] em animais estressados. Similarmente, **Venlafaxina** foi inativa em controles [Efeito de tratamento:

$F(1,84) = 0,208$; NS] e causou Efeito de tratamento significativo: $F(1,84) = 35,724$; $p < 0,001$ e interação Tratamento x Semanas: $F(5,48) = 3,219$; $p = 0,010$] em animais estressados.

Conforme comparado com scores de Semana 0, o aumento em ingestão de sacarose em animais estressados atingiu significância estatística após quatro semanas de tratamento com imipramina ($p < 0,05$) e venlafaxina ($p < 0,01$) e este efeito foi mantido em seguida. Um animal estressado (no. 480) não respem queu a tratamento com velanfaxina, mas não foi excluído da análise estatística.

Conforme comparado com administração de veículo, o Composto Nº 8 não causou Efeitos de tratamento significantes em controle [$F(3,168) = 1,198$. NS] e em animais estressados [$F(3,168) = 1,676$; NS], indicando que o composto é inativo no modelo CMS de depressão.

Exemplo 17

Ensaio Residente/Intruso (também conhecido como Ensaio de Estresse Social Crônico)

O ensaio residente/intruso comportamental é usado para avaliar compostos quanto à atividade tipo antidepressiva. O Composto Nº 8 foi testado neste ensaio, com o ensaio realizado de acordo com o procedimento conforme descrito em Rygula, R., Abumaria, N., Flugge, G., Fuchs, E., Ruther, E., Havemann-Reinecke, U., *Behavioral Brain Research*, 163 (2005), p.p. 127-134.

As Tabelas 5, 6 e 7 abaixo listam valores médios e desvio padrão para parâmetros de medição, para os compostos que segue, administrados p.o. (oralmente): veículo, composto controle imipramina a 10 mg/kg e venlafaxina a 10 mg/kg, Composto Nº 8 a 60 mg/kg e Composto Nº 8 a 120 mg/kg.

Tabela 5: Efeito do Residente/Intruso sobre a Ingestão de Sacarose

Tratamento	Dose mg/kg	INGESTÃO DE SACAROSE Média ± SD		
		Semana 3	Semana 4	Semana 5
Veículo - não-estressado	0	90,2 ± 2,5*	89,0 ± 4,2*	91,7 ± 2,1*
Veículo - estressado	0	51,7 ± 26,7	69,3 ± 7,5	66,3 ± 6,1
Imipramina – não-estressado	10	87,9 ± 2,7	89,7 ± 5,3	91,0 ± 3,7
Imipramina - estressado	10	70,5 ± 19,5	78,3 ± 15,1	73,6 ± 19,4
Venlafaxina – não-estressado	10	88,4 ± 9,1	91,5 ± 5,6	87,9 ± 15,0
Venlafaxina - estressado	10	74,5 ± 16,7	76,1 ± 18,2	73,3 ± 17,6
Composto Nº 8 – não-estressado	60	90,9 ± 3,5	92,3 ± 1,4	88,9 ± 7,4
Composto Nº 8 - estressado	60	92,1 ± 3,2*	89,5 ± 6,9*	92,4 ± 4,5*
Composto Nº 8 – não-estressado	120	83,6 ± 22,1	91,3 ± 4,6	89,3 ± 5,1
Composto Nº 8 - estressado	120	76,1 ± 20,8	75,5 ± 20,6	87,4 ± 7,9*

*estatisticamente significativamente diferente dos animais estressados de veículo

Tabela 6: Efeito do Residente/Intruso sobre Atividade Locomotora

Tratamento	Dose mg/kg	Locomotora Média ± SD	Levantar Mean ± SD	Farejar para cima Média ± SD	Farejar para baixo Média ± SD
Veículo não-estressado	0	semana 1 8184,7 ± 1597,2 semana 5 8102,3 ± 1805,6*	semana 1 50,8 ± 10,2* semana 5 46,8 ± 7,6*	semana 1 47,8 ± 9,6 semana 5 43 ± 6,6*	semana 1 24,5 ± 4,9 semana 5 29,8 ± 5,3*
Veículo estres-sado	0	semana 1 5816,8 ± 1589,6 semana 5 3920,8 ± 887,3	semana 1 28 ± 11,2 semana 5 18 ± 9,1	semana 1 27,5 ± 10,8 semana 5 14,5 ± 6,7	semana 1 15,8 ± 5,7 semana 5 9 ± 2,6
Imipramina não-estressado	10	semana 1 8162,8 ± 929,9 semana 5 7278 ± 1030	semana 1 51,5 ± 12,6 semana 5 42,1 ± 2,9	semana 1 48,1 ± 10,3 semana 5 37,5 ± 2,1	semana 1 25,8 ± 4,9 semana 5 26,4 ± 5,2
Imipramina estressado	10	semana 1 6037,8 ± 1382,8 semana 5 5642,8 ± 998,6	semana 1 30 ± 9,5 semana 5 27,8 ± 7,4	semana 1 27,5 ± 7,9 semana 5 24,3 ± 5,1	semana 1 14,4 ± 4,4 semana 5 17,3 ± 3,4*
Venlafaxina não-estressado	10	semana 1 9094,9 ± 1832,7 semana 5 8078,6 ± 1665,2	semana 1 48,3 ± 11,2 semana 5 40,1 ± 8,9	semana 1 43,3 ± 8,9 semana 5 38,6 ± 7,7	semana 1 27,1 ± 5,2 semana 5 27 ± 4,7
Venlafaxina estressado	10	semana 1 6233,6 ± 1087,2 semana 5 6250,1 ± 789,2*	semana 1 30,8 ± 6,6 semana 5 35,1 ± 7,4	semana 1 28,6 ± 6,5 semana 5 33,1 ± 7,5*	semana 1 14,9 ± 3,5 semana 5 18,3 ± 3,6*
Composto Nº 8 não-estressado	60	semana 1 8288,6 ± 2117,5 semana 5 7922,9 ± 1476	semana 1 49,6 ± 8,7 semana 5 37,4 ± 11,5	semana 1 44,1 ± 9,4 semana 5 33,4 ± 11,2	semana 1 20,9 ± 3,3 semana 5 23,5 ± 6,4
Composto Nº 8 estressado	60	semana 1 5858,5 ± 708,2 semana 5 7080,9 ± 1238,7*	semana 1 26,5 ± 6,1 semana 5 32,8 ± 10,3	semana 1 25 ± 7,3 semana 5 30,6 ± 11,1	semana 1 13 ± 3,3 semana 5 24,8 ± 5,7*

Composto Nº 8 não-estressado	120	semana 1 8056,6 ± 867,2	semana 1 42 ± 10,6	semana 1 37,6 ± 8,4	semana 1 22,8 ± 3,7
		semana 5 8648,3 ± 1060,9	semana 5 36,5 ± 6,3	semana 5 33,5 ± 5,9	semana 5 25,5 ± 4,1
Composto Nº 8 estressado	120	semana 1 6168,3 ± 1132,1	semana 1 29,3 ± 7	semana 1 27,5 ± 6,1	semana 1 13 ± 3,6
		semana 5 6444 ± 1010,3*	semana 5 30,1 ± 6,4	semana 5 30,4 ± 7,5	semana 5 22,5 ± 4,1*

Tabela 7: Efeito do Residente/Intruso sobre Teste de Nado Forçado

Tratamento	Dose mg/kg	Imobilidade durante 5 minutos: Semana 5 Média ± SD
Veículo - não-estressado	0	165,5 ± 25*
Veículo - estressado	0	227 ± 40,2
Imipramina – não-estressado	10	125,3 ± 50,1
Imipramina - estressado	10	157,5 ± 71,6
Venlafaxina – não-estressado	10	181,8 ± 27,6
Venlafaxina - estressado	10	190,4 ± 36,8
Composto Nº 8 – não-estressado	60	164,3 ± 25,3
Composto Nº 8 - estressado	60	175,1 ± 29,5
Composto Nº 8 – não-estressado	120	136,7 ± 34,9
Composto Nº 8 - estressado	120	128,3 ± 37,4 *

*estatisticamente significativamente diferente dos animais estressados de veículo

- 5 O Composto Nº 8 era ativo no ensaio residente/intruso indicando que o Composto Nº 8 deve ser esperado ser ativo como um antidepressivo.

Exemplo 18

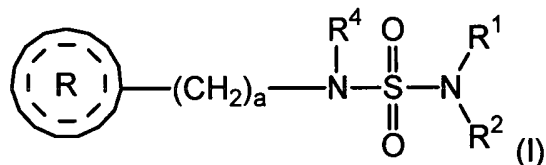
- 10 Como uma modalidade específica de uma composição oral, 100 mg do Composto Nº 8 preparado como no Exemplo 7 são formulados com lactose finalmente dividida suficiente para prover uma quantidade total de 580 a 590 mg para encher uma cápsula de gelatina dura de tamanho O.

- 15 Embora a invenção acima ensine os princípios da presente invenção, com exemplos providos para o propósito de ilustração, será compreendido que a prática da invenção compreende todas das variações, a-

daptações e/ou modificações comuns que estiverem dentro do escopo das reivindicações e seus equivalentes que seguem.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I)



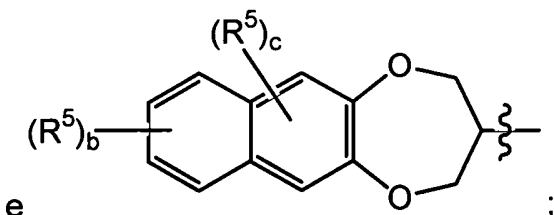
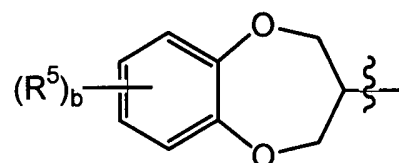
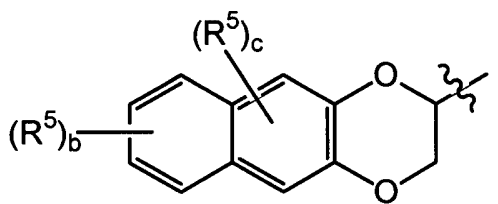
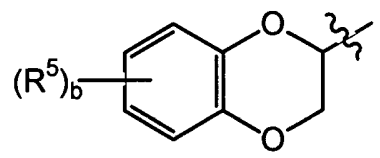
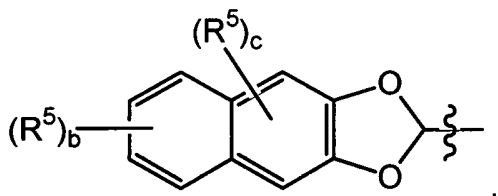
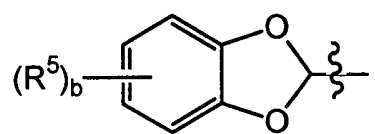
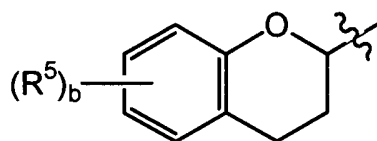
em que

5 R^1 e R^2 são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio e alquila inferior;

R^4 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e alquila inferior;

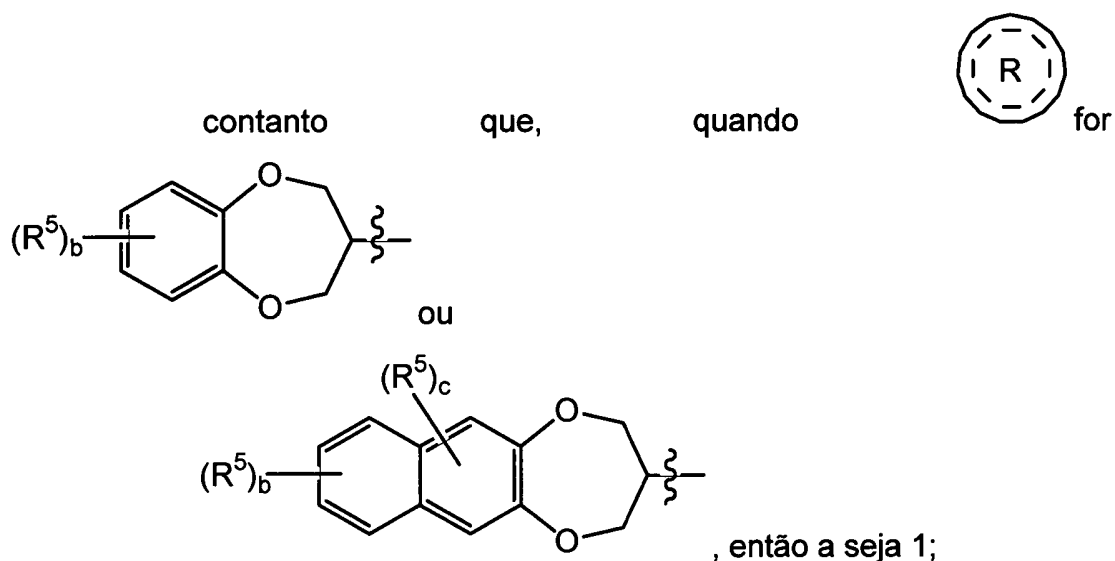
a é um número inteiro de a partir de 1 a 2;

10  é selecionado do grupo consistindo em



em que b é um número inteiro de a partir de 0 a 4; e em que c é um número inteiro de a partir de 0 a 2;

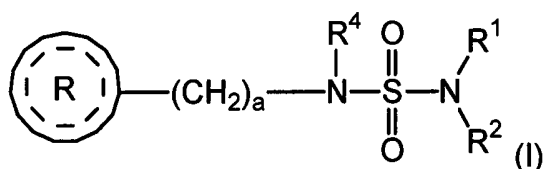
cada R^5 é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, alquila inferior e nitro;



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável,

- 5 caracterizado pelo fato de que é para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de depressão em um indivíduo com necessidade dele.

2. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que



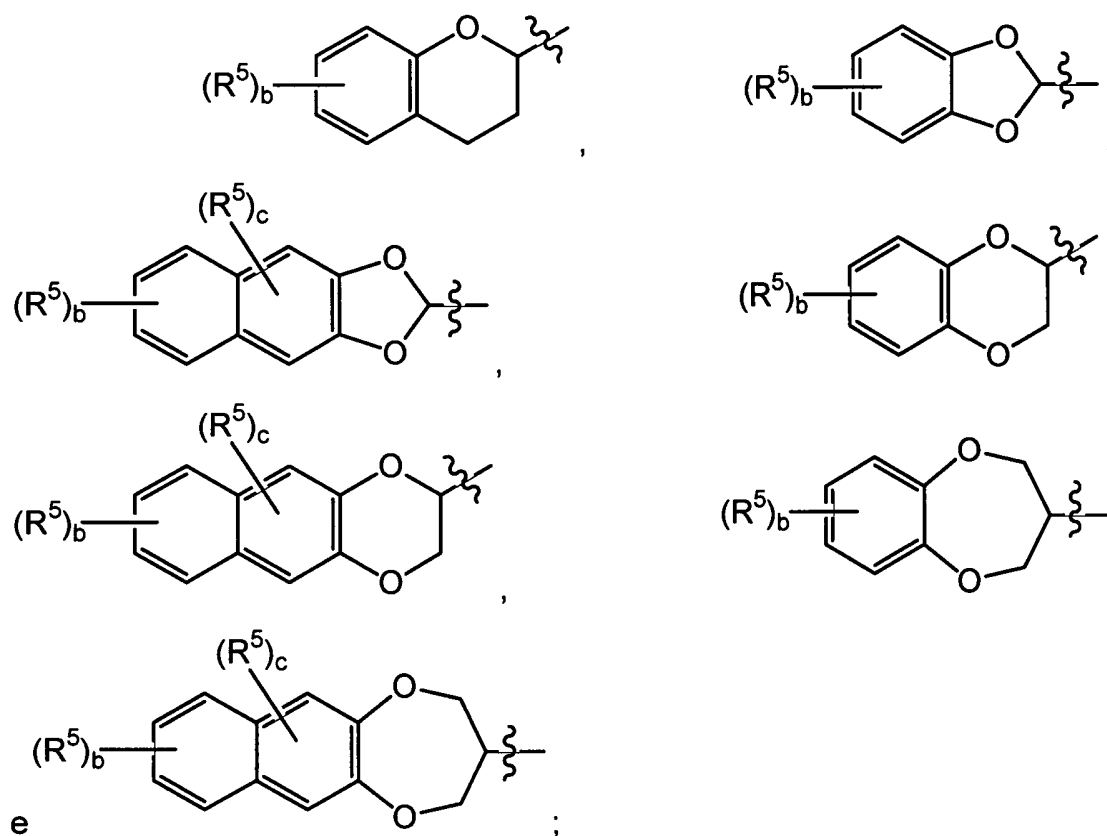
em que

- 10 R^1 e R^2 são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio e alquila inferior;

R^4 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e alquila inferior;

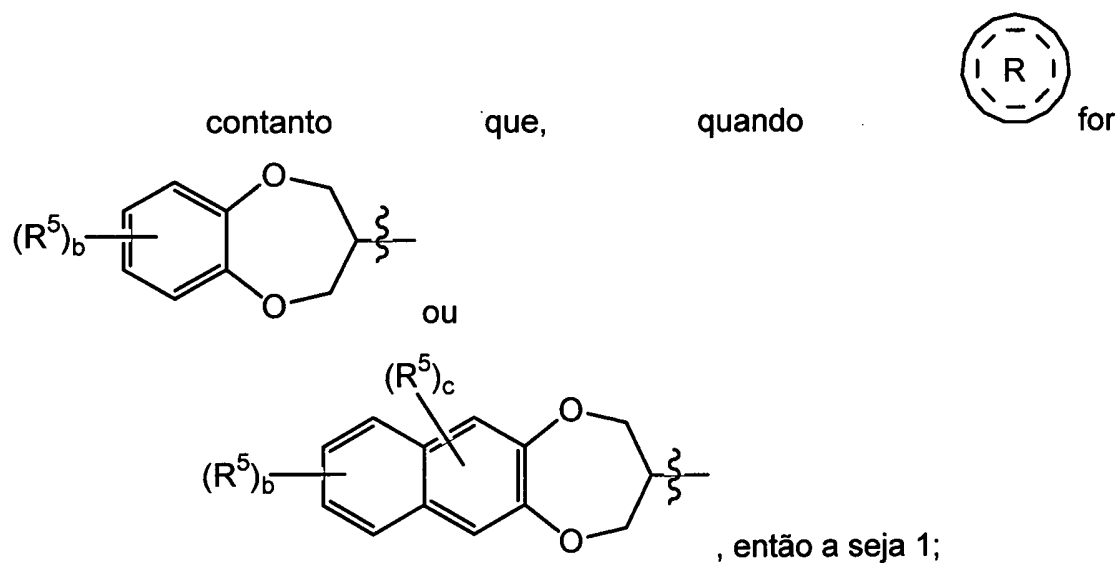
a é um número inteiro de a partir de 1 a 2;

- 15  é selecionado do grupo consistindo em



em que b é um número inteiro de a partir de 0 a 2; e em que c é um número inteiro de a partir de 0 a 1;

cada R^5 é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, alquila inferior e nitro;



5

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

3. Uso de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que

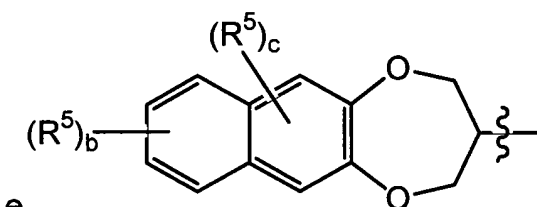
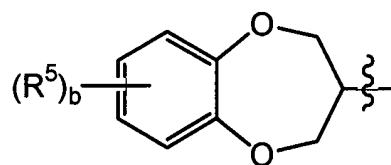
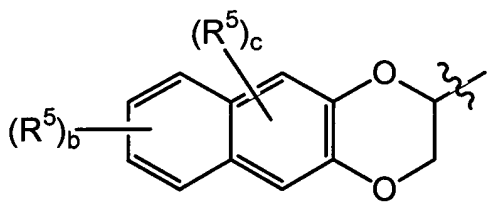
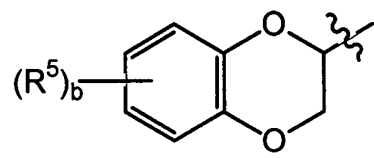
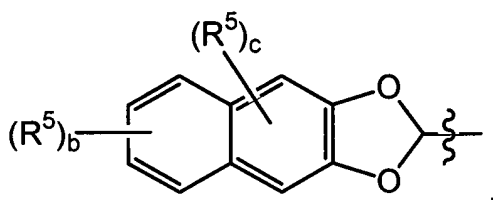
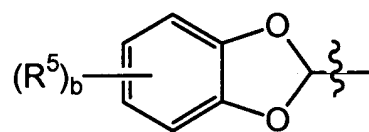
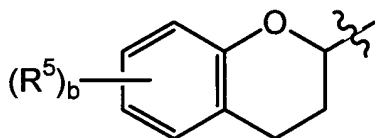
R^1 e R^2 são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio e alquila inferior;

R^4 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e alquila inferior;

5 a é um número inteiro de a partir de 1 a 2;



é selecionado do grupo consistindo em



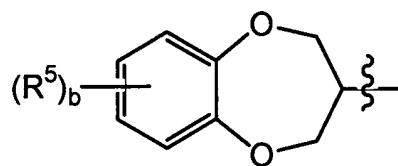
e

em que b é um número inteiro de a partir de 0 a 2; e em que c é 0;

10 cada R^5 é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, alquila inferior e nitro;



contanto que quando



então a seja 1;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

4. Uso de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que

R^1 e R^2 são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio e alquila inferior;

5 R^4 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e metila;
a é um número inteiro de a partir de 1 a 2;



é selecionado do grupo consistindo em 2-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila), 2-(benzo[1,3]dioxolila), 2-(3,4-diidro-2H-benzo[1,4] dioxepinila), 2-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila), 2-(6-cloro-2,3-diidro-benzo[1,4] dioxinila), 2-(6-fluor-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila), 2-(cromanila), 2-(5-fluor-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila), 2-(7-cloro-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila), 2-(6-cloro-benzo[1,3]dioxolila), 2-(7-nitro-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila), 2-(7-metil-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila), 2-(5-cloro-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila), 2-(6-bromo-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila), 2-(6,7-dicloro-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila), 2-(8-cloro-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila), 2-(2,3-diidro-nafto[2,3-b][1,4]dioxinila) e 2-(4-metil-benzo[1,3]dioxolila);



contanto que quando for 2-(3,4-diidro-2H-benzo[1,4]dioxepinila), então a seja 1;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

20 5. Uso de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que

R^1 e R^2 são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio e metila;

25 R^4 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e metila;
a é um número inteiro de a partir de 1 a 2;



é selecionado do grupo consistindo em 2-(benzo[1,3]dioxolila), 2-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila), 2-(2,3-diidro-benzo[1,4] dioxinila), 2-(6-cloro-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila), 2-(7-cloro-2,3-diidro-

benzo[1,4]dioxinila), 2-(7-metil-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila), 2-(6-bromo-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila) e 2-(6,7-dicloro-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila);
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

5 6. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula (I) é selecionado do grupo consistindo em (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida; e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

7. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a depressão é selecionada do grupo consistindo em distúrbio depressivo maior, depressão unipolar, depressão refratária a tratamento, depressão resistente, depressão ansiosa e distímia.

8. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a depressão é selecionada do grupo consistindo em distúrbio depressivo maior, depressão unipolar, depressão refratária a tratamento, depressão resistente e depressão ansiosa.

9. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a depressão é selecionada do grupo consistindo em distúrbio depressivo maior, depressão unipolar, depressão refratária a tratamento, depressão resistente e depressão ansiosa.

20 10. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a depressão é distúrbio depressivo maior.

11. Uso de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto selecionado do grupo consistindo em (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, caracterizado pelo fato de que é para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de depressão em um indivíduo com necessidade dele.

12. Uso de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que a depressão é selecionada do grupo consistindo em distúrbio depressivo maior, depressão unipolar, depressão refratária a tratamento, depressão resistente, depressão ansiosa e distímia.

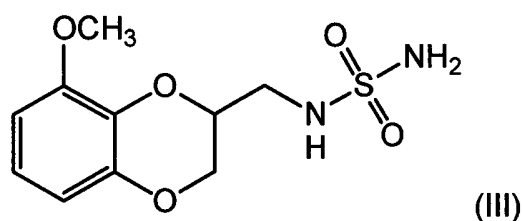
13. Uso de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que a depressão é selecionada do grupo consistindo em depressão

unipolar, depressão refratária a tratamento, depressão resistente e depressão ansiosa.

14. Uso de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que a depressão é selecionada do grupo consistindo em distúrbio depressivo maior, depressão unipolar, depressão refratária a tratamento, depressão resistente e depressão ansiosa.

15. Uso de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que a depressão é distúrbio depressivo maior.

16. Uso de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (III)



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável,

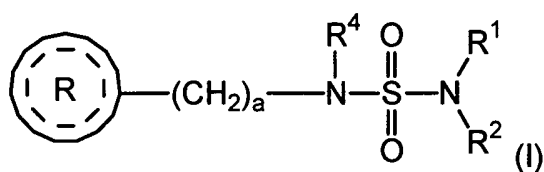
caracterizado pelo fato de que é para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de depressão em um indivíduo com necessidade dele.

17. Uso de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que a depressão é selecionada do grupo consistindo em distúrbio depressivo maior, depressão unipolar, depressão refratária a tratamento, depressão resistente e depressão ansiosa.

18. Uso de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que a depressão é selecionada do grupo consistindo em distúrbio depressivo maior, depressão unipolar, depressão refratária a tratamento, depressão resistente e depressão ansiosa.

19. Uso de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que a depressão é distúrbio depressivo maior.

20. Uso de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um antidepressivo e um composto de fórmula (I)



em que

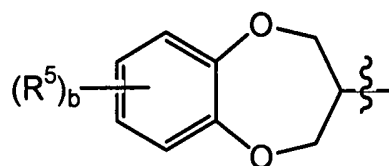
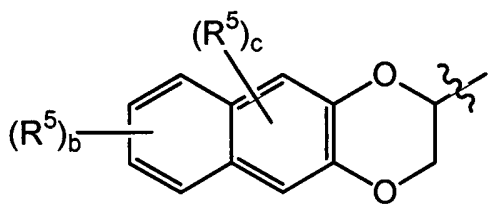
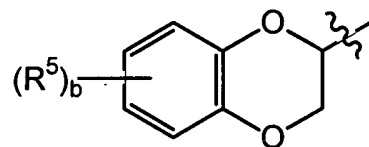
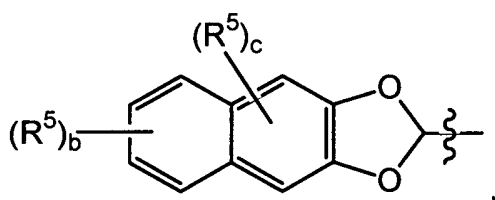
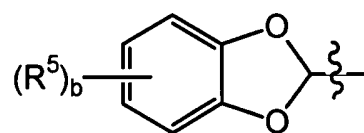
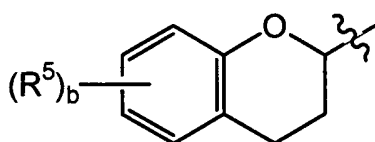
R^1 e R^2 são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio e alquila inferior;

R^4 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e alquila inferior;

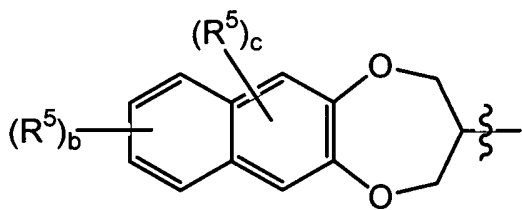
a é um número inteiro de a partir de 1 a 2;



é selecionado do grupo consistindo em

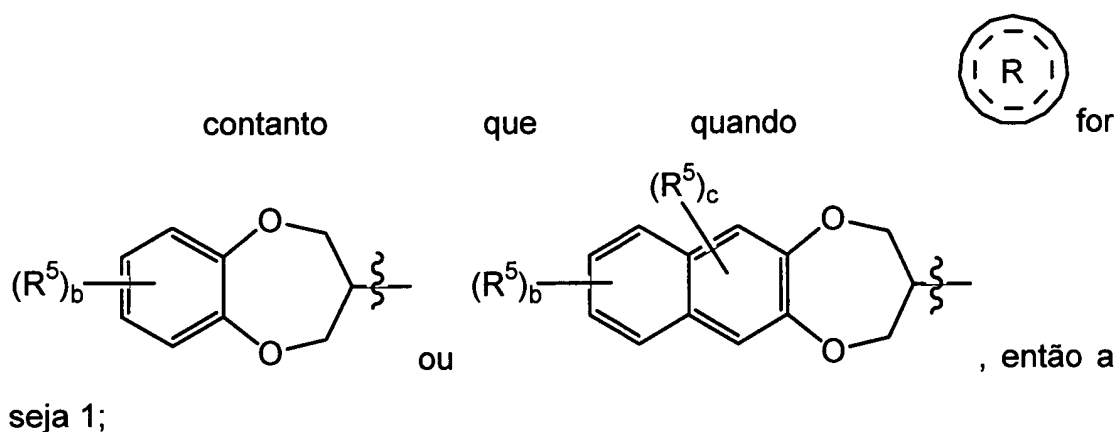


e



em que b é um número inteiro de a partir de 0 a 4; e em que c é um número inteiro de a partir de 0 a 2;

10 cada R^5 é independentemente selecionado do grupo consistindo em halogênio, alquila inferior e nitro;



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável,

caracterizado pelo fato de que é para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de depressão, em co-terapia, em um indivíduo com necessidade dele.

- 5 21. Uso de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula (I) é selecionado do grupo consistindo em (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida; e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

- 10 22. Uso de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o antidepressivo é selecionado do grupo consistindo em imipramina, amitriptilina, desipramina, nortriptilina, doxepina, protriptilina, trimipramina, maprotilina, amoxapina, trazodona, bupropiona, clomipramina, fluoxetina, duloxetina, escitalopram, citalopram, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, nefazadona, venlafaxina, milnacipran, reboxetina, mirtazapina, fenelzina,
- 15 tranilcipromina, moclobemida, kava-kava, Erva de São João, s-adenosilmetionina, hormônio de liberação de tirotropina, antagonistas de receptor de neuroquinina e triiodotironina.

- 20 23. Uso de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o antidepressivo é selecionado do grupo consistindo em inibidores de mono-amina oxidase, tricíclicos, inibidores de reabsorção de serotonina, inibidores de reabsorção noradrenérgicos de serotonina, agentes noradrenérgicos e serotoninérgicos específicos e antidepressivos atípicos.

- 25 24. Uso de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o antidepressivo é selecionado do grupo consistindo em fenelzina, tranilcipromina, moclobemida, imipramina, amitriptilina, desipramina, nor-

triptilina, doxepina, protriptilina, trimipramina, clomipramina, amoxapina, fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, fluvoxamina, venlafaxina, milnacipran, mirtazapina e bupropiona.

25. Uso de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo
5 fato de que o antidepressivo é selecionado do grupo consistindo em neuropeptídeos, compostos de direcionamento a receptores de neuropeptídeo e hormônios.

26. Uso de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo
menos um antidepressivo e um composto selecionado do grupo consistindo
10 em (2S)-(-)-N-(6-cloro-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetil)-sulfamida, e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, caracterizado pelo fato de que é para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de depressão, em co-terapia, em um indivíduo com necessidade dele.

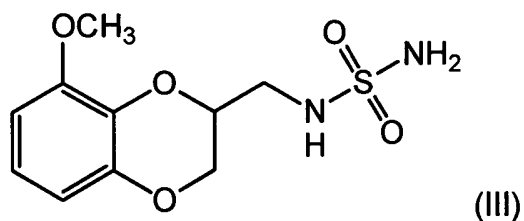
27. Uso de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo
15 fato de que o antidepressivo é selecionado do grupo consistindo em imipramina, amitriptilina, desipramina, nortriptilina, doxepina, protriptilina, trimipramina, maprotilina, amoxapina, trazodona, bupropiona, clomipramina, fluoxetina, duloxetina, escitalopram, citalopram, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, nefazadona, venlafaxina, milnacipran, reboxetina, mirtazapina, fenelzina,
20 tranilcipromina, moclobemida, kava-kava, Erva de São João, s-adenosilmetionina, hormônio de liberação de tirotropina, antagonistas de receptor de neuroquinina e triiodotironina.

28. Uso de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo
fato de que o antidepressivo é selecionado do grupo consistindo em inibido-
25 res de mono-amina oxidase, tricíclicos, inibidores de reabsorção de serotonina, inibidores de reabsorção noradrenérgicos de serotonina; agentes noradrenérgicos e serotoninérgicos específicos e antidepressivos atípicos.

29. Uso de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo
fato de que o antidepressivo é selecionado do grupo consistindo em fenelzi-
30 na, tranilcipromina, moclobemida, imipramina, amitriptilina, desipramina, nortriptilina, doxepina, protriptilina, trimipramina, clomipramina, amoxapina, fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, fluvoxamina, venlafaxina, milnacipran, mirtazapina e bupropiona.

30. Uso de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que o antidepressivo é selecionado do grupo consistindo em neuropeptídeos, compostos de direcionamento a receptores de neuropeptídeo e hormônios.

5 31. Uso de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um antidepressivo e um composto de fórmula (III)



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável,

caracterizado pelo fato de que é para a preparação de uma
composição farmacêutica para o tratamento de depressão, em co-terapia,
10 em um indivíduo com necessidade dele.

RESUMO

Patente de Invenção: **"USO DE COMPOSTOS DERIVADOS DE HETEROCICLO SULFAMIDA BENZOFUNDIDOS PARA O TRATAMENTO DE DEPRESSÃO"**.

- 5 A presente invenção é um método para o tratamento de depressão compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade dele uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais novos derivados de heterociclo sulfamida benzofundidos de fórmula (I) e fórmula (II) conforme aqui definido. A presente invenção refere-se a um método para o tratamento de
- 10 depressão, o qual inclui mono-terapia e alternativamente co-terapia com pelo menos um antidepressivo.